



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPUELDA"

**"UTILIDAD DE LA MEDICION DE NIVELES DE INTERLEUCINAS EN
PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA DE ORIGEN
ANEURISMATICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI"**

TESIS QUE PRESENTA:

DR. DENNIS JIMMY VILLARROEL ESPINOZA

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGIA

ASESOR:

DR. NOE SANTIAGO RAMIREZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
MODULO DE NEUROCIRUGIA VASCULAR
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



MÉXICO , D.F.

FEBRERO 2012



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. GERARDO GUINTO BALANZAR

JEFE DE SERVICIO NEUROCIRUGÍA
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. NOE SANTIAGO RAMIREZ

ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste, D.F.
XXI

Unidad de Adscripción: UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Autor:

Nombre y apellidos: Dennis Jimmy Villarroel Espinoza

Matrícula: EXTRANJERO

Especialidad: Neurocirugía

Ciclo: 2007 - 2012

Asesor:

Nombre y Apellidos: Noé Santiago Ramírez

Categoría: Medico adscrito al servicio de Neurocirugía

Sede: UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Título de tesis:

UTILIDAD DE LA MEDICION DE NIVELES DE INTERLEUCINAS EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA DE ORIGEN ANEURISMATICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

No de registro: F-2011-3601-192

Resumen:

Introducción La hemorragia subaracnoidea (HSA) sigue siendo hasta el día de hoy una enfermedad relativamente frecuente y ocasionando un importante problema de morbimortalidad. Siendo la HSA espontánea aproximadamente entre el 6 y 8% de todas las enfermedades vasculares cerebrales. La literatura mundial reporta una prevalencia del 1% al 6% de Aneurismas cerebrales y HSA por ruptura de aneurisma de hasta 300.000 casos nuevos por año. Para la población mexicana aproximadamente 100.000 rupturas por año. La respuesta inflamatoria mediada por interleucinas parece tener un papel importante en la ocurrencia de uno de los fenómenos devastadores de la hemorragia subaracnoidea; el vasoespasmo y el mantenimiento del mismo

Objetivos Determinar los niveles de interleucinas en liquido cefalorraquídeo en pacientes que cursan con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático en el servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

Material y Métodos: estudio prospectivo de casos de mayor de 2011 a Julio de 2011 en una muestra de 6 pacientes que ingresaron al hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático, que ameritaron la colocación de drenaje ventricular externo por hidrocefalia, de las que se tomaron muestras de liquido cefalorraquídeo para determinación de niveles de interleucina

Resultados: Del número total de pacientes incluidos en el estudio fueron de 6 (n=6) 3 de los pacientes desarrollaron vasoespasmo, Se corrobora que existe una elevación marcada de los niveles de interleucina 6 durante la hemorragia subaracnoidea, no se corrobora lo mismo con los niveles de las otras interleucinas, en el análisis los días 1 a 14 mostraron un patrón de respuesta con un fuerte aumento de la IL-6 hasta los días 4 y 6 que concuerda con el desarrollo de vasoespasmo con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia (rango, 4 - 8 d) pero disminuye claramente los valores hacia el día 14 de la evolución de la hemorragia subaracnoidea.

Conclusiones: Aunque los casos descritos son pocos debido a los criterios de inclusión se puede ver que en nuestro estudio encontramos una elevación significativa de IL 6 concomitante a la ocurrencia de vasoespasmo cerebral con una elevación de hasta 900 veces su valor sobre todo en los días 4 al 6 del curso de la hemorragia subaracnoidea

Palabras Clave:

1. Hemorragia subaracnoidea

2. Aneurisma cerebral

3.- Líquido cefalorraquídeo

4. Interleucinas

5. Vasoespasmo cerebral

Págs.: 48 Ilus: 13.

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

A MI FAMILIA POR SU APOYO Y SU CARIÑO

A MIS PROFESORES POR SUS ENSEÑANZAS

INDICE

RESUMEN	1
DATOS DEL AUTOR	2
1.0 Introducción	4
2.0 Planteamiento del Problema	15
3.0 Hipótesis	17
4.0 Objetivos	19
5.0 Material y Métodos	21
5.1.0 Diseño del estudio	21
5.1.1 Universo de trabajo	21
5.1.2 Variables	22
5.1.3 Procedimientos	22
5.1.4 Análisis estadístico	29
5.1.5 Consideraciones éticas	30
6.0.0 Resultados	32
7.0.0 DISCUSION	36
8.0.0 CONCLUSIONES	40
9.0.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42
10.0.0 ANEXOS	46

Resumen:

Introducción La hemorragia subaracnoidea (HSA) sigue siendo hasta el día de hoy una enfermedad relativamente frecuente y ocasionando un importante problema de morbimortalidad. Siendo la HSA espontánea aproximadamente entre el 6 y 8% de todas las enfermedades vasculares cerebrales. La literatura mundial reporta una prevalencia del 1% al 6% de Aneurismas cerebrales y HSA por ruptura de aneurisma de hasta 300.000 casos nuevos por año. Para la población mexicana aproximadamente 100.000 rupturas por año. La respuesta inflamatoria mediada por interleucinas parece tener un papel importante en la ocurrencia de uno de los fenómenos devastadores de la hemorragia subaracnoidea; el vasoespasmo y el mantenimiento del mismo

Objetivos Determinar los niveles de interleucinas en líquido cefalorraquídeo en pacientes que cursan con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático en el servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

Material y Métodos: estudio prospectivo de casos de mayor de 2011 a Julio de 2011 en una muestra de 6 pacientes que ingresaron al hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático, que ameritaron la colocación de drenaje ventricular externo por hidrocefalia, de las que se tomaron muestras de líquido cefalorraquídeo para determinación de niveles de interleucina

Resultados: Del número total de pacientes incluidos en el estudio fueron de 6 (n=6) 3 de los pacientes desarrollaron vasoespasmo, Se corrobora que existe una elevación marcada de los niveles de interleucina 6 durante la hemorragia subaracnoidea, no se corrobora lo mismo con los niveles de las otras interleucinas, en el análisis los días 1 a 14 mostraron un patrón de respuesta con un fuerte aumento de la IL-6 hasta los días 4 y 6 que concuerda con el desarrollo de vasoespasmo con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia (rango, 4 - 8 d) pero disminuye claramente los valores hacia el día 14 de la evolución de la hemorragia subaracnoidea.

Conclusiones: Aunque los casos descritos son pocos debido a los criterios de inclusión se puede ver que en nuestro estudio encontramos una elevación significativa de IL 6 concomitante a la ocurrencia de vasoespasmo cerebral con una elevación de hasta 900 veces su valor sobre todo en los días 4 al 6 del curso de la hemorragia subaracnoidea

Palabras Clave:

Hemorragia subaracnoidea, Aneurisma cerebral, Líquido cefalorraquídeo e Interleucinas

<p>1. Datos del alumno (Autor)</p>	<p>1. Datos del alumno</p>
<p>Apellido Paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad o escuela: Carrera: No. de cuenta:</p>	<p>Villarroel Espinoza Dennis Jimmy 044 (55) 40201980 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Neurocirugía 507710558</p>
<p>2. Datos del asesor</p>	<p>2. Datos del asesor</p>
<p>Apellido paterno: Apellido materno: Nombre (s):</p>	<p>Santiago Ramírez Noé</p>
<p>3. Datos de la tesis</p>	<p>3. Datos de la Tesis</p>
<p>Título: Subtítulo: No. de páginas: Año:</p>	<p>Utilidad de la medición de niveles de interleucinas en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI 32 2011</p>

INTRODUCCION

1.1.0 INTRODUCCION

La hemorragia subaracnoidea (HSA) sigue siendo hasta el día de hoy una enfermedad relativamente frecuente y ocasionando un importante problema de morbimortalidad. Siendo la HSA espontánea aproximadamente entre el 6 y 8% de todas las enfermedades vasculares cerebrales. La literatura mundial reporta una prevalencia del 1% al 6% de Aneurismas cerebrales y HSA por ruptura de aneurisma de hasta 300.000 casos nuevos por año. Para la población mexicana aproximadamente 100.000 rupturas por año.

Las etiologías más comunes son los aneurismas cerebrales y las malformaciones arteriovenosas, con una alta morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en métodos neuroquirúrgicos y de terapia endovascular.

Los aneurismas siguen las leyes enunciadas hace algún tiempo atrás por el eminente Dr. Albert Rhoton y están localizados a nivel de las bifurcaciones y ramificaciones de arterias cerebrales intracraneales y se supone que son el resultado de defectos del desarrollo de la túnica media y elástica

La evolución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismática es pobre, con una mortalidad hospitalaria del 25% y una significativa morbilidad, la cual alcanza el 50% de los sobrevivientes. Los diferentes estudios han demostrado que sin tratamiento aproximadamente la mitad de los individuos que sufren una HSA mueren dentro de los primeros 30 días y dos terceras partes de estas muertes ocurren en las primeras 48 horas ⁵

Durante la evolución clínica la hemorragia subaracnoidea puede presentar varias complicaciones dentro las cuales el vasoespasmo cerebral sigue siendo la más

Frecuente e importante por ser causante de una alta tasa de morbimortalidad. A pesar de ello en los últimos años numerosos estudios clínicos, utilización de nuevos fármacos, así como desarrollo de técnicas neuroquirúrgicas sobre todo en lo referente a terapia endovascular, que han sido llevadas adelante, aun no existe un esquema eficaz para prevenirlo y tratarlo.

Sin embargo muchos de los adelantos en los últimos años, tales como unidades de cuidados intensivos, utilización de medicación para vasoespamo, medicamentos neuroprotectores e incluida la terapia endovascular han logrado disminuir la incidencia de déficits neurológicos.

La respuesta inflamatoria parece tener un papel importante en la ocurrencia de uno de los fenómenos devastadores de la hemorragia subaracnoidea; el vasoespamo y el mantenimiento del mismo. Por lo que en la actualidad continúa siendo motivo de múltiples estudios ⁴

El vasoespamo cerebral es una condición reversible que cursa con reducción del calibre de la luz de una arteria en el espacio subaracnoideo cerebral, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a las áreas perfundidas por el vaso comprometido. ⁷

La respuesta inflamatoria y en particular los inmunomoduladores regulan procesos celulares dentro del sistema inmunológico y puede influir en eventos celulares dentro del cerebro.

Los procesos en el sistema nervioso central difieren de procesos inmunes sistémicos debido a la presencia de la barrera hemato-encefálica que impide a un la libre difusión de las células y moléculas que pertenecen a la sistema inmunológico.

Las respuestas inmune del cerebro lleva a mayores niveles de de citocinas. ¹³

La Hemorragia subaracnoidea se acompaña con frecuencia por un aumento en el

recuento de leucocitos periféricos en la sangre y fiebre de bajo grado, lo que indica claramente una respuesta inflamatoria sistémica.

La respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central se corroboró con varios estudios anteriores.⁴

En los primeros estudios realizados, el marcador de activación de células T neopterina se elevó en el líquido cefalorraquídeo después de la Hemorragia Subaracnoidea.

La producción de citocinas en el SNC en pacientes con HSA y su relación con el resultado clínico se ha corroborado fehacientemente en estudios previos. Mathiesen y colaboradores, ha demostrado un aumento de IL-6 en líquido cefalorraquídeo en pacientes después de la hemorragia subaracnoidea.

En el 2003 se estudió el aumento en la concentración de IL1B en ratas como factor importante en la disminución del flujo cerebral en la hipotensión, y se realizó el uso de antagonistas para bloquear el efecto de IL 1Beta con resultados mixtos.¹

En 2008 se realizó un estudio por parte de Prunell y colaboradores en quienes la hemorragia subaracnoidea se indujo en ratas a través de la perforación endovascular de la arteria carótida interna o la inyección de sangre en la cisterna prequiasmática.

Después de 2 y 7 días, los cerebros fueron analizados mediante técnicas de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos: OX6, ED1, molécula de adhesión intercelular 1, factor de necrosis tumoral interleucina-1Beta, la interleucina-6, el óxido nítrico sintasa inducible, y nestina³

En aproximadamente la mitad de los animales supervivientes (0-92%, dependiendo de el marcador y subgrupo), signos de inflamación se detectaron un aumento de inmunoreactividad a la nestina, ED1, OX6, de adhesión intercelular molécula 1 y factor de necrosis tumoral.³

Hubo una gran variabilidad en la intensidad y la ubicación de la reacción inflamatoria entre los animales, pero los tejidos en las proximidades a la sangre

extravasada parecían ser los más afectados.

Se observó una correlación significativa entre la duración del flujo sanguíneo cerebral en un 30% de la línea de base y el grado de de la inflamación. Hubo una fuerte correspondencia entre las áreas que muestra la fragmentación del ácido desoxirribonucleico y la inflamación.⁷

Sólo unos pocos estudios han intentado evaluar el papel de las interleucinas en especial IL6 después de la hemorragia subaracnoidea y la correlación entre el vasoespasmo, isquemia y / o un mal pronóstico y muy pocos en general determinaron la concentración de IL en líquido cefalorraquídeo.^{7, 8}

Durante casi 30 años, las citocinas han sido reconocidas como proteínas de bajo peso molecular que están involucrados en la respuesta inflamatoria local y que tienen una gran capacidad para interactuar entre sí, así como con muchos otros tipos celulares

Las interleucinas IL-1b, IL-6 e IL-10 son glicoproteínas pequeño molecular con peso menor menos de 30 kDa y entre los más estudiados de las citocinas.

Las 3 moléculas son liberadas por una variedad de células que incluye los astrocitos y la invasión de los macrófagos y son conocidos por tener un número de diferentes efectos sobre el sistema inmunológico.

Aunque la IL-1b e IL-6 actúan principalmente como agentes proinflamatorios, el papel de la IL-10 parece ser sobre todo anti-inflamatorio, debido a su capacidad de inducir la síntesis de la IL-1 antagonista del receptor de IL-6.

Se ha demostrado que los niveles de IL-6 e IL-1b ha aumentan después de la ocurrencia de traumatismo craneoencefálico y de hemorragia subaracnoidea en los seres humanos en el líquido cefalorraquídeo, el espacio extracelular cerebral, y en el tejido cerebral.⁸

Así como se reportaron niveles significativamente más altos de IL- 6 en el espacio extracelular cerebral en los pacientes que sobreviven en, por lo tanto, los

niveles de líquido cefalorraquídeo alta de IL-1b e IL-6 han sido asociados con mal pronóstico después de hemorragia subaracnoidea

La interleucina-1 (antes conocida como hematopoyetina o factor activador de linfocitos de células B) comparte muchos efectos biológicos con el factor de necrosis tumoral alfa/beta, aunque son estructuras diferentes y actúan sobre receptores de membrana distintos. Las dos citocinas activan la proliferación de linfocitos T. Pueden promover la respuesta inmunitaria, tanto humoral como celular. La interleucina-1 IL-1 puede ser producida por todos los tipos de células nucleadas, principalmente por la línea de monocitos-macrófagos, linfocitos B, asesinas naturales, células dendríticas y endoteliales. Hay dos tipos de IL-1, con moléculas distintas; el alfa y beta, semejantes solo en un 26%, pero que se fijan a los mismos receptores.

IL-10 parece jugar un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico. Es la principal citocina anti-inflamatoria, con un efecto inhibitor sobre un número de diferentes tipos celulares, incluyendo T, B y células presentadoras de antígeno.

En el líquido cefalorraquídeo la concentración de IL-10 ha demostrado repetidamente aumentar después de una lesión traumática en la cabeza, y los altos niveles de IL-10 se han asociados con un resultado desfavorable, el papel en la hemorragia subaracnoidea aun no es del todo clara.¹³

La interleucina IL -6 es una citocina de aproximadamente 26 kD con un tiempo de media biológica corta de menos de 1 hora. En general, la IL-6 estimula el crecimiento de las células B maduras y promueve la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado, la proteína C reactiva y fibrinógeno.

Es importante señalar entonces que IL-6 se sintetiza con IL-1 β y el factor de necrosis tumoral α como reactantes de fase aguda.¹

Dentro de la fisiopatología de la HSA conduce a un contacto brusco anormal de las paredes de las arterias extraluminal con todos los componentes de la sangre, eritrocitos disueltos, la liberación de la oxihemoglobina, que difunde a través

de la pared arterial y es al parecer fundamental en la patogénesis y el mantenimiento del vasoespasmo cerebral.

Este aspecto de la patología no está claramente entendida. El estrechamiento de la luz del vaso puede causar aumento de la resistencia vascular y con ello disminución del flujo sanguíneo cerebral a niveles críticos que pueden causar isquemia y lesión cerebral.¹⁶

Es ampliamente aceptado que los componentes sanguíneos extravasados por la HSA contribuyen al vasoespasmo, dado que existe una relación clara entre el tiempo de ruptura eritrocitaria y la desaparición del coágulo en el espacio subaracnoideo, con el inicio y la finalización del vasoespasmo.

Los componentes sanguíneos liberados en el espacio subaracnoideo liberan productos metabólicos primarios o secundarios responsables del vasoespasmo clínico.

Se ha observado que existe un desequilibrio entre la real reducción del FSC y la tasa de utilización de glucosa; un estudio experimental encontró una exagerada tendencia a la anaerobiosis, con reducción en la tasa de extracción de oxígeno, lo que puede contribuir al desarrollo de isquemia encefálica.²⁰

Las siguientes son teorías para explicar el origen del vasoespasmo después de HSA aneurismática

Contracción arterial prolongada

Según esta teoría, el vasoespasmo resulta de una contracción prolongada del músculo liso, vascular, arterial, causado por la presencia de oxihemoglobina en el espacio subaracnoideo; ésta tendría efectos directos sobre la vasculatura y facilitaría la formación de radicales libres vasoconstrictores a partir de ella.²⁰

Los radicales superóxido se producen a partir del oxígeno cedido por la oxihemoglobina en el espacio subaracnoideo; al entrar en contacto con óxido nítrico del medio origina el radical peroxinitrito que ejerce efectos lesivos locales y decrementa los niveles perivasculares de óxido nítrico, con pérdida de la acción vasodilatadora de esta

molécula. La inactivación del óxido nítrico origina un aumento de la actividad de proteincinasa C que, a través de la movilización de depósitos de calcio intracelular mediado por calmodulina, es capaz de activar al complejo actina/miosina en la capa muscular lisa y con ello causar vasoconstricción. Este efecto se ve reforzado por un desequilibrio entre prostaglandinas vasoconstrictoras y vasodilatadoras en el medio local.¹⁵

Neuropéptidos vasoactivos

Se sugiere que la constricción arterial puede ser inducida por mecanismos de denervación e hipersensibilidad.

En pacientes con hemorragia subaracnoidea se ha descrito disminución de catecolaminas y de otras sustancias, como neuropéptidos vasoactivos, en las terminales nerviosas perivasculares, con hipersensibilidad a las mismas.

Las teorías que involucran a factores neurohormonales como causales de vasoespasmo arterial, se apoyan en la existencia de inervación para el árbol arterial cerebral de sistemas neuronales del nervio trigémino, que reciben señales producidas por la sangre liberada en el espacio subaracnoideo; estas señales aferentes son llevadas a núcleos catecolaminérgicos en el tallo, luego, a través de conexiones ascendentes se llevan señales al hipotálamo (principalmente, a la eminencia media) y finalmente, esta estructura media en las respuestas que alteran el equilibrio neurohormonal y afectan el tono vascular activando los cambios vasoconstrictores observados en el vasoespasmo por HSA.¹²

Estudios experimentales en ratas encontraron que lesiones específicas en segmentos esenciales de la vía neural descrita, evitaban en todos los casos la aparición de vasoespasmo después de HSA.

Algunos de los neuropéptidos estudiados como mediadores del vasoespasmo son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), el neuropéptido Y la sustancia P. Todas estas neurohormonas se encuentran almacenadas en las

terminales nerviosas simpáticas perivasculares y pueden jugar un papel importante en la homeostasis del FSC, así como en el origen fisiopatológico del vasoespasmo cerebral.

Un estudio experimental evaluó la posible participación del neuropéptido Y en este aspecto. Se demostró en un modelo de estudio *in vitro* que es un poderoso vasoconstrictor arterial, que este efecto se prolonga en el tiempo, no depende de la función endotelial y es inhibido completamente con la administración de nifedipino, por lo que podría estar implicado en la patogénesis de la vasoconstricción retardada característica del vasoespasmo. Este mismo estudio también evaluó el papel del PRGC aplicado a arterias cerebrales *in vitro*; se observó que ejerce un poderoso efecto vasodilatador, de duración prolongada, mediado directamente por dilatación del músculo vascular liso. Estos efectos no se ven alterados por la presencia de oxihemoglobina, que sí interfiere con el efecto vasodilatador del óxido nítrico y la prostaciclina, lo cual demostró que su aplicación local funcionó al impedir la vasoconstricción retardada después de HSA.

Cambios estructurales en la pared arterial

La contracción prolongada de la musculatura lisa de las arterias origina cambios morfológicos secundarios que típicamente consisten en hiperplasia de la íntima o fibrosis subendotelial, con arrugas en la membrana elástica interna y proliferación del tejido conectivo arterial. En la luz, los glóbulos blancos y plaquetas se agregan y colaboran con el engrosamiento de la pared vascular. Los cambios estructurales resultantes de la hiperplasia arterial, agregación plaquetaria y edema llevan a incrementar la resistencia cerebrovascular y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral.

Respuesta inflamatoria

Esta teoría postula mecanismos inflamatorios, ya sean neurogénicos o asociados a la clásica cascada de inflamación, como iniciadores del proceso patológico.

Inflamación neurogénica

La producción antidrómica de sustancia P y del péptido relacionado con el gen de calcitonina han sido demostrados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con HSA, a partir de su liberación en las terminales nerviosas del nervio trigémino.

La producción de sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina, histamina, 5- hidroxitriptamina, endotelina 1 y bradisinina después de una HSA han sido propuestas como mediadores de disfunción de la barrera hematoencefálica, lo cual aumentaría la permeabilidad vascular y permitiría la entrada de múltiples sustancias al intersticio donde pueden ejercer efectos nocivos directos o indirectos al liberar moléculas de adhesión celular, proinflamatorios y vasoconstrictores sistémicos

Inflamación clásica

La sangre extravasada por una HSA sería responsable de una cascada de reacciones que llevan a la producción de varios factores vasoactivos y proinflamatorios en el espacio subaracnoideo.

Estos factores se han asociado con el desarrollo de lesiones inflamatorias de la vasculatura cerebral e incluyen:

La oxihemoglobina de los eritrocitos lisados.

Productos de la activación de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa.

Endotelina 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y citocinas proinflamatorias²⁰.

Acción protrombótica y proinflamatoria del complemento y la trombina en el endotelio.

Interacción de granulocitos y macrófagos perivasculares e intramurales con las moléculas de adhesión.

Se han encontrado en estudios clínicos niveles elevados de mediadores inflamatorios como IL-1 beta, factor de necrosis tumoral e IL-6 en LCR asociados con pobre pronóstico neurológico¹

En el presente estudio pretendemos analizar el papel que juegan las interleucinas mencionadas con la ocurrencia del vasoespasma cerebral, en pacientes que cursan con hemorragia subaracnoidea. Haciendo especial mención en la evolución clínica de los mismos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles es la utilidad de la determinación de niveles de interleucina en la ocurrencia de vasoespasma cerebral en pacientes que cursan con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático?

HIPOTESIS

3.0 HIPÓTESIS.

La elevación de niveles de interleucinas en líquido cefalorraquídeo en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, se relaciona en forma directa con la ocurrencia de vasoespasmo cerebral.

OBJETIVOS

4.0 OBJETIVO GENERAL.

Determinar los niveles de interleucinas en líquido cefalorraquídeo en pacientes que cursan con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático en el servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar cuál interleucina tiene mayor o menor relación con la ocurrencia de vasoespasmo cerebral.
2. Determinar la evolución clínica del paciente con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático en relación con el nivel de interleucinas

MATERIAL Y METODOS

5.0.0 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizo un estudio prospectivo de casos.

5.1.1 UNIVERSO DE TRABAJO

Se utilizo como unidad de análisis a pacientes ingresados al servicio de Neurocirugía del hospital de Especialidades con diagnósticos de hemorragia subaracnoidea aneurismática desde mayo hasta julio del 2011 que durante su evolución desarrollaron vasoespasma cerebral sintomático, corroborándose posteriormente con estudios de imagen, siendo el numero de paciente de este grupo 6 pacientes (n=6).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cursen con hemorragia subaracnoidea en el que se corrobore origen aneurismático por angiografía cerebral y/o Tomografía computada de Cráneo sin evidencia de focalización neurológica mayor al momento de su ingreso.
- Pacientes con hemorragia subaracnoidea Fisher III, el cual según la literatura se relaciona con mayor incidencia de vasoespasma cerebral.
- Pacientes con hidrocefalia secundaria que requieran la colocación de catéter de derivación externo interventricular

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que muestren datos clínicos y/o laboratoriales de meningitis.

- Pacientes con Hemorragia subaracnoidea en los que no se corrobore origen aneurismáticos por imágenes de Angiotomografía y/o Panangiografía Cerebral.
- Pacientes con hemorragia subaracnoidea en los que se corroboró malformación arteriovenosa como causa de la misma.
- Pacientes que al momento del ingreso ya presentaban secuelas o déficit neurológico mayor

5.1.2 Variables

Se tomaron en cuenta Variables como edad, sexo, patologías asociadas, antecedentes de diabetes mellitus controlada, hipertrigliceridemia, siendo eliminados del estudio los pacientes con morbilidad considerada de riesgo como insuficiencia renal, discrasias sanguíneas, cirrosis y otras que causen descontrol metabólico importante y amenace la supervivencia independientemente del curso de la Hemorragia subaracnoidea.

Como variable dependiente del estudio se incluyó a pacientes que presentaron hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma cerebral con hidrocefalia secundaria derivada al exterior.

5.1.3 PROCEDIMIENTO

De mayo de 2011 a julio del 2011 se realizó la captura de pacientes desde su ingreso al servicio de Neurocirugía del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Hemorragia subaracnoidea, se tomaron los criterios de inclusión ya mencionados para el estudio y se realizó inicialmente tomografía computada de cráneo de ingreso a todos los pacientes.

El estado Clínico del paciente se corroboró según las escalas de coma de Glasgow y la escala de la Federación Mundial de Neurocirugía WFNS que combina el estado de

conciencia con la presencia o no de déficit motor y se uso la escala de Glasgow no traumática por su fácil uso aplicación y comprensión difundida y usada en varios estudios no necesariamente de trauma, corroborando los resultados por más de un médico especialista o residente del servicio de neurocirugía, de estos tres pacientes ingresaron con una clasificación WFNS grado I , 2 ingresaron con clasificación según la escala WFNS grado II y un paciente con clasificación Grado III. Grafico 1

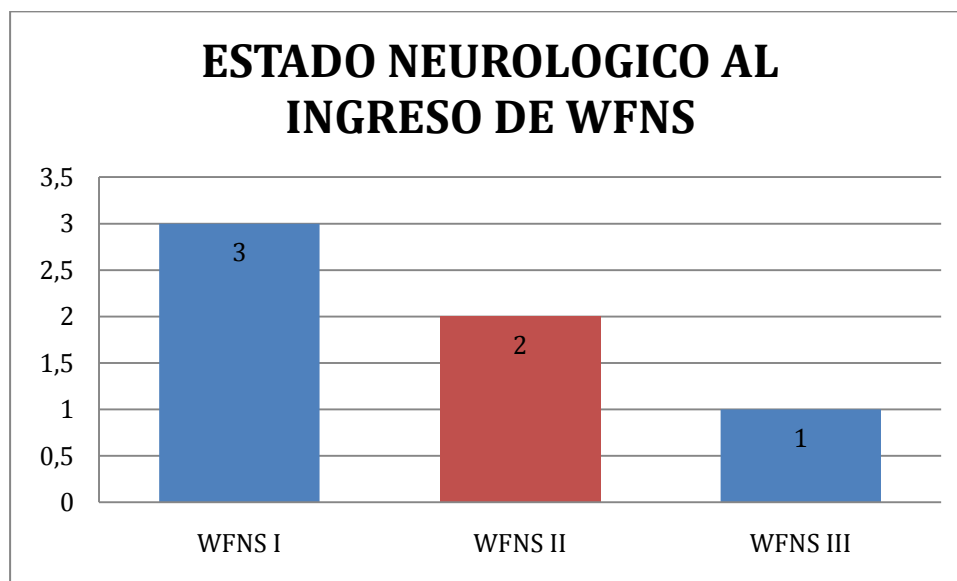


Tabla 1. Número de pacientes según estado neurológico WFNS.

En todos los casos se realizo al momento del ingreso una tomografía computada de cráneo al llegar al hospital y confirmar de esta manera el diagnostico de hemorragia subaracnoidea y clasificarla según la escala de Fisher. Concordante con los criterios de inclusión únicamente fueron parte del estudio aquellos pacientes en los que se corroboró la presencia de hemorragia subaracnoidea Fisher III, que se define como hemorragia subaracnoidea con columna sanguínea mayor a 1mm sin evidencia de irrupción ventricular. De la misma manera siguiendo nuestros criterios de inclusión fueron parte del estudio aquellos pacientes que cursaron con datos clínicos y tomográficos de hidrocefalia que amerito la colocación de catéter de derivación ventricular externo para obtener la muestra de liquido cefalorraquídeo. Ver figura1



Figura 1. Tomografía de paciente con hemorragia subaracnoidea Fisher III ingresado al estudio.

En cuanto a la edad y el sexo de los 6 pacientes incluidos en el estudio 4 eran mujeres y 2 hombres cuyas edades comprendían entre los 26 años y los 67 años con una media de 58,5 años y una mediana de 53 años con una relación hombre mujer de 1 a 2. (Ver Tabla 2).

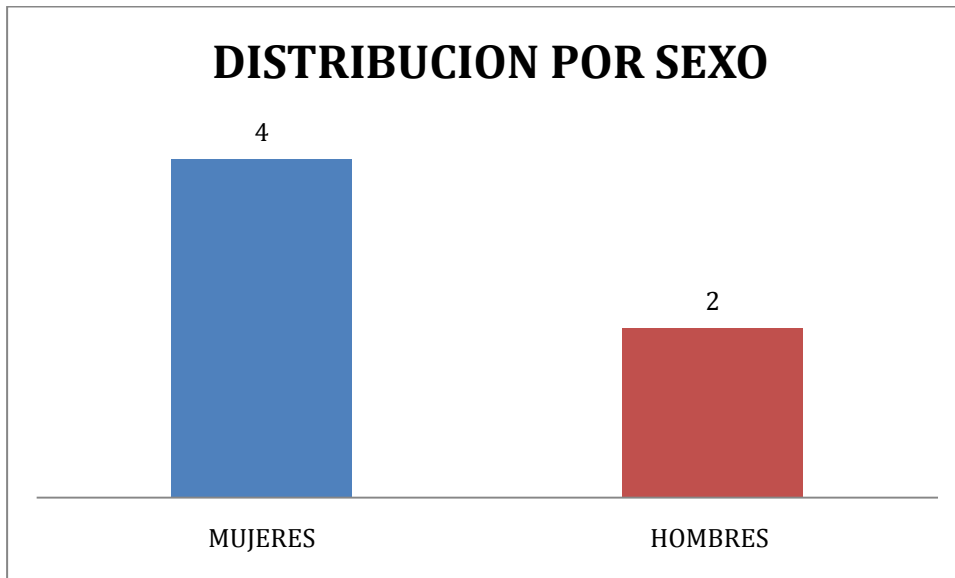


Tabla 2. Pacientes distribuidos sexo incluidos en el estudio.

De los pacientes seleccionados según los criterios de inclusión 2 de ellos eran diabéticos y 2 de ellos cursaban con hipertensión arterial sistémica en uno de ellos con descontrol hipertensión al momento de su ingreso, 1 paciente expresó fumar en forma crónica, se evidencio por estudios de laboratorio de rutina la presencia de hipertrigliceridemia en 1 paciente más.

En todo los pacientes se realizaron estudios de imagen cerebral en cuanto fuera posible (por condiciones de espacio en sala de hemodinamia) para determinar el origen de la hemorragia que se corroboraron en su totalidad por imágenes de angiografía cerebral de 4 vasos, aunque cabe mencionar que algunos ya tenían identificado la presencia de aneurisma cerebral por imágenes de Angiotomografía computada de cráneo con reconstrucciones tridimensionales.

Según la localización en las que se corrobora la presencia de aneurismas cerebrales tuvimos que: en 2 pacientes se evidencio la presencia de aneurismas del segmento comunicante posterior de la arteria carótida, en otros 2 pacientes se evidencio aneurisma de la arteria comunicante anterior, 1 paciente con evidencia de aneurisma en arteria carótida interna de lado izquierdo, y en el ultimo paciente se evidencio

aneurisma de arteria cerebral media y concomitadamente aneurisma de arteria comunicante posterior de lado derecho. Ver figuras 2, 3, 4, y tabla 3

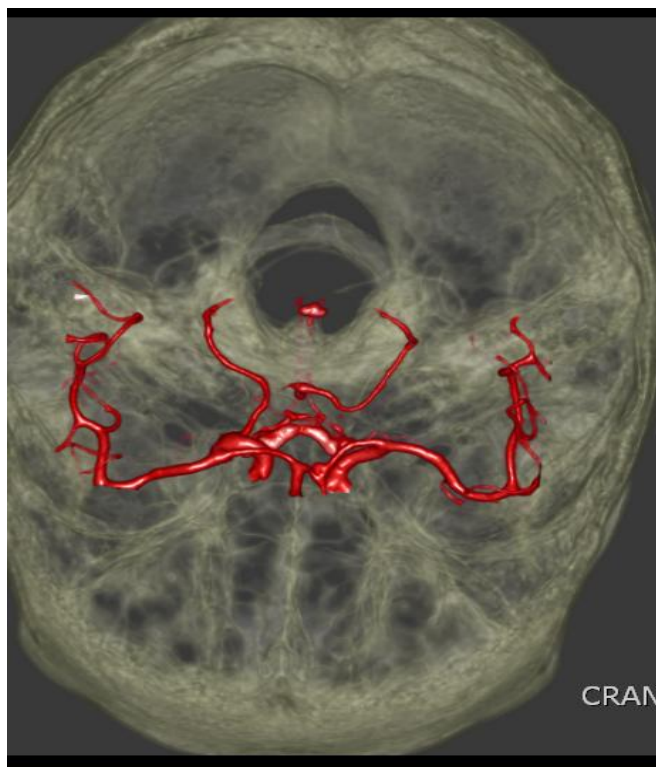


Figura 2. Aneurisma cerebral de comunicante anterior visto en Angiotomografía con reconstrucción tridimensional



Figura 3. Angiografía cerebral prequirúrgica con evidencia de aneurisma en arteria carótida interna



Figura 4.- Imagen de clipaje de Aneurisma intraoperatorio de arteria cerebral media

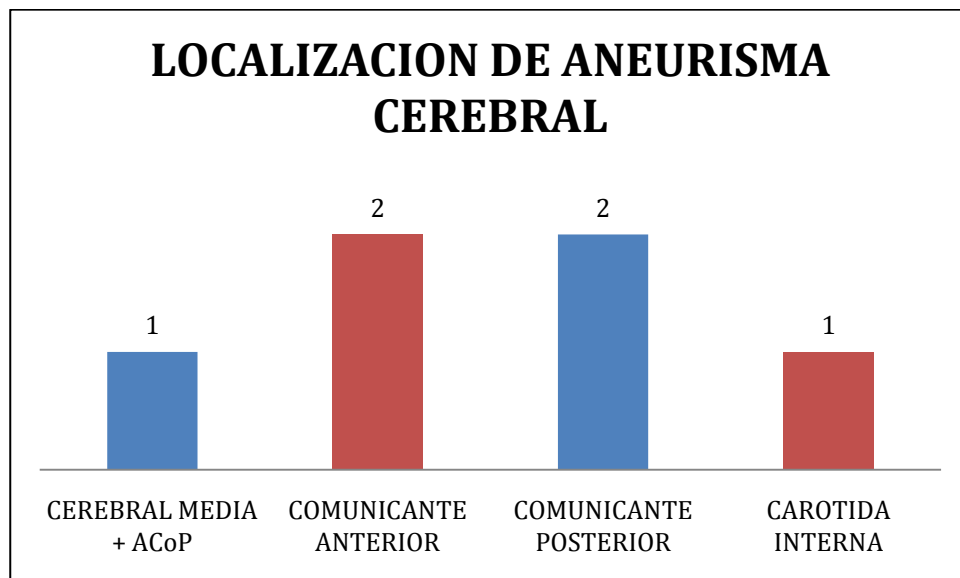


Tabla 3. Aneurismas según localización en el grupo de estudio

Una vez corroborado el origen aneurismático de la hemorragia subaracnoidea y ya con el catéter de derivación ventricular externo por la hidrocefalia secundaria y según nuestros criterios de inclusión, se procedió a la toma diaria de muestras de liquido cefalorraquídeo, bajo estrictas técnicas de asepsia y antisepsia, todas ellas tomadas a

las 12.00 del medio día por razones de estandarización por el lapso de 14 días, considerándose como día 1, el día del inicio de la hemorragia subaracnoidea.

No afecto esto la decisión de someter al paciente a tratamiento quirúrgico consistente en clipaje aneurismático microquirúrgico.

Se valoro diariamente el estado neurológico según escala de Glasgow y de WFNS para correlacionar con la aparición de datos clínicos de vasoespasmo. Que se sospechaban si mostraban los siguientes datos: 1) alteración de la conciencia o el empeoramiento clínico basado en puntajes de la escala de coma de Glasgow no traumático, 2) Déficit motor nuevo (monoparesia, hemiparesia o parálisis de nervio craneal. 3) lenguaje perturbado (disfasia o afasia)

Ante la sospecha de Vasoespasmo, se realizo primero tomografía para descartar otras causas de déficit clínico neurológico como la hidrocefalia o hematoma postquirúrgico en caso de los posoperados prestando especial atención a territorios vasculares en relación a la posición del clip en angiotomografía figura 5.

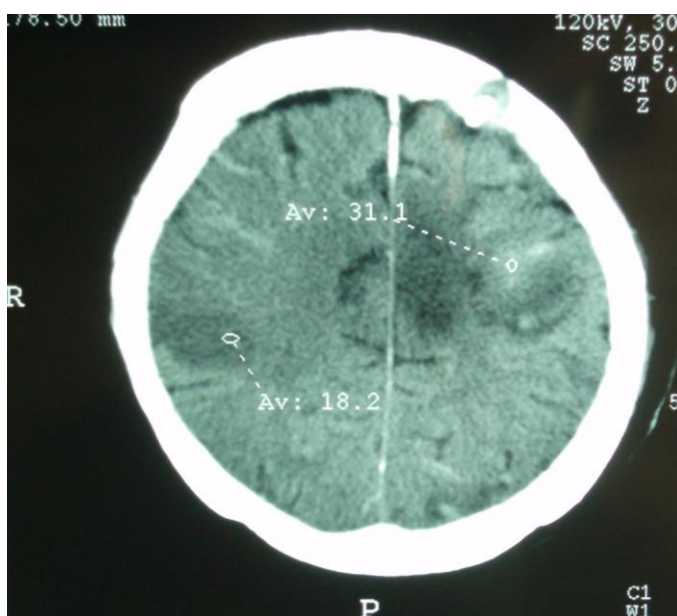


Figura 5. Tomografía de Cráneo con datos de vasoespasmo cerebral.

El vasoespasmo sintomático o clínico se considero si se presentaba dentro de los 14 días en los que se realizo la toma y consiguiente medición de interleucinas en líquido cefalorraquídeo: Confusión, disminución del nivel de conciencia acompañado de signos de focalización neurológica.

En la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento médico estándar del manejo de la hemorragia subaracnoidea incluye prevención, tratamiento hipertensivo, hipervolemia, hemodilución (triple H): solución Salina 2000 a 3000 ml/24 hrs, manteniendo la presión arterial media entre 100 a 110 mmHg en los primero días de instalados el vasoespasmo.

Se continúo el seguimiento de los pacientes durante su evolución durante las semanas posteriores al inicio de la hemorragia subaracnoidea, realizando estudios de imagen a la semana y tres semanas o cuando era necesario si el estado neurológico lo ameritaba.

Se uso la escala de Rankin para valorar el estado funcional de los pacientes al término del estudio. (Ver Anexos)

5.1.4 ANALISIS ESTADISTICO

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

5.1.5 Consideraciones Éticas

El Estudio se apego a la Ley General de Salud de la Republica Mexicana en materia de investigación, a la declaración de Helsinki conservando la seguridad y buscando todo beneficio para los pacientes. No violándose ninguno de los principios éticos de la investigación en seres humanos, los datos obtenidos se manejaron de manera confidencial. Se tiene una carta de consentimiento informado firmada por familiares informando sobre la toma de muestra de liquido cefalorraquídeo para nuestro estudio.

RESULTADOS

6.0.0 RESULTADOS

La duración del presente estudio fue de mayo de 2011 a julio del 2011, se ingresaron al servicio de Neurocirugía del HECMN Siglo XXI 35 pacientes con diagnóstico de Hemorragia subaracnoidea, de los cuales se corroboraron de origen aneurismático en número de 28. De este grupo 7 (25%) cumplieron nuestros criterios de inclusión, es decir que se trataban de pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático con hidrocefalia secundaria derivada al exterior para la toma diaria de muestras de líquido cefalorraquídeo.

Se excluyó posteriormente del estudio a 1 paciente (n=1) por presentar datos clínicos y confirmados posteriormente por cultivos de ventriculitis. Por lo que el número total de pacientes incluidos en el estudio fueron de 6 (n=6) de este grupo 3 desarrollaron datos clínicos e imagenológicos de vasoespasmos cerebrales 50% de la muestra, Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente mediante el aislamiento del aneurisma con clips de titanio.

En el grupo que presentó vasoespasmos cerebrales (n=3), 1 de ellos falleció a los 3 días del clipaje del aneurisma como consecuencia de múltiples infartos cerebrales. Mortalidad del 16,7%

En el grupo de los que no presentaron vasoespasmos n=3 se presentaron 1 defunción debido a complicaciones de neumonía intrahospitalaria mortalidad 16,7%

En dos pacientes fue necesaria la realización de derivación ventriculoperitoneal por persistencia de la hidrocefalia.

De los 3 pacientes que desarrollaron vasoespasmos los 3 presentaron datos de focalización motora que incluyó hemiparesia, hemiplejía o monoplejía posterior al vasoespasmos cerebral.

Paciente	Edad	sexo	Escala WFNS	LOCALIZACION ANEURISMA	Vasoespasmo	Clasificación Rankin
1	48	M	I	ACoA	No	0
2	26	F	I	ACoP	No	2
3	54	F	III	ACoP	Si	6
4	65	F	II	ACoA	Si	3
5	58	F	I	Carótida Int.	No	6
6	67	M	II	ACM + AcoP	Si	4

Tabla 4. Características de los pacientes con Hemorragia subaracnoidea.

Haciendo correlación de la concentración de interleucinas con la ocurrencia de vasoespasmo se corroboró que existe un importante aumento en los niveles de interleucina 6 y un discreto aumento en los niveles de interleucina 10 durante la hemorragia subaracnoidea, no se corroboró lo mismo con los niveles de las otras interleucinas.

CITOQUINA	Día 1	Día 4	Día 8	Día 12
IL2 pg./ml	1,09	1,28	1,17	1,31
IL4 pg./ml	4,6	6,82	5,42	6,44
IL6 pg./ml	645,2	1379,26	850,43	250,28
IL10 pg./ml	4,19	8,28	16,99	65,11
TNF pg./ml	0,794	1,041	0,919	1
IFNg pg./ml	3,36	4,25	3,81	4,1
IL17A pg./ml	6,44	9,84	7,69	9,4

Tabla 5. Corte de las concentraciones medias de Interleucinas en el transcurso del estudio

En comparación con los valores normales de IL-6 niveles en el líquido cefalorraquídeo nivel normal <8,7 pg. / ml, los valores medios de IL-6 en pacientes con HSA se incrementaron hasta 900 veces en un caso en particular que desarrollo vasoespasmo mostrando una relación que se sostiene en forma importante. Tabla 6

Por otra parte, hubo una gran variación individual y la distribución no paramétrica de la IL-6 por lo que realizamos un análisis de los resultados según medianas.

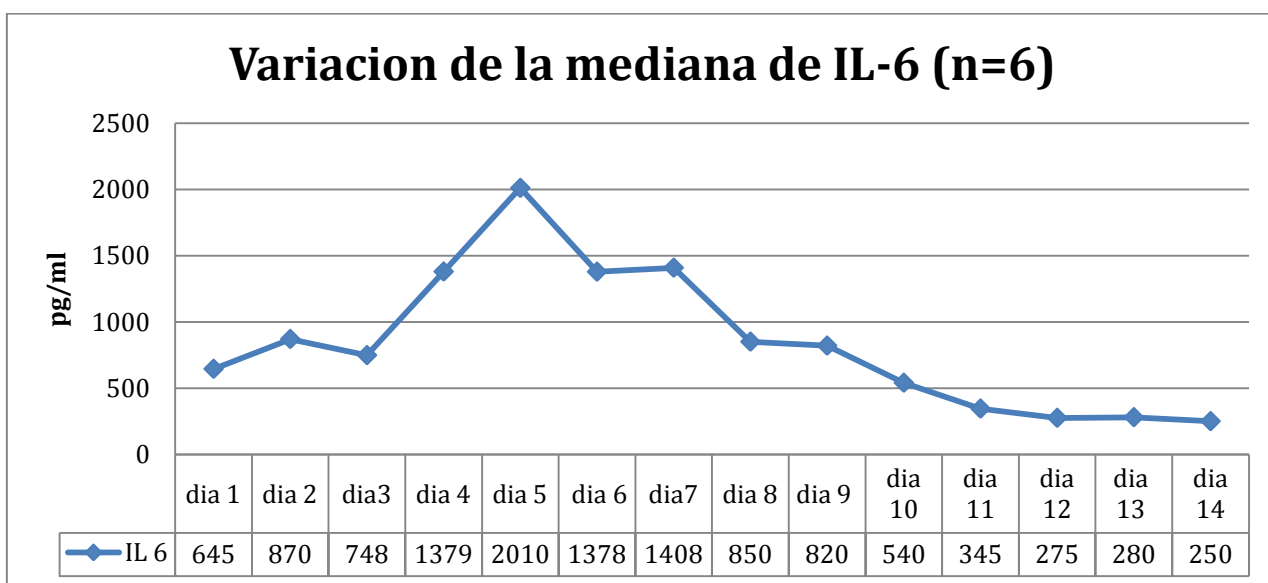


Tabla 6. Variación de la Mediana de IL6 en el transcurso del estudio

Análisis de los días 1 a 14 reveló un patrón de respuesta con un fuerte aumento de la IL-6 hasta los días 4 y 6 pero disminuye claramente los valores hacia el día 14 de la evolución de la hemorragia subaracnoidea.

No se encontró ninguna correlación entre los valores de IL-6 en los días 1 a 14 con la edad, sexo, escala de WFNS, la escala de Fisher, o el tratamiento del aneurisma.

3 de los 6 pacientes desarrollaron vasoespasmo, con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia (rango, 4 - 8 d). Se corroboró en ellos los datos clínicos e imagenológicos de vasoespasmo cerebral se corroboró así mismo niveles elevados de interleucina IL6 sobretodo en los días 4 al 7 desde el cual también existe un descenso marcado. Tabla 7

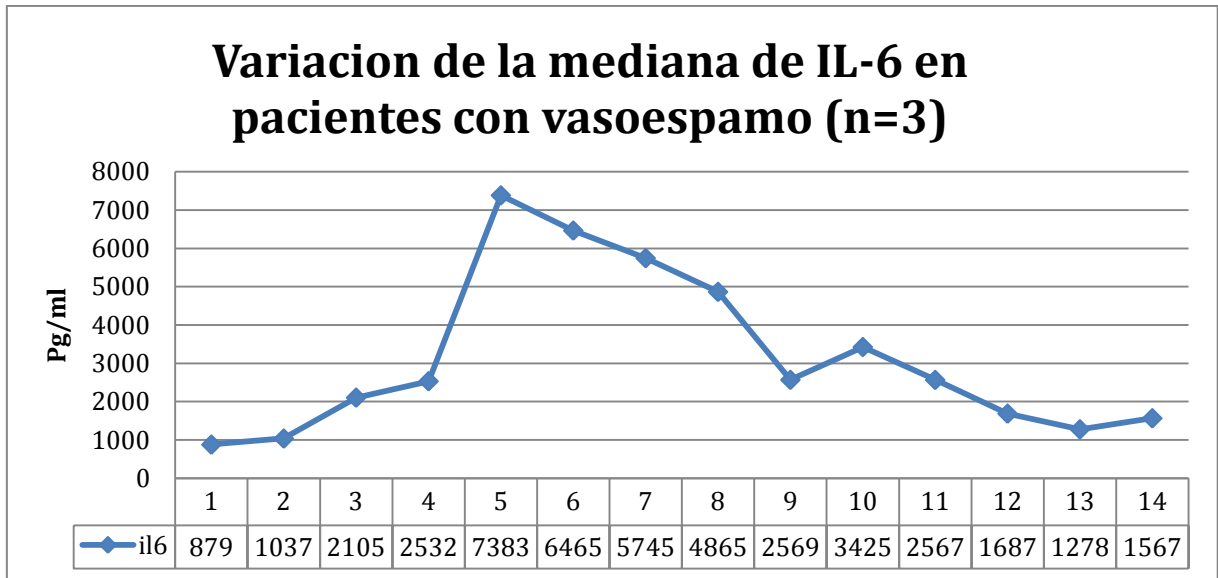


Tabla 7. Variación de la mediana de IL6 en pacientes con vasoespasmo

Se prestó especial atención a la relación entre el desarrollo de vasoespasmo y el curso temporal de interleucina (IL) -6 concentraciones en el líquido cefalorraquídeo por lo que se evidencia El vasoespasmo desarrollado en el 50% de los pacientes, con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia, y fue detectado por los métodos ya descritos.

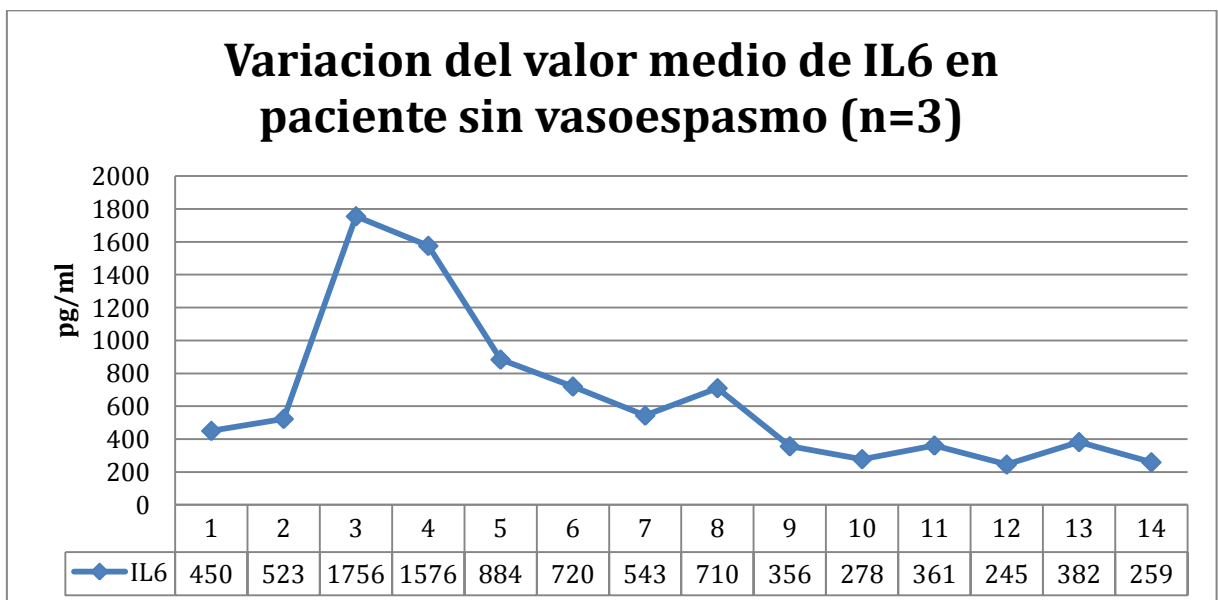


Tabla 8. Variación de la mediana de IL6 en pacientes sin vasoespasmo

En los pacientes que no desarrollaron vasoespasmo el nivel de interleucina 6, se mantuvo bajo en relación a los que desarrollaron vasoespasmo Tabla 8.

DISCUSSION

7.0.0 DISCUSION

La hemorragia subaracnoidea (HSA) sigue siendo hasta el día de hoy una enfermedad relativamente frecuente y ocasionando un importante problema de morbimortalidad. Siendo la HSA espontánea aproximadamente entre el 6 y 8% de todas las enfermedades vasculares cerebrales. La literatura mundial reporta una prevalencia del 1% al 6% de Aneurismas cerebrales y HSA por ruptura de aneurisma de hasta 300.000 casos nuevos por año. Para la población mexicana aproximadamente 100.000 rupturas por año. La respuesta inflamatoria parece tener un papel importante en la ocurrencia de uno de los fenómenos devastadores de la hemorragia subaracnoidea; el vasoespasmó y el mantenimiento del mismo. Por lo que en la actualidad continúa siendo motivo de múltiples estudios. Se incluyeron en este estudio paciente con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático corroborada por estudios de imagen por angiografía cerebral. Se vio una relación mujer hombre 2 a 1, igual a la reportada en otras series.

Todos los pacientes recibieron manejo estandarizado para hemorragia subaracnoidea que incluyo el manejo con terapia de triple H, que se sigue implementando como protocolo de manejo de la HSA y el vaso espasmó cerebral.

Así el número total de pacientes incluidos en el estudio fueron de 6 (n=6) 3 de los pacientes desarrollaron vasoespasmó, con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia (rango, 4 - 8 d). Se corrobó en ellos los datos clínicos e imagenológicos de vasoespasmó cerebral y así mismo niveles elevados de interleucina IL6 sobretodo en los días 4 al 7

Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente mediante el aislamiento del aneurisma con clips de titanio.

En el grupo que presento vasoespasmo cerebral (n=3), 1 de ellos falleció a los 3 días del clipaje del aneurisma como consecuencia de múltiples infartos cerebrales. Mortalidad del 16,7% En el grupo de los que no presentaron vasoespasmo n=3 se presentaron 1 defunción debido a complicaciones de neumonía intrahospitalaria mortalidad 16,7%.

Se corrobora que existe una elevación marcada de los niveles de interleucina 6 durante la hemorragia subaracnoidea, no se corrobora lo mismo con los niveles de las otras interleucinas, en el análisis los días 1 a 14 mostraron un patrón de respuesta con un fuerte aumento de la IL-6 hasta los días 4 y 6 que concuerda con el desarrollo de vasoespasmo con una aparición media de 5,6 días después de la hemorragia (rango, 4 - 8 d) pero disminuye claramente los valores hacia el día 14 de la evolución de la hemorragia subaracnoidea.

CONCLUSIONES

8.0 Conclusiones

Aunque los casos descritos son pocos debido a los criterios de inclusión se puede ver que en nuestro estudio encontramos una elevación significativa de IL 6 concomitante a la ocurrencia de vasoespasmo cerebral con una elevación de hasta 900 veces su valor. Sobre todo en los días 4 al 6 del curso de la hemorragia subaracnoidea.

No. Se evidencio la utilidad de la determinación de las otras interleucinas en relación a la ocurrencia de vasoespasmo

Nuevos estudios prospectivos son necesarios para confirmar a la IL6 como predictor de vasoespasmo, sin embargo dada la multiplicidad de variables ocurrentes en la génesis del vasoespasmo se necesitara en un futuro por tanto, la realización de estudios prospectivos de mayor cantidad de pacientes para corroborar o confirmarla

BIBLIOGRAFIA

9.0 Bibliografía

1. Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, von Holst H: Increased interleukin- 6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78:562–567, 1993
2. Osuka K, Suzuki Y, Tanazawa T, Hattori K, Yamamoto N, Takayasu M, Shibuya M, Yoshida J: Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 140:943–951, 1998. *J Neurosurg* 68:505–517, 1988.
3. Pluta RM: Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 105:23–56, 2005.
4. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. ***Jpn J Pharmacol*** 88:227–249, 2002.
5. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC: A universal subarachnoid hemorrhage scale: Report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. ***J Neurol Neurosurg Psychiatry***
- 6.- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6:1–9, 1980.
- 7.- Gaetani P, Tartara F, Pignatti P, Tancioni F, Rodriguez y Baena R, De Benedetti F: Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 20:337–342, 1998.
8. Hashim IA, Walsh A, Hart CA, Shenkin A: Cerebrospinal fluid interleukin-6 and its diagnostic value in the investigation of meningitis. *Ann Clin Biochem* 32:289–296, 1995.
9. Hendryk S, Jarzab B, Josko J: Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett* 25:14 42 2004.

10. Iadecola C, Alexander M: Cerebral ischemia and inflammation. *Curr Opin Neurol* 14:89–94, 2001.
11. Kikuchi T, Okuda Y, Kaito N, Abe T: Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 17:106–108, 1995.
12. Kleine TO, Zwerenz P, Zofel P, Shiratori K: New and old diagnostic markers of meningitis in cerebrospinal fluid (CSF). *Brain Res Bull* 61:287–297, 2003.
13. Kwon KY, Jeon BC: Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Med Sci* 16:774–780, 2001.
14. van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management. **Brain** 124:249–278, 2001.
15. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T: A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. **J Hypertens Suppl** 6:S188–S191, 1988.
16. Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, Black PM: Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. **J Neurosurg** 56:475–481, 1982.
17. Zimmermann M, Seifert V: Endothelin and subarachnoid hemorrhage: An overview. **Neurosurgery** 43:863–876, 1998
18. Barone FC, Feuerstein GZ: Inflammatory mediators and stroke: New opportunities for novel therapeutics. **J Cereb Blood Flow Metab** 19:819–834, 1999.
19. Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL III, Vallabhajosyula P: Acute vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage.
20. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner J, Schmiedek P, Hennerici M: Inflammatory cytokines in subarachnoid hemorrhage: Association

with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 70:534–537, 2001.

ANEXOS

10.0 ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente

Edad

Sexo

Fecha de ingreso

Fecha de sangrado

Aneurisma:

Clasificación del paciente según la escala de WFNS

	Escala de Coma de Glasgow	Déficit Motor	clasificacion
I	15	Ausente	
II	14-13	Ausente	
III	14-13	Presente	
IV	12-7	Presente o ausente	
V	6-3	Presente o ausente	

Grado de hemorragia Subaracnoidea según Fisher.

Fisher I	Fisher II	Fisher III	Fisher IV

Días de ventriculostomía

Reporte de concentración de IL

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Día 11	Día 12	Día 13	Día 14						

Reporte en la concentración de IL

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Día 11	Día 12	Día 13	Día 14						

Reporte en la concentración de 1L

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Día 11	Día 12	Día 13	Día 14						

Datos de ocurrencia de Vasoespamo por días (sí, No)

Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
Día 11	Día 12	Día 13	Día 14						

Escala de Rankin (Modificada)

0.	Sin síntomas.	
1.	Sin incapacidad importante	Capaz de realizar sus actividades y obligaciones habituales.
2.	Incapacidad leve	Incapaz de realizar algunas de sus actividades previas, pero capaz de velar por sus intereses y asuntos sin ayuda.
3.	Incapacidad moderada	Síntomas que restringen significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia totalmente autónoma (p. ej. necesitando alguna ayuda).
4.	Incapacidad moderadamente severa	Síntomas que impiden claramente su subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua (p. ej. incapaz para atender sus necesidades personales sin asistencia).
5.	Incapacidad severa	Totalmente dependiente, necesitando asistencia constante día y noche.
6.	Muerte	

ESCALA DE FISHER DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

- **GRADO I**

no hay hemorragia detectable en TC

- **GRADO II**

hemorragia subaracnoidea difusa, sin coágulos localizados y capa vertical < 1 mm

- **GRADO III**

hemorragia subaracnoidea con coágulos localizados o capa vertical > = 1 mm

- **GRADO IV**

hemorragia intraparenquimatosa o intraventricular, en ausencia de hemorragia subaracnoidea con coágulos localizados o capa vertical > = 1 mm

ESCALA DE GLASGOW (nivel de conciencia)	
OJOS:	
Abren espontáneamente (los ojos abiertos no implican conciencia de los hechos)	4
A una orden verbal (cualquier frase, no necesariamente una instrucción)	3
Al dolor (No debe utilizarse presión supraorbitaria como estímulo doloroso)	2
No responde	1
MEJOR RESPUESTA VERBAL:	
Orientado y conservado (en tiempo, persona, lugar)	5
Desorientado y hablando (Lenguaje confuso)	4
Palabras inapropiadas (Reniega, grita)	3
Sonidos incompresibles (quejidos, gemidos)	2
Ninguna respuesta	1
MEJOR RESPUESTA MOTORA:	
A una orden verbal. Obedece a un estímulo doloroso	6
Localiza el dolor (movimiento deliberado o intencional)	5
Retirada y flexión	4
Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
Extensión (rigidez de decerebración)	2
No responde	1
TOTAL	3 - 15