



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA**

“NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA S100B Y PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR GLIAL RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA. EVIDENCIA PARA SU APLICACIÓN CLÍNICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.”

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROCIRUGÍA**

PRESENTA

DR. JUAN PABLO CARRASCO HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR

DR. RAFAEL MENDIZÁBAL GUERRA

ASESORES DE TESIS

DR. RAFAEL MENDIZÁBAL GUERRA

DRA. MARÍA DEL CARMEN PALACIOS REYES

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018



HJM 0396/18-R



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DE 2018

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

“NIVELES SÉRICOS DE PROTEÍNA S100B Y PROTEÍNA ÁCIDA FIBRILAR
GLIAL RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE ISQUEMIA CEREBRAL
TARDÍA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
ANEURISMÁTICA. EVIDENCIA PARA SU APLICACIÓN CLÍNICA. REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.”

Dr. Jaime Mellado Ábrego
Titular de la Unidad de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dr. Rafael Mendizábal Guerra
Jefe del Servicio de Neurocirugía
Profesor Titular del Curso de Neurocirugía
Asesor de Tesis
Hospital Juárez de México

Dra. María del Carmen Palacios Reyes
Asesora de Tesis
Unidad de Investigación en Genética y Cáncer
Hospital Juárez de México

REGISTRO COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: HJM 0396/18-R

El presente trabajo se realizó en el Servicio de Neurocirugía y en la Unidad de Investigación en Genética y Cáncer del Hospital Juárez de México, bajo la asesoría de la Dra. María del Carmen Palacios Reyes y el Dr. Rafael Mendizábal Guerra, con registro ante el Comité de Investigación y Ética en Investigación HJM 0396/18-R

DEDICATORIA:

A mi madre Elina, a mi hermana Gabriela, a mi esposa María Fernanda por su apoyo incansable e incondicional, a mi hijo Juan Sebastián porque el tiempo invertido para completar esta etapa, fue su tiempo, el que mereció guardar para sus recuerdos más emotivos y felices.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. Rafael Mendizábal Guerra, Jefe del Servicio de Neurocirugía del Hospital Juárez de México, académico abnegado y neurocirujano ejemplar, ya que sin su aceptación aquel día de entrevista ni su apoyo durante estos años, habría sido imposible alcanzar este momento; a los médicos adjuntos al Servicio de Neurocirugía en la persona de los Doctores Rubén Acosta, Julio Soto, Arturo Ayala, Gustavo Melo y Alberto De Montesinos, por su apoyo y enseñanzas, especial agradecimiento a la Dra. María del Carmen Palacios Reyes y por su intermedio a la Unidad de Investigación del Hospital Juárez de México por su valioso tiempo y ayuda sincera para concretar este y otros proyectos, y sobre todo mi profunda gratitud a las personas que en condición de pacientes fueron parte fundamental de esta parte de mi formación profesional.

CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| ANTECEDENTES. - | 1 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. -..... | 6 |
| JUSTIFICACIÓN. -..... | 6 |
| OBJETIVOS. -..... | 7 |
| OBJETIVO GENERAL: | 7 |
| OBJETIVOS PARTICULARES: | 7 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS. - | 8 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN: | 8 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: | 8 |
| MATERIALES Y MÉTODOS. - | 9 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO: | 9 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES. - | 9 |
| <i>Variables Independientes:</i> | 9 |
| <i>Variables Dependientes:</i> | 10 |
| <i>Variables Demográficas:</i> | 11 |
| <i>Covariables:</i> | 11 |
| HOMOGENIZACIÓN DE VARIABLES: | 11 |
| PLATAFORMAS EMPLEADAS. – | 12 |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. – | 12 |
| ALGORITMO DE BÚSQUEDA: | 13 |
| IDENTIFICADOS | 13 |
| ELEGIDOS | 13 |
| INCLUIDOS | 13 |
| EVALUADOS | 13 |
| RESULTADOS: | 14 |
| DISCUSIÓN: | 16 |
| TABLA 1. – | 19 |
| CONCLUSIONES: | 20 |
| BIBLIOGRAFÍA: | 21 |
| ANEXOS | 30 |
| ANEXO 1: OFICIO DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS..... | 30 |
| ANEXO 2: ESCALAS EMPLEADAS EN LOS ESTUDIOS | 31 |

ANTECEDENTES. -

La hemorragia subaracnoidea espontánea (no traumática) resulta de la ruptura de la dilatación aneurismática de un vaso intracraneal, aproximadamente en 75% a 85% de los casos. Es una de las enfermedades cerebrovasculares más devastadoras y temidas por su elevada mortalidad y generación de dependencia, así como por la carga socioeconómica y sanitaria que representa al afectar a un porcentaje importante de personas jóvenes, previamente sanas y completamente independientes^{1,2,3,4}.

Aproximadamente 12% de los pacientes que sufren hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) fallecen antes de recibir atención médica, junto con ellos, alrededor del 43% de pacientes fallecen sin recuperarse del sangrado inicial, de estos, 74% fallecen en las primeras 24 horas, 7% en los días 2-3, 12% los días 4-7, 5% dentro de la segunda semana, 1% en la tercera semana y 1% luego de la tercera semana. Los casos fatales acumulados suman 50-60% en el primer mes, 55-60% a los 6 meses, 65% al año y 65-70% a los 5 años^{5,6}.

La incidencia global se ubica en torno a 9.1 por cada 100,000 personas por año, con amplias variaciones regionales, siendo tan bajas como 2.2 por cada 100,000 personas por año en China⁶, 4.2 por cada 100,000 personas por año en Centro y Sudamérica y tan altas como 22.7 por cada 100,000 personas por año en Japón⁷ y 33 a 37 por cada 100,000 personas por año en Finlandia⁸. En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia es más alta en la población afroamericana e hispana en comparación con la población caucásica.⁹⁻¹¹ En Nueva Zelanda, la incidencia de HSAa es más alta en los nativos Maroi e isleños del Pacífico, que en la población caucásica¹². La incidencia se incrementa con la edad, teniendo su inicio promedio a los 50 años¹³⁻¹⁶. Es relativamente infrecuente en niños, con una incidencia de 0.18 a 2.0 por cada 100,000 niños por año, aunque, se incrementa con el desarrollo¹⁷. La incidencia es más elevada en mujeres, siendo 1.24 veces mayor que en varones¹⁸⁻²³, y presenta también, un efecto sexo-edad con incidencias elevadas entre los varones jóvenes (25-45 años), mujeres entre 55-85 años y varones sobre 85 años de edad⁷.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México la enfermedad cerebrovascular es la sexta causa de muerte en la población general y corresponde aproximadamente al 5.2% del total de fallecidos, y dentro de esta, la

proporción de casos de HSAa corresponde al 15%. Diferente a otros países, la incidencia para el sexo femenino en la población mexicana es 2 veces mayor que en los varones, y un número importante de casos se presenta en menores de 40 años de edad²⁴⁻²⁶. Si consideramos las Proyecciones de la Población 2010-2050 para la República Mexicana, asumiendo la incidencia global reportada, el número de probables casos esperados para este año se ubicaría alrededor de 11,116²⁷.

La prevalencia estimada de aneurismas cerebrales entre adultos es de 2-5%. Varios estudios ambispectivos reportan una frecuencia de aneurismas no rotos identificados por angiografía y autopsias de aproximadamente 3-4%; se incrementa en historia familiar positiva de aneurismas cerebrales (alrededor del 9.5%)²⁸, enfermedad poliquística renal autosómica dominante (con una prevalencia 2 a 4 veces mayor que en la población general)²⁹⁻³², y en otras condiciones clínicas como síndrome de Marfán, síndrome de Ehler Danlos tipo IV, neurofibromatosis tipo 1, displasia fibromuscular, telangiectasia hemorrágica hereditaria, pseudoxantoma elástico y neoplasia endócrina múltiple tipo 1³³⁻³⁶.

Factores genéticos, principalmente del tipo polimorfismos de una base (SNPs), han sido relacionados con la posible susceptibilidad para la aparición, desarrollo y ruptura de aneurismas intracraneales, estas mutaciones han sido encontradas en los genes de óxido nítrico sintasa G894T, 13q, 1p36 y Xp22^{37,38}, así como en los de endotelina-1 (END1) y receptor A de endotelina (EDNRA)³⁹.

El diagnóstico de HSAa se confirma con tomografía simple del cráneo, cuya sensibilidad en los primeros 3 días tras la presentación de la hemorragia se encuentra en torno al 100%, reduciéndose durante los siguientes días⁴⁰. Luego del quinto al séptimo día, puede ser necesaria la determinación de xantocromía en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar, sin embargo, ponderaciones particulares en el estudio de Resonancia Magnética Nuclear, permiten el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, evitando la punción lumbar⁴¹⁻⁴³.

El origen aneurismático de la hemorragia subaracnoidea puede determinarse por angiotomografía del cráneo, o angi resonancia de los vasos intracraneales, aunque aneurismas de tamaño menor a 3 mm podrían ser subdiagnosticados por estos estudios, siendo necesario realizar un estudio de angiografía cerebral de 4 vasos, la cual puede incluso

ser mejorada mediante la aplicación de substracción digital y reconstrucción tridimensional¹⁴⁴⁻⁴⁹.

Dentro de la fisiopatología de la HSAa, se describen dos fases: una inicial llamada fase de “Daño Cerebral Temprano” (DCT) que abarca las primeras 72 horas, seguida de una fase de “Daño Cerebral Tardío”, cuya principal manifestación es la “Isquemia Cerebral Tardía” (ICT), la cual aparece a partir del cuarto día del evento hemorrágico, es más severa durante los días sexto a octavo, y que usualmente declina y se resuelve luego de los días doce a catorce. Esta última constituye la mayor causa de morbilidad y mortalidad presente hasta en el 50% de los sobrevivientes al sangrado inicial⁵⁰.

Los fenómenos biológicos responsables de las manifestaciones clínicas, tras la HSAa, son complejos y continúan sin aclararse por completo, sin embargo, en los años más recientes se han postulado varios mecanismos que por presentarse cronológicamente, podrían relacionar las 2 etapas clínicas descritas y ser responsables de la ICT. Cambios en la homeostasis del sistema nervioso central es uno de los mecanismos, estos comienzan de manera inmediata tras ocurrir la ruptura aneurismática y extravasarse el contenido hemático al espacio subaracnoideo. También se presenta elevación brusca de la presión intracraneal, hasta valores por encima de los niveles de la presión arterial sistólica, en cuyo período suele ocurrir la cefalea intensa o incluso la pérdida del estado de alerta, y que se asume, es una respuesta de autoregulación destinada a facilitar el cierre del defecto aneurismático (tamponamiento cerebral); como consecuencia de este primer fenómeno se produce reducción de la presión de perfusión cerebral y del flujo sanguíneo cerebral, se desarrolla isquemia global y edema cerebral, que junto a la obstrucción del espacio subaracnoideo que conduce a la aparición de hidrocefalia, y la posible presencia de un hematoma intracerebral, contribuyen a la aparición y perpetuación de la hipertensión intracraneal, manteniendo el círculo de reducción de la presión de perfusión y del flujo sanguíneo cerebral. La isquemia cerebral global que se presenta como resultado desde el inicio de la HSAa, conduce a la disrupción de la barrera hematoencefálica, e inicia los mecanismos de muerte celular y respuesta inflamatoria, que contribuye también con el edema cerebral. La muerte neuronal y del endotelio vascular empiezan tan pronto como a los 40 minutos, y continúa presentándose al menos durante las 24 horas siguientes a la ruptura aneurismática, se elevan factores proinflamatorios como citocinas y sustancias vasoactivas como el factor de transcripción NF-kB, interleucina 6, endotelina 1 y antagonistas del receptor de interleucina

1. Adicionalmente, los productos de degradación de la hemoglobina extracorpúscular inducen la expresión de factores de adhesión endotelial de leucocitos, y factores de activación y agregación de las plaquetas, que generan fenómenos microtrombóticos en la fase temprana. Aproximadamente en los días 5 a 7 tras la HSAa, se presenta un nuevo evento relacionado con la aparición de ICT, conocido como Despolarización Cerebral Difusa o Depresión Cerebral Difusa, la cual se debe a una alteración de la autorregulación cerebral, en la cual la bomba de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ - ATPasa fracasa en mantener el equilibrio iónico intracelular, lo que genera una onda de despolarización cortical de 2-5 mm/min, que eleva la demanda metabólica y el flujo sanguíneo cerebral en la sustancia gris, que en presencia de microtrombosis y espasmo vascular arteriolar, incrementa aún más el daño y muerte neuronal.⁵⁰⁻⁵⁵

La búsqueda e identificación de las vías involucradas en la patogenia y evolución de la HSAa, han generado también la necesidad de encontrar marcadores biológicos que permitan reconocer a los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones, tales como ICT, así como categorizar su pronóstico, y mejorar su enfoque terapéutico, principalmente en aquellos pacientes con HSAa en los que el diagnóstico de ICT se ve dificultado por la necesidad de sedación o el difícil acceso a los medios de diagnóstico imagenológico propuestos actualmente.

Entre las moléculas circulantes durante las fases de la HSAa, se han analizado marcadores inflamatorios como proteína C reactiva, $\text{TNF-}\alpha$, diversas interleucinas y sus receptores (IL-1, IL-1Ra, IL-6, IL-8), moléculas de adhesión, factores endoteliales y de la cascada de la coagulación, marcadores de inflamación y reparación específicos del sistema nervioso central (SNC) como la proteína S100 β (PS100 β), proteína ácida fibrilar glial (PAFG), enolasa neuronal específica, apolipoproteína E, entre otros. De estas, las PS100 β y PAFG se han relacionado directamente con la presencia de daño cerebral luego de traumatismo craneo encefálico, isquemia e infarto cerebral oclusivo, hemorragia intracerebral primaria, privación metabólica secundaria a diferentes alteraciones sistémicas y HSAa, relacionándolas también con el pronóstico, sin embargo, las características de la expresión de estas proteínas en relación a la presencia de ICT en pacientes con HSAa, se ha reportado de manera limitada.

Los astrocitos, células integrales del SNC, son particularmente más vulnerables a la isquemia y privación metabólica, que la población neuronal, liberan proteínas específicas (PS100 β y PAFG) durante su “activación” y astrocitosis, como durante la apoptosis astrogliosa, estas proteínas pueden ser medidas, permitiendo monitorizar el desarrollo del daño cerebral^{56,57}.

La PS100 β es miembro de la familia de proteínas S100 ligadas a la vía del calcio⁵⁸, expresada en el citoplasma de los astrocitos, que regula la progresión y diferenciación en el ciclo celular a través del ensamblaje de microtúbulos y filamentos intermedios⁵⁹. Fue descrita en 1965 por Moore y colaboradores⁶⁰, y posteriormente la alteración de su gen codificante fue asociada con varias enfermedades neurológicas, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y epilepsia⁶¹⁻⁶³. Es liberada por los astrocitos activados en respuesta a la lesión aguda del SNC (traumatismo craneoencefálico, isquemia cerebral, etc) y pasa al líquido cefalorraquídeo y circulación sanguínea tras disrupción de la barrera hematoencefálica⁶⁴⁻⁶⁶.

Weismann y colaboradores fueron los primeros en investigar y medir los niveles de PS100 β en el suero de pacientes con HSAa, describiendo su asociación con el desenlace clínico tras HSAa⁶⁷.

Varios estudios han intentado demostrar también la asociación entre los niveles de PS100 β en suero y líquido cefalorraquídeo, con la presencia de vasoespaso cerebral, aunque con resultados controvertidos⁶⁸⁻⁷⁴. La medición de niveles elevados de esta proteína se ha relacionado con mal pronóstico tras isquemia e infarto cerebral oclusivo^{75,76}. Hermann y colaboradores demostraron que niveles séricos elevados de PS100 β se relacionan con isquemia cerebral irreversible, por lo tanto también con peor pronóstico evolutivo⁷⁷.

La PAFG es una proteína estructural de los filamentos intermedios de la astroglia y fue aislada por primera vez por Eng y colaboradores en 1971⁷⁸, está presente en las sustancia gris y blanca del SNC y es fuertemente sobreexpresada durante la astrogliosis⁷⁹. Altos niveles de PAFG se han observado en el líquido cefalorraquídeo como consecuencia de la injuria al SNC⁸⁰⁻⁸².

Missler y colaboradores⁸³, así como van Geel y colaboradores⁸⁴, reportaron niveles bajos de PAFG en la sangre de controles sanos, en contraste con los niveles identificados en pacientes con algunos tipos de daño cerebral.

Petzold y colaboradores reportaron niveles elevados de PAFG determinados mediante ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA), en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con HSAa frente a controles sanos, durante la fase aguda de la enfermedad. De estos, aquellos pacientes que fallecieron durante la fase tardía de la HSAa, presentaron un segundo pico significativo en los días sexto y séptimo, sugiriendo que el estudio de los niveles de PAFG en la HSAa tiene valor pronóstico, además de permitir diferenciar entre el daño cerebral temprano y el tardío, secundario a ICT^{85,86}. Sin embargo, la medición de PAFG en suero podría presentar ventajas sobre su medición en el líquido cefalorraquídeo en la evaluación de la severidad y pronóstico del daño cerebral secundario a HSAa.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. -

¿Los niveles de PS100 β y PAFG en suero, plasma, líquido cefalorraquídeo y/o líquido extracelular pueden relacionarse con el desarrollo de isquemia cerebral en los pacientes con HSAa?

JUSTIFICACIÓN. -

- La HSAa es un importante problema de salud por su elevada mortalidad y generación de dependencia, relacionadas principalmente al desarrollo de ICT. Durante la isquemia cerebral, se afecta primordialmente la población de astrocitos, encargada de asegurar el ambiente para la actividad neuronal óptima, dado que son mucho más vulnerables a la deprivación metabólica que las demás células del SNC, esta injuria astrogliar induce su activación, proliferación y apoptosis, procesos que pueden ser monitorizados midiendo la expresión de PS100 β y PAFG.
- Los estudios en los que se relacionan los niveles de PS100 β y PAFG, con la presencia de ICT en la HSAa, son limitados y controvertidos, y aquellos de los que se dispone, no han tenido como objetivo principal evaluar dicha asociación.

- Al igual que en la isquemia miocárdica o en la insuficiencia cardíaca aguda, es imprescindible disponer de marcadores paraclínicos que nos permitan identificar a los pacientes que presentan ICT, en quienes no son evidentes los cambios de su estado neurológico debido a la severidad clínica de la HSAa y la necesidad de sedación, así como en aquellos casos en los que no es posible realizar un estudio de imagen que confirme la presencia de ICT.
- Identificar moléculas que participan en la fisiopatología de la HSAa y de la ICT, podría proveernos de posibles marcadores asociados a la evolución y pronóstico luego de la HSAa, así como de potenciales blancos terapéuticos.

OBJETIVOS. -

Objetivo General:

- Determinar si los niveles de PS100 β y PAFG en suero, plasma, líquido extracelular y/o LCR se relacionan con el desarrollo de ICT durante la evolución de los pacientes con HSAa.

Objetivos Particulares:

- Realizar la búsqueda exhaustiva en la literatura de estudios de cohortes de pacientes con HSAa en quienes se hayan medido los niveles de PS100 β y PAFG en suero, plasma, LCR y/o líquido extracelular.
- Seleccionar aquellos estudios que reporten la evolución y complicaciones de los pacientes durante un seguimiento de al menos dos semanas.
- Identificar aquellos estudios que presenten dentro de sus resultados el desarrollo de ICT entre las complicaciones secundarias a HSAa.
- Sintetizar y presentar los resultados de dichos estudios para su análisis e interpretación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS. -

Criterios de Inclusión:

- Publicaciones de estudios observacionales, de cohortes prospectivas y retrospectivas, realizados en humanos, adultos y publicados hasta abril del año 2018
- Artículos en cuyo título, su resumen o resultados se describa que se realizó la medición de PS100 β y/o PAFG en el suero, plasma, líquido extracelular o LCR de los pacientes con HSAa
- Artículos que entre sus resultados describan la relación hallada entre los niveles séricos PS100 β y/o PAFG con la presencia de Isquemia/Infarto Cerebral en los pacientes con HSAa
- Artículos en cuya metodología se describan el test estadístico empleado para el análisis y el nivel de significancia aceptado en relación a sus resultados obtenidos

Criterios de Exclusión:

- Artículos de revisión, reportes de casos, comunicaciones cortas y comentarios
- No descripción de la población estudiada

MATERIALES Y MÉTODOS. -

Diseño del Estudio:

Revisión sistemática de estudios observacionales de cohortes prospectivas o retrospectivas publicados en cualquier idioma hasta abril de 2018.

DEFINICIÓN DE VARIABLES. -

Variables Independientes:

1.- Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática (HSAa)

Definición Conceptual: Invasión hemática al espacio subaracnoideo, ocasionado por la ruptura de una dilatación vascular de paredes defectuosas, conocida como aneurisma cerebral.

Definición Operacional: La aparición súbita de alteraciones neurológicas tales como cefalea intensa, irritación meníngea, focalidad motora somática o del lenguaje o de alteración de la función de nervios craneales, en conjunto con la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, demostrada por xantocromía del líquido cerebroespinal obtenido tras punción lumbar, o, por la presencia de hiperdensidades en las cisternas del espacio subaracnoideo, demostradas en el estudio de TAC simple del cráneo, y graduadas según la escala tomográfica de Fisher

Unidad de Medición: Escala tomográfica de Fisher, categorizada en I (sin evidencia de sangrado), II (sangrado fino, coágulo <1 mm medido en cisternas verticalmente), III (sangrado denso, coágulo >1 mm medido en cisternas verticalmente), IV (hemorragia difusa o hematoma intraparenquimatoso, o hemorragia intraventricular).

Tipo de Variable: Cualitativa Ordinal

2.- Niveles Séricos de PS100 β y PAFG

Definición Conceptual: Cantidad de proteínas presentes en el suero, sangre o LCR de pacientes con HSAa

Definición Operacional: Los niveles de PS100 β y PAFG medidas mediante ensayo por inmunoabsorción enzimática (ELISA) utilizando anticuerpos anti- PS100 β y anti-PAFG.

Unidad de Medición: Microgramos por litro

Tipo de Variable: Cuantitativa Continua

Variables Dependientes:

1.- Isquemia Cerebral Tardía (ICT):

Definición Conceptual: Reducción del flujo sanguíneo cerebral que provoca manifestaciones de deterioro neurológico con relación a su estado previo, que se presenta a partir del tercero al decimocuarto día de la HSAa y que es más frecuente entre los días sexto a octavo.

Definición Operacional: Deterioro focal de la fuerza somática o del lenguaje, o, deterioro del estado de alerta de 2 o más puntos en la Escala de Coma de Glasgow, o, la aparición de una nueva imagen de isquemia o infarto en los estudios de tomografía simple del cráneo, o resonancia magnética nuclear del encéfalo, que no estuvo presente al ingreso ni se relaciona con el manejo del aneurisma (dentro de las 24 horas tras el clipaje/embolización del aneurisma cerebral), en ausencia de otras complicaciones tales como hidrocefalia o resangrado desde el aneurisma, o desequilibrio electrolítico-metabólico.

Unidad de Medición: Evaluación del lenguaje hablado evaluando fluencia por emisión de más de 12 palabras (Sí/No), repetición de palabras (Sí/No), comprensión y ejecución de órdenes sencillas (Sí/No); evaluación de fuerza en extremidades mediante asignación de puntos de acuerdo a escala de Daniels, evaluación del estado de alerta mediante Escala de Coma de Glasgow.

Tipo de Variable: Variable Cualitativa Nominal.

Variables Demográficas:

- 1.- Edad
- 2.- Género

Covariables:

1. Estado clínico al ingreso: Escala de Coma de Glasgow, Escala de Hunt & Hess, Escala de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos (WFNS), la Escala Pronóstica de Hemorragia Subaracnoidea al Momento de la Admisión (PAASH)
2. Hipertensión Arterial Sistémica
3. Antecedente de Tabaquismo
4. Tamaño del aneurisma
5. Localización del aneurisma
6. Severidad de la hemorragia: Escala de Fisher
7. Dislipidemias
8. Enfermedades cardiovasculares
9. Diabetes mellitus tipo 2

Homogenización de Variables:

- Determinación de niveles de PS100 β y/o PAFG en el suero de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática por cualquier método estandarizado de análisis de laboratorio
- Obtención de las muestras en las fases aguda y/o crónica de la HSAa
- Presencia de Isquemia/Infarto Cerebral definidos acorde al consenso clínico internacional aceptado y/o mediante estudios de imagen de tomografía de cráneo o resonancia magnética nuclear de encéfalo
- Relación entre los niveles séricos PS100 β y/o PAFG con el desarrollo del evento de Isquemia/Infarto Cerebral expresada por su significancia estadística mediante valores de p o intervalos de confianza

- Comparabilidad de grupos según sexo, grupo etario, severidad de la hemorragia (grado clínico/grado radiológico), fase de la evolución en relación a la toma de la muestra

Plataformas Empleadas. –

- MEDLINE
- PubMed
- ClinicalKey (MD Consult)
- ScienceDirect
- Ovid
- Medscape
- Cochrane library/database
- Wiley Online Library
- Scielo
- Google Scholar

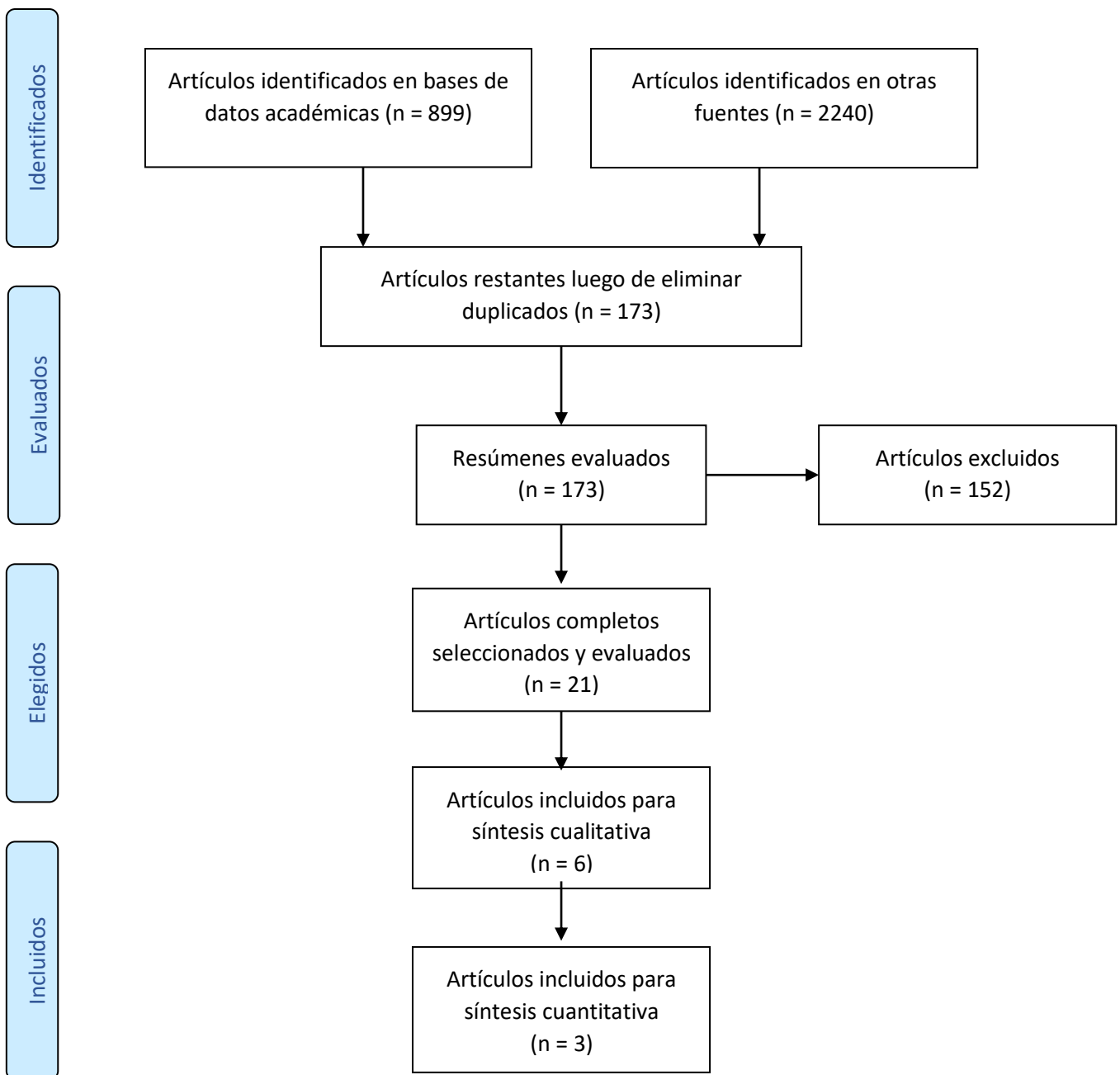
Estrategia de Búsqueda. –

Se realizó la búsqueda exhaustiva en base a la pregunta de investigación utilizando las recomendaciones SPIDER mediante la combinación del siguiente formato de rastreo: (“GFAP” or “serum GFAP” or “glial fibrillary acidic protein”) and (“delayed cerebral ischemia” or “DCI” or “delayed ischemic neurological deficits” or “DIND” or “delayed cerebral infarction” or “cerebral infarction” or “brain infarction” or “cerebral ischemia” or “brain ischemia”) and (“SAH” or “subarachnoid hemorrhage” or “aneurysmal subarachnoid hemorrhage” or “aneurysm”), y (“S100B” or “serum S100B” or “S100 calcium-binding protein beta subunit”) and (“delayed cerebral ischemia” or “DCI” or “delayed ischemic neurological deficits” or “DIND” or “delayed cerebral infarction” or “cerebral infarction” or “brain infarction” or “cerebral ischemia” or “brain ischemia”) and (“SAH” or “subarachnoid hemorrhage” or “aneurysmal subarachnoid hemorrhage” or “aneurysm”), y el empleo de limitadores para refinar el rastreo⁸⁷.

Los resultados iniciales de la búsqueda se presentan según las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)^{88, 89}.

El escrutinio para la selección de los artículos que cumplieron con los criterios propuestos para la revisión se realizó por parte de los autores del presente trabajo.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA:



RESULTADOS:

En el rastreo inicial usando todas las posibles combinaciones entre los términos (“GFAP” or “serum GFAP” or “glial fibrillary acidic protein”) and (“delayed cerebral ischemia” or “DCI” or “delayed ischemic neurological deficits” or “DIND” or “delayed cerebral infarction” or “cerebral infarction” or “brain infarction” or “cerebral ischemia” or “brain ischemia”) and (“SAH” or “subarachnoid hemorrhage” or “aneurysmal subarachnoid hemorrhage” or “aneurysm”) antes del empleo de sus limitadores de búsqueda, se identificaron 678 artículos de revistas que contaban con texto completo, 12 resúmenes de artículos sin disponibilidad del artículo completo y 5 reportes en libros, tras afinar los criterios de selección para estudios únicamente realizados en seres humanos y publicados bajo el modelo de estudios observacionales, revisiones sistemáticas o meta-análisis, sólo 7 artículos correspondieron con los criterios de búsqueda

Al realizar el rastreo mediante las combinaciones posibles entre los términos (“S100B” or “serum S100B” or “S100 calcium-binding protein beta subunit”) and (“delayed cerebral ischemia” or “DCI” or “delayed ischemic neurological deficits” or “DIND” or “delayed cerebral infarction” or “cerebral infarction” or “brain infarction” or “cerebral ischemia” or “brain ischemia”) and (“SAH” or “subarachnoid hemorrhage” or “aneurysmal subarachnoid hemorrhage” or “aneurysm”), se encontraron 221 artículos de revistas que contaban con texto completo, 14 resúmenes de artículos sin disponibilidad del artículo completo y 2 reportes en libros tras limitar la búsqueda por las características de especie y modelo se encontraron 14 artículos.

Empleando los términos MeSH sugeridos para la búsqueda: brain infarction; aneurysm; brain ischemia; subarachnoid hemorrhage; cerebral infarction; S100B protein; glial fibrillary acidic protein junto con los limitadores de búsqueda por especie y metodología 173 artículos se lograron encontrar. Sin embargo, tras la evaluación completa de los artículos que fueron generados por la búsqueda, solamente 6 se acercaron mejor a los criterios de inclusión.

La evaluación de sesgos en los estudios seleccionados se realizó en base a la guía Cochrane para Evaluación de la Calidad de la Literatura, dado que en todos los estudios se incluyeron pacientes de manera consecutiva y aleatoria generándose de este modo las mismas oportunidades para todos los pacientes de ser seleccionados para los estudios. El sesgo por

cumplimiento de estándares en los cuidados de los pacientes se encuentra descrito en todos los trabajos analizados. Así también se describen las pérdidas en las muestras poblacionales, sin embargo, no se menciona la base epidemiológica para la estimación del tamaño de muestras en relación a generar resultados que alcancen significancia estadística, tampoco se describe si se compensaron las pérdidas para el análisis estadístico.

Se extrajeron los datos reportados de 6 estudios concernientes al número de participantes en cada estudio, la distribución por sexo, edad, magnitud clínica y radiológica de la HSAa, niveles reportados de PS100 β y/o PAFG y desarrollo o no de isquemia/infarto cerebral.

DISCUSIÓN:

Históricamente ha sido propuesto y aceptado al fenómeno de vasoespasmo cerebral como la condición clínica responsable tanto de la isquemia/infarto cerebral, como del peor pronóstico asociado a HSAa, sin embargo, más recientemente los hallazgos reportados en relación a la fisiopatología de la HSAa, han modificado el enfoque y redirigido la atención permitiendo explorar otros mecanismos de las lesiones encefálicas secundarias a HSAa.

En los artículos en los que se hace referencia a la “lesión cerebral tardía” de manera indistinta a “vasoespasmo”, la conceptualización independiente de cada fenómeno a la luz de sus mecanismos, incrementaría la certeza diagnóstica por el método empleado para cada fin. El principal enfoque de los estudios evaluados fue identificar la asociación y correlación entre por ejemplo, las moléculas evaluadas con el riesgo de presentar vasoespasmo cerebral y con el pronóstico funcional a largo plazo, sin embargo, de manera indirecta reportan tanto las cifras de los niveles de proteínas estudiadas, como su asociación con la presencia de lesiones hipodensas determinadas en la tomografía de cráneo. Ya que en la mayoría de los estudios se incluyen a pacientes con grado clínico elevado en cuanto a escalas como la de Hunt y Hess, o la de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos WFNS, se vuelve tarea difícil identificar de modo confiable los cambios neurológicos sutiles como el compromiso del lenguaje, confusión o déficit motor leve, se fundamentan por esto la presunción de deterioro por otros marcadores como modificaciones en las velocidades y resistencias vasculares del Doppler transcraneal u otros métodos indirectos, por lo que es importante la estandarización de métodos que permitan el diagnóstico temprano del deterioro neurológico e inicio de los fenómenos de isquemia en este importante grupo de pacientes.

Varios reportes realizados para analizar la asociación entre vasoespasmo cerebral y niveles de proteína S100B han reportado conclusiones controvertidas y no han logrado establecer correlación alguna. En el estudio de Amiri y colaboradores, a pesar de no reportar significancia estadística al evaluar la asociación entre niveles proteína S100B y el desarrollo de vasoespasmo, se puede observar que en el único paciente en quien se diagnosticó infarto cerebral fue en quien los niveles de PS100B alcanzó el mayor nivel en relación al resto de pacientes estudiados⁹⁰.

Runnerstam y colaboradores realizan el análisis de aminoácidos y PAFG por microdiálisis cerebral en 8 pacientes con diagnóstico de HSAa inmediatamente después de ser tratados mediante craneotomía y clipaje de la lesión aneurismática, realizando el seguimiento de los cambios en sus concentraciones minuto a minuto hasta la primera hora y luego cada 3 horas hasta la hora 127, reportando entre otros hallazgos, el incremento significativo de los niveles de PAFG en aquellos pacientes que desarrollaron lesiones isquémicas que fueron corroboradas por tomografía, sin embargo, en este trabajo no se realizó el seguimiento evolutivo de dichos pacientes a fin de categorizar lesiones establecidas luego de rebasar la fase de daño cerebral secundario, también carece de datos clínicos dentro de la categorización de las demás escalas⁹⁰.

Schick y colaboradores reportaron niveles elevados de PS100B en relación al desarrollo de lesiones isquémicas cerebrales en un grupo de 43 pacientes (25 mujeres y 18 hombres) en quienes además les practicó estudios de potenciales evocados del tallo cerebral para detectar cambios relacionados a la isquemia tras HSA, sin embargo, en su reporte no se detallan los datos relacionados a los valores absolutos encontrados para esta proteína, así como de otras características clínicas de los pacientes estudiados, impidiendo por lo tanto realizar el análisis de síntesis cuantitativa⁹¹.

En el estudio de Oertel y colaboradores evaluaron los niveles de PS100B y Enolasa Neuronal Específica en el suero de 51 pacientes (31 mujeres y 20 varones) admitidos consecutivamente en el hospital Universitario de Giessen, Alemania, en 21 de los cuales (41.17%) se observaron áreas hipodensas, correspondientes a infartos cerebrales, en quienes además se presentaron los niveles séricos significativamente más elevados de PS100B (1.2 ± 1.5 ; $n 0.5$ ng/l) que aquellos pacientes quienes no desarrollaron infartos cerebrales, estas cifras fueron correlativas también con el grado tomográfico de Fisher que presentaron los pacientes infartados⁷².

Nylén y colaboradores estudiaron un grupo de 116 pacientes (81 mujeres y 35 varones) con el diagnóstico de HSAa en los cuales además de categorizar sus condiciones clínicas en base a la escala de la WFNS, se les realizó el análisis de PAFG en suero en los días 1, 2, 3, 4, 6, 8 y una última entre los días 10 a 15, reportando que los niveles significativamente más elevados de PAFG encontrada entre los pacientes del estudio (1.46 ug/L), se presentó

entre aquellos en quienes se observaron lesiones isquémicas focales en los estudios de tomografía realizados (20 pacientes en la primera tomografía y 50 en el control a 1 año)⁹².

En el estudio de Moritz y colaboradores, se evaluaron los niveles de PS100B y ENE en el plasma y LCR de 55 pacientes con HSAa (39 mujeres y 16 varones) admitidos en el Hospital Universitario de Regensburg, en quienes se registró del mismo modo su estado clínico al ingreso mediante la valoración de la ECG y categorizados mediante la escala clínica de la WFNS, reportando 31 pacientes (56% de la muestra poblacional) con infartos cerebrales determinados por tomografía, en quienes los niveles séricos de PS100B fueron significativamente más altos que aquellos que no desarrollaron esta complicación (0.25/n 0.17 ug/L), no encontrándose diferencias significativas en los niveles de PS100B determinados en el LCR (44/n 17.4 ug/L)⁷⁰.

En el estudio de Jung y colaboradores, evaluaron una cohorte retrospectiva de 18 pacientes (10 mujeres y 8 varones) con HSAa en quienes valoraron los niveles de aminoácidos en LCR así como los de PS100B y ENE en suero, encontrando que las cifras de PS100B en el suero fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron eventos isquémicos en el transcurso de la hospitalización, 5 descritos como ICT y 5 atribuidos al manejo quirúrgico de las lesiones vasculares, sin embargo, los niveles de PS100B no permitieron discriminar entre ellos. Este estudio a pesar de ser el único de manera específica busca identificar la relación entre los eventos isquémicos en la HSAa y los niveles de biomarcadores, no nos presenta datos absolutos que nos permitan analizarlos y tampoco proporciona información completa referente a la descripción de los pacientes, tales como la edad y las condiciones clínicas, su categorización clínica y distribuciones⁷¹.

| Autores | Número de Pacientes | Mujeres | Varones | Edad | Origen de las muestras | WFNS | Fisher | Vasoespasmo | Isquemia/Infarto Cerebral | PS100β ug/L | PAFG ug/L |
|-----------------|---------------------|---------|---------|--------------|------------------------|--|---|-------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------|
| Runnertam, 1997 | 8 | 5 | 3 | 47 (37-63) | Líquido Extracelular | - | - | - | 2 | - | 14.66 (0.24-29.28) |
| Shick, 2002 | 48 | 25 | 18 | 47.9 (20-72) | Suero | . | . | 10 | 18 | - | - |
| Oertel, 2005 | 51 | 31 | 20 | 52 ± 11 | Suero | 1 – 25% 2 – 22% 3 – 8% 4 – 25% 5 – 20% | 1 – 6% 2 – 27% 3 – 23% 4 – 44% | 26 | 21 | 1.2 ± 1.5 | - |
| Nylén, 2007 | 116 | 81 | 35 | 55 (20-81) | Suero | 1 – 57 2 – 27 3 – 8 4 – 11 5 – 13 | 1 – 1 2 – 0 3 – 27 4 – 85 | - | 56 (48%) | - | 1.46 (RIC 1.77) |
| Moritz, 2010 | 55 | 39 | 16 | 54 (18-83) | Plasma LCR | 1 – 16 2 – 19 3 – 2 4 – 9 5 – 9 | 1 – 1 2 – 2 3 – 17 4 – 35 | 36 (66%) | 31 (56%) | 0.25 (0.17-0.67) 44.0 (21.2-101.7) | - |
| Jung, 2013 | 18 | 10 | 8 | - | Suero LCR | | | 13 | 5 ICT – 5 POP | - | - |

TABLA 1. – Artículos evaluados en texto completo según criterios de inclusión

CONCLUSIONES:

El manejo indistinto de las condiciones clínicas de “vasoespasma cerebral sintomático” e “isquemia cerebral tardía” dificulta la categorización adecuada de cada una de estas complicaciones, la pobre definición de los mismos en las diferentes publicaciones imprime un sesgo importante en el intento de evaluar a las moléculas o demás métodos de diagnóstico específico, a la luz de las descripciones más recientes donde los mecanismos de uno y otro fenómeno establecen escenarios diferentes para la investigación, los estudios con el diseño adecuado para arrojar resultados estadísticos y clínicos significativos siguen siendo escasos, sin embargo, los resultados presentados hasta ahora nos permiten reconocer que la evaluación de los mecanismos moleculares y vías por las que se generan diversos fenómenos clínicos, constituyen un prometedor método para afinar el diagnóstico de isquemia cerebral tardía en los pacientes con HSAa, por lo tanto, son evidentemente necesarios estudios para evaluar la prevalencia de la isquemia/infarto cerebral ligado a la HSA, con la finalidad de obtener datos fiables para la estimación de las muestras poblacionales en las que el objetivo del cálculo esté basado en el grupo de pacientes que desarrollan esta importante y temida complicación, permitiendo de este modo la conducción de estudios de cohortes prospectivas con apego estricto al buen diseño metodológico que permita evidenciar la significancia, pero sobre todo la relevancia clínica expresada a través de su efecto⁹³.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. 1996;9:1459—66.
2. D'Souza, S. (2015). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 27(3), 222.
3. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt:2):249–278.
4. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth*. 2007;99:102–118.
5. Pakarinen S: Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand* 1967; 43(suppl 29):1–128.
6. Huang J, van Gelder JM: The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51: 1101–1105, discussion pp 1105–1107.
7. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365–1372.
8. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 1991;22:848.
9. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26: 147–150.
10. Lanzino G, Kassell NF, Germanson T, Truskowski L, Alves W: Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 79: 885–891.
11. Chong JY, Sacco RL. Epidemiology of stroke in young adults: race/ethnic differences. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:77.
12. Krishna V, Kim DH. Ethnic differences in risk factors for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2007; 107:522.
13. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31:1054.

14. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61:1131–1137.
15. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*. 2008; 15:617– 621.
16. Vadikolias K, Tsvigoulis G, Heliopoulos I, Papaioakim M, Aggelopoulou C, Serdari A, Birbilis T, Piperidou C. Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage. *Int J Stroke*. 2009;4:322–327.
17. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2009;40:400–405.
18. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20: 718–724.
19. Kozak N, Hayashi M. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg*. 2007;106:234 –238.
20. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol*. 2009;62:155–160.
21. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, Adami J, Ekblom A, Rinkel GJ, Blomqvist P. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987–2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:294 –299.
22. van Munster CE, von und zu Fraunberg M, Rinkel GJ, Rinne J, Koivisto T, Ronkainen A. Differences in aneurysm and patient characteristics between cohorts of Finnish and Dutch patients with subarachnoid hemorrhage: time trends between 1986 and 2005. *Stroke*. 2008;39: 3166–3171.
23. Ostbye T, Levy AR, Mayo NE. Hospitalization and case-fatality rates for subarachnoid hemorrhage in Canada from 1982 through 1991: the Canadian Collaborative Study Group of Stroke Hospitalizations. *Stroke*. 1997;28:793–798.
24. <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo107>. Acceso: 16.03.2017 – 21:30.
25. Ruiz-Sandoval, J. L., Cantú, C., Chiquete, E., León-Jiménez, C., Arauz, A., Murillo-Bonilla, L. M., ... & RENAMEVASC Investigators. (2009). Aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage in a Mexican multicenter registry of cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 18(1), 48-55.
26. Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL. Prehospital events and inhospital mortality after acute stroke in a Mexican cohort. *Rev Mex Neuroci* 2007;8:41-48.
 27. http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datoshttp://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos. Acceso: 16.03.2017 – 21:05.
 28. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, et al. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29:251–256.
 29. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:626–636.
 30. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355:928–939.
 31. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, et al. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc of Nephrol*. 1992;3:88–95.
 32. Rinkel GJ. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2008;35:99–103.
 33. Brown Jr RD, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, et al. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg*. 2008;108:1132–8.
 34. Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2662–2665.
 35. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000;342:673–680.
 36. Schievink WI, Parisi JE, Piepgras DG, et al. Intracranial aneurysms in Marfan's syndrome: an autopsy study. *Neurosurgery*. 1997;41:866–870.
 37. Ozum U, Bolat N, Gul E, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene [G894T] polymorphism as a possible risk factor in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2008;150:57.

38. Ruigrok YM, Wijmenga C, Rinkel GJ, et al. Genomewide linkage in a large Dutch family with intracranial aneurysms: replication of 2 loci for intracranial aneurysms to chromosome 1p36.11-p36.13 and Xp22.2-p22.32. *Stroke* 2008;39:1096.
39. Griessenauer, C. J., Starke, R. M., Foreman, P. M., Hendrix, P., Harrigan, M. R., Fisher III, W. S., ... & Pittet, J. F. (2017). Associations between endothelin polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage, clinical vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome. *Journal of Neurosurgery*, 1-7.
40. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;66:900–902.
41. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ: Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003; 61: 1132–1133.
42. Juvela S, Siironen J: D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 1451–1456.
43. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1–9, 1980.
44. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, Mavili E, Durak AC, Menku A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2011;80:455–461.
45. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:594–602.
46. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*. 2010;17:444–451.
47. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, Farb RI, Söderman M. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: when is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31:696–705.

48. Ishihara H, Kato S, Akimura T, Suehiro E, Oku T, Suzuki M. Angiogram-negative subarachnoid hemorrhage in the era of three dimensional rotational angiography. *J Clin Neurosci.* 2007;14:252–255.
49. van Rooij WJ, Peluso JP, Sluzewski M, Beute GN. Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:962–966.
50. Flynn, L., & Andrews, P. (2015). Advances in the understanding of delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *F1000Research*, 4.
51. van Lieshout, J. H., Dibué-Adjei, M., Cornelius, J. F., Sloty, P. J., Schneider, T., Restin, T., ... & Kamp, M. A. (2017). An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgical Review*, 1-14.
52. Hijdra, A., Van Gijn, J., Stefanko, S., Van Dongen, K. J., Vermeulen, M., & Van Crevel, H. (1986). Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinicoanatomic correlations. *Neurology*, 36(3), 329-329.
53. Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M., & Zhang, J. H. (2012). The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in neurobiology*, 97(1), 14-37.
54. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al.: Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004; 35(8): 1862–6.
55. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, et al.: Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000; 55(11): 1656–60.
56. Sugawara, T., Lewén, A., Noshita, N., Gasche, Y., & Chan, P. H. (2002). Effects of global ischemia duration on neuronal, astroglial, oligodendroglial, and microglial reactions in the vulnerable hippocampal CA1 subregion in rats. *Journal of neurotrauma*, 19(1), 85-98.
57. Dugan, L. L., & Kim-Han, J. S. (2004). Astrocyte mitochondria in in vitro models of ischemia. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 36(4), 317-321.
58. Moews PC, Kretsinger RH. Refinement of the structure of carp muscle calcium-binding parvalbumin by model building and difference Fourier analysis. *Journal of molecular biology.* 1975; 91(2):201–25.
59. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2001; 33 (7):637–68.

60. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and biophysical research communications*. 1965; 19(6):739–44.
61. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *Journal of neuroinflammation*. 2010; 7:6.
62. Otto M, Bahn E, Wiltfang J, Boekhoff I, Beuche W. Decrease of S100 beta protein in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience letters*. 1998; 240(3):171–3.
63. Calik M, Abuhandan M, Sonmezler A, Kandemir H, Oz I, Taskin A, et al. Elevated serum S-100B levels in children with temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2013; 22(2):99–102.
64. Thelin EP, Johannesson L, Nelson D, Bellander BM. S100B is an important outcome predictor in traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013; 30(7):519–28.
65. Egea-Guerrero JJ, Murillo-Cabezas F, Gordillo-Escobar E, Rodriguez-Rodriguez A, Enamorado-Enamorado J, Revuelto-Rey J, et al. S100B protein may detect brain death development after severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2013; 30(20):1762–9.
66. Rainey T, Lesko M, Sacho R, Lecky F, Childs C. Predicting outcome after severe traumatic brain injury using the serum S100B biomarker: results using a single (24h) time-point. *Resuscitation*. 2009; 80 (3):341–5.
67. Wiesmann M, Missler U, Hagenstrom H, Gottmann D. S-100 protein plasma levels after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*. 1997; 139(12):1155–60.
68. Amiri M, Astrand R, Romner B. Can S100B Predict Cerebral Vasospasms in Patients Suffering from Subarachnoid Hemorrhage? *Frontiers in neurology*. 2013; 4:65.
69. Bellapart J, Jones L, Bandeshe H, Boots R. Plasma endothelin-1 as screening marker for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*. 2014; 20(1):77–83.
70. Moritz S, Warnat J, Bele S, Graf BM, Woertgen C. The prognostic value of NSE and S100B from serum and cerebrospinal fluid in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2010; 22(1):21–31.

71. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. CSF and Serum Biomarkers Focusing on Cerebral Vasospasm and Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke research and treatment*. 2013; 2013:560305.
72. Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, Kastner S, Boker DK. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome. *J Clin Neurosci*. 2006; 13(8):834–40.
73. Siman R, Giovannone N, Toraskar N, Frangos S, Stein SC, Levine JM, et al. Evidence that a panel of neurodegeneration biomarkers predicts vasospasm, infarction, and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *PloS one*. 2011; 6(12):e28938.
74. Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, Beaudeau JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. 2006; 104 (4):658–66.
75. Weglewski A, Ryglewicz D, Mular A, Jurynczyk J. [Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion]. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2005; 39(4):310–7.
76. Kaca-Orynska M, Tomasiuk R, Friedman A. Neuron-specific enolase and S 100B protein as predictors of outcome in ischaemic stroke. *Neurologia i neurochirurgia polska*. 2010; 44(5):459–63.
77. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000; 31(11):2670–7.
78. Eng, L., Vanderhaeghen, J. J., Bignami, A., & Gerstl, B. (1971). An acidic protein isolated from fibrous astrocytes. *Brain research*, 28(2), 351-354.
79. Duchen, L. W. (1992). General pathology of neurons and neuroglia. *Greenfield's neuropathology*, 1-68.
80. (Noppe, M., Crols, R., Andries, D., & Lowenthal, A. (1986). Determination in human cerebrospinal fluid of glial fibrillary acidic protein, S-100 and myelin basic protein as indices of non-specific or specific central nervous tissue pathology. *Clinica chimica acta*, 155(2), 143-150.
81. Aurell, A., Rosengren, L. E., Karlsson, B., Olsson, J. E., Zbornikova, V., & Haglid, K. G. (1991). Determination of S-100 and glial fibrillary acidic protein

- concentrations in cerebrospinal fluid after brain infarction. *Stroke*, 22(10), 1254-1258.
82. Rosengren, L. E., Wikkelsø, C., & Hagberg, L. (1994). A sensitive ELISA for glial fibrillary acidic protein: application in CSF of adults. *Journal of neuroscience methods*, 51(2), 197-204.
 83. (Missler, U., Wiesmann, M., Wittmann, G., Magerkurth, O., & Hagenström, H. (1999). Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results. *Clinical chemistry*, 45(1), 138-141.
 84. (van Geel, W. J., de Reus, H. P., Nijzing, H., Verbeek, M. M., Vos, P. E., & Lamers, K. J. (2002). Measurement of glial fibrillary acidic protein in blood: an analytical method. *Clinica chimica acta*, 326(1), 151-154.
 85. Petzold, A., Keir, G., Green, A. J. E., Giovannoni, G., & Thompson, E. J. (2004). An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *Journal of immunological methods*, 287(1), 169-177.
 86. Petzold, A., Keir, G., Kerr, M., Kay, A., Kitchen, N., Smith, M., & Thompson, E. J. (2006). Early identification of secondary brain damage in subarachnoid hemorrhage: a role for glial fibrillary acidic protein. *Journal of neurotrauma*, 23(7), 1179-1184.
 87. Sample, Phenomenon of Interest, Design, Evaluation, Research type) Cooke, A., Smith, D., & Booth, A. (2012). Beyond PICO: the SPIDER tool for qualitative evidence synthesis. *Qualitative health research*, 22(10), 1435-1443.
 88. Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., ... & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*, 6(7), e1000100.
 89. Welch, V., Petticrew, M., Petkovic, J., Moher, D., Waters, E., White, H., & Tugwell, P. (2015). Extending the PRISMA statement to equity-focused systematic reviews (PRISMA-E 2012): explanation and elaboration. *International journal for equity in health*, 14(1), 92.
 90. Runnerstam, M., von Essen, C., Nyström, B., Rosengren, L., & Hamberger, A. (1997). Extracellular glial fibrillary acidic protein and amino acids in brain regions of patients with subarachnoid hemorrhage-correlation with level of consciousness and site of bleeding. *Neurological research*, 19(4), 361-368.

91. Schick, U., Döhnert, J., Meyer, J. J., & Vitzthum, H. E. (2003). Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S-100B monitoring after aneurysm surgery. *Acta neurologica scandinavica*, 108(3), 161-169.
92. Nylén, K., Csajbok, L. Z., Öst, M., Rashid, A., Blennow, K., Nellgård, B., & Rosengren, L. (2007). Serum glial fibrillary acidic protein is related to focal brain injury and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 38(5), 1489-1494.
93. Morales-Vallejo, P. (2012). El tamaño del efecto (effect size): Análisis complementarios al contraste de medias Estadística aplicada a las Ciencias Sociales. Universidad Pontificia Comillas, Madrid, Facultad de Ciencias Humanas y Sociales.

ANEXOS

ANEXO 1: OFICIO DE APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS

México, Ciudad de México a 29 de enero de 2018.

No. De Oficio: CI/008/2018.

Asunto: Aceptación de proyecto de tesis.

Presidente
Dr. en C. José Moreno Rodríguez

Secretario
Dr. en C. Mario Adán Moreno
Estrada

Mesa de Control
M. en C. Ma. de los Dolores
Delgado Ochoa

Vocales:

M. en C. Jorge Alberto Catalán
González

Dr. en C. Esteban Cortés Malagón

Dr. en C. Virgilio Lina Gómez

Dra. en C. Emma del Carmen
Mazán Cortés

Dr. en C. Julián Ramírez Bello

Dra. en C. Dulce M. Razo Blanco
Hernández

Dr. en C. Fernando A. Reyes
Marín

Dra. en C. Jilín D. Toscano
Garibay

M. en C. Olivia Espinoza González

Presidente del Comité de Ética en
Investigación
M. en C. Raymundo Sánchez
Rodríguez

Presidente del Comité de
Biosseguridad
M. en C. Jaime Sánchez
Novato

Dr. Juan Pablo Carrasco Hernández
Medico Residente
Presente

Me permito informar a usted que el Comité de Investigación del Hospital Juárez de México, evaluó y considero solicitar modificaciones menores al proyecto de tesis titulado:

“Niveles séricos de proteína S100 β y proteína acida fibrilar glial relacionados con el desarrollo de isquemia cerebral tardía en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática”


Después de recibidas las modificaciones menores realizadas por el residente, el día 29/01/2018, el Comité de Investigación dictamino la aceptación del proyecto de tesis, con número de registro **HJM 0396/18-R** bajo la dirección de la Dra. María del Carmen palacios Reyes, por lo cual a partir de esta fecha se podrá dar inicio al proyecto.

Le informo también que los pacientes que ingresen al estudio, solamente serán responsables de los costos de los estudios necesarios y habituales para su padecimiento, por lo que cualquier gasto adicional que sea necesario para el desarrollo de su proyecto deberá contar con los recursos necesarios para cubrir los costos adicionales generados por el mismo.

No omito mencionarle que cualquier enmienda o prórroga deberá ser justificada y solicitada oportunamente ante el Comité de Investigación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente



Dr. José Moreno Rodríguez
Director de Investigación y Enseñanza
Presidente del Comité de Investigación
Hospital Juárez De México

ccp. Dirección de Investigación y Enseñanza, HJM.- Archivo

ANEXO 2: ESCALAS EMPLEADAS EN LOS ESTUDIOS

ESCALA DE COMA DE GLASGOW (GCS: GLASGOW COMA SCALE)

| APERTURA OCULAR | PUNTUACIÓN |
|---------------------------------|------------|
| Espontánea | 4 |
| Al llamado | 3 |
| Al estímulo doloroso | 2 |
| Ninguna | 1 |
| RESPUESTA VERBAL | |
| Orientada | 5 |
| Confusa | 4 |
| Incoherente | 3 |
| Incomprensible | 2 |
| Ninguna | 1 |
| MEJOR RESPUESTA MOTORA | |
| Obedece órdenes | 6 |
| Localiza el estímulo | 5 |
| Retira del estímulo | 4 |
| Flexión anormal de extremidades | 3 |
| Extensión de extremidades | 2 |
| Ninguna | 1 |
| TOTAL | 15 |

ESCALA PRONÓSTICA DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA AL MOMENTO
DE LA ADMISIÓN (PAASH)

| GRADO | PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE COMA DE GLASGOW |
|-------|---|
| I | 15 |
| II | 11 – 14 |
| III | 8 – 10 |
| IV | 4 – 7 |
| V | 3 |

ESCALA DE LA FEDERACIÓN MUNDIAL DE CIRUJANOS NEUROLÓGICOS
(WFNS)

| GRADO | PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DE COMA DE GLASGOW |
|-------|---|
| I | 15 |
| II | 13 – 14 Sin Déficit Neurológico Focal |
| III | 13 – 14 Con Déficit Neurológico Focal |
| IV | 7 – 12 |
| V | 3 – 6 |

ESCALA DE HUNT & HESS

| CATEGORÍA | CRITERIO |
|-----------|--|
| I | Asintomático o cefalea mínima con leve rigidez de nuca |
| II | Cefalea moderada a severa, rigidez de nuca, sin déficit neurológico diferente a parálisis de nervios craneales |
| III | Somnolencia, confusión o déficit neurológico focal moderado |
| IV | Estupor, hemiparesia moderada a severa, posible rigidez de decerebración y alteraciones neurovegetativas |
| V | Coma profundo, rigidez de decerebración, apariencia moribunda |

ESCALA TOMOGRÁFICA DE FISHER

| CATEGORÍA | CRITERIO |
|-----------|---|
| I | No se detecta hemorragia |
| II | Depósito hemático difuso o delgadas capas hemáticas verticales (fissura inter-hemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens), menores de 1 mm de grosor |
| III | Coágulo localizado o delgadas capa hemáticas verticales de 1 o más mm de grosor |
| IV | Hemorragia subaracnoidea difusa o sin hemorragia subaracnoidea, pero con coágulos intracerebrales o intraventriculares |