



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**“PREVALENCIA E IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN HIPOFISIARIA  
EN EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS  
PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. YURI OMAR PIQUET USCANGA**

TUTOR DE TESIS:

**DR. ÁNGEL ARAUZ GÓNGORA**

COAUTORES:

**DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTÍZ  
Q.F.B. MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

DR. RICARDO COLÍN PIANA  
Director de Enseñanza

---

DR. FERNANDO ZERMEÑO PÖHLS  
Profesor Titular del Curso de Neurología

---

DR. ANTONIO ARAUZ GÓNGORA  
Tutor de Tesis  
Jefe de la Clínica de Neurología Vasculat

---

DRA. LESLY AMINTA PORTOCARRERO ORTÍZ  
Coautor  
Médico Adscrito al Departamento de Neuroendocrinología

---

Q.F.B. MARÍA DE LOS ÁNGELES FERNÁNDEZ  
Coautor  
Jefa del laboratorio de Radioinmunoanálisis

---

DR. YURI OMAR PIQUET USCANGA  
Autor  
Médico Residente del Curso de Posgrado en Neurología

## ÍNDICE

CONTENIDO	PAGINA
INTRODUCCION	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	9
JUSTIFICACION	10
METODOLOGIA	11
CONSIDERACIONES ETICAS	22
RESULTADOS	23
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	36

## DEDICATORIA

A mi mejor regalo en la vida...  
Omar Said y a mi amada esposa Cristina...

A mis padres, hermanos y sobrinos...  
Los quiero mucho...

A mis suegros, cuñada y a todas las personas  
que me han ofrecido su sincera amistad...

Omar

## INTRODUCCIÓN.

La enfermedad vascular cerebral es un problema de salud pública que constituye la principal causa de invalidez y la tercera causa de mortalidad en los Estados Unidos de América. Cerca de 137,000 estadounidenses mueren a consecuencia de esta cada año. <sup>(1)</sup> En México, esta enfermedad constituye de igual manera, la tercera causa de mortalidad con una incidencia de 28.3 por cada 100,000 habitantes. <sup>(2)</sup>

Un evento vascular cerebral (EVC) puede ocasionar una significativa discapacidad, tal como una parálisis, dificultades en el habla e inclusive problemas emocionales. Para su estudio y abordaje terapéutico los EVC's pueden ser clasificados en isquémicos o hemorrágicos de acuerdo a si son provocados por la oclusión de la luz de un vaso sanguíneo cerebral provocando como consecuencia la producción de un infarto cerebral, en el primer caso, o por la ruptura de la pared de un vaso sanguíneo que ocasiona una hemorragia intracraneal, en el segundo caso. Es muy importante ejercer control sobre los factores de riesgo asociados, así como realizar el diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado de cada tipo de EVC para reducir la mortalidad y la discapacidad secundaria. El EVC es una patología que frecuentemente demanda de atención en el servicio de urgencias y corresponde aproximadamente al 80% las causas isquémicas mientras que el 20% a las causas hemorrágicas. <sup>(3)</sup>

Dentro de los EVC's hemorrágicos, la hemorragia subaracnoidea (HSA) constituye una causa relativamente poco frecuente (5%) y constituye una relación de solo un caso por cada 20 EVC's. Sin embargo, debido a su potencial fatalidad, la cual es de alrededor del 50% y a que se presenta más frecuentemente en pacientes en edad productiva, además de la actual factibilidad para su tratamiento; la trascendencia social y económica de esta enfermedad es muy importante ya que representa la pérdida de personas económicamente activas, bien ya sea por su muerte o por la discapacidad cerebral que deja como secuela, si no se administra un tratamiento efectivo y

oportuno, el cual está disponible en muchos centros de referencia en varios países y puede reducir la fatalidad de los casos hasta a un 17% cuando esta patología es tratada por un equipo multidisciplinario. <sup>(4)</sup>

Las causas de una HSA pueden ser clasificadas en traumática y no traumática. Evidentemente las causas traumáticas son más frecuentes sobre todo en países desarrollados o inclusive en ciudades más industrializadas debido a la mayor frecuencia de accidentes. Dentro de las causas no traumáticas, la más frecuente es debida a la ruptura de un aneurisma intracraneal lo cual constituye una prevalencia que se ha descrito de hasta un 80 a 85%. El 10 al 15% de los casos cursan con dos angiografías consecutivas negativas sin alguna otra causa aparente, estos casos se han denominado como HSA no aneurismáticas. Menos del 5% de los casos restantes son secundarios a lesiones inflamatorias y vasculitis, lesiones no inflamatorias y vasculopatías, coagulopatías, tumores o drogas. <sup>(5)</sup> En la mayoría de las poblaciones, la incidencia de la ruptura de un aneurisma se reporta de 6 a 7 casos por cada 100,000 personas/año, sin embargo se eleva hasta alrededor de 20 casos por cada 100,000 personas/año en Finlandia y Japón. Aunque la incidencia se incrementa con la edad, la mitad de las personas que la presentan tienen menos de 55 años. Los aneurismas saculares son el 85% de las veces la causa, un 10% cae en un patrón llamado hemorragia subaracnoidea perimesencefálica no aneurismática, una condición relativamente inocua; el restante 5% de los casos es causado por una larga lista de posibilidades mucho más raras. <sup>(3-6)</sup> Un 10 al 15% de los pacientes con HSA mueren antes de llegar al hospital para ser atendidos. <sup>(6)</sup>

Los aneurismas intracraneales son dilataciones de las arterias que se desarrollan en el transcurso de la vida y en algunos casos son congénitos no detectados durante la vida del paciente. Los aneurismas saculares se desarrollan principalmente en los sitios de bifurcación de las arterias, usualmente en la base del cerebro, sea en el círculo de Willis o en algunas de sus ramas próximas; la mayoría de los aneurismas intracraneales nunca se romperán. Aún no está clara su patogénesis, sin embargo se han identificado algunos factores de riesgo para su presentación. El riesgo de ruptura de un

aneurisma intracraneal se incrementa con el tamaño del mismo.<sup>(7)</sup> Los factores de riesgo modificables identificados para la HSA son hipertensión, tabaquismo, uso de drogas vasoactivas como la cocaína y el excesivo consumo de alcohol. Del 2 al 3% de las personas sin estos factores de riesgo específicos tienen un aneurisma intracraneal.<sup>(8)</sup> Se han descrito también factores genéticos principalmente en la HSA familiar.<sup>(8-11)</sup> Los genes candidatos para la patogénesis son los que codifican elementos de la matriz extracelular.<sup>(12)</sup> En los pacientes con riñones poliquísticos la frecuencia de los aneurismas intracraneales se incrementa en cerca del 10% pero estos representan menos del 1% de las HSA.<sup>(13)</sup> Los factores que precipitan la ruptura de los aneurismas son complejos, se piensa que un incremento súbito de la presión arterial transmural es un elemento plausible en al menos una proporción. Algunas actividades que preceden a la HSA, tales como el ejercicio y la actividad sexual se han reportado hasta en un 20% de los casos.<sup>(14-15)</sup>

En aquellos pacientes que sobreviven a las primeras horas de una HSA, se presentan 3 principales complicaciones que amenazan la vida de los pacientes con un aneurisma roto: re-sangrado, la isquemia cerebral retardada o vasoespasmo y la hidrocefalia. En las primeras horas después de la hemorragia inicial, hasta un 15% de los pacientes tienen un deterioro súbito del estado de alerta lo que sugiere un resangrado.<sup>(16)</sup> En los pacientes que sobreviven al primer día, el riesgo de sangrado se reparte más o menos uniformemente durante las siguientes 4 semanas con un riesgo acumulado de re-sangrado de hasta el 40% sin intervención quirúrgica.<sup>(17)</sup> Después de un resangrado el pronóstico es pobre, ya que un 80% de los pacientes muere o permanece con alguna discapacidad neurológica importante. Pocos factores, si es que existen, se han descrito que predigan el riesgo del resangrado.<sup>(18)</sup>

En la actualidad la terapia endovascular de oclusión de aneurismas intracraneales comúnmente llamada “coiling” ha reemplazado a la oclusión quirúrgica como la principal opción de intervención para la prevención del resangrado de pacientes seleccionados en los centros médicos especializados. La técnica consiste en el empaquetamiento del aneurisma con bobinas (en inglés “coils”). Se han realizado grandes ensayos clínicos controlados que

comparan a esta técnica contra el clipaje, siendo la reducción del riesgo relativo para un resultado pobre (muerte o dependencia) para el coiling vs clipaje de un 24% (95% IC 12-13%). La reducción de riesgo absoluto es de 7% (4-11%).<sup>(19-20)</sup>

El clipaje de los aneurismas como medida preventiva secundaria del resangrado se ha convertido en una segunda opción en los centros especializados, sin embargo en los hospitales en los que no se cuenta aún con este recurso, ésta continúa siendo la principal técnica quirúrgica para este fin. Las actuales revisiones de la HSA sugieren que con los tratamientos más recientes, la isquemia cerebral es la única complicación que ha permanecido como una causa del pobre pronóstico de los pacientes. El abordaje actual consiste en el uso de calcio-antagonistas, tales como el nimodipino, para la prevención de la isquemia cerebral y lo más importante, la prevención del resangrado mediante la oclusión del aneurisma durante los 3 primeros días.<sup>(22)</sup>

El pobre resultado en los pacientes con HSA aneurismática está más relacionado con la edad del paciente, la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo y el estado neurológico de los pacientes antes del tratamiento, especialmente el nivel de conciencia.<sup>(22-24)</sup> En la mayoría de los estudios sobre HSA aneurismática, el resultado es medido por la escala pronóstica de Glasgow o la escala modificada de Rankin a los 6 meses después del sangrado en donde la recuperación a una vida independiente con o sin solo una deficiencia neurológica menor es considerada un buen resultado. Sin embargo, en los pacientes considerados como con un buen resultado, un porcentaje sustancial permanece con deficiencia cognitiva persistente, cambios emocionales, y una calidad de vida reducida.<sup>(25-27)</sup>

Rosengart y colaboradores describieron los factores de mal pronóstico en un metaanálisis de 4 ensayos clínicos aleatorizados que incluían a 3,567 pacientes con HSA aneurismática; lo cual reveló que el infarto cerebral, el estado neurológico al ingreso, una edad mayor, la temperatura al día 8 posterior al evento, la presencia de hemorragia intraventricular, vasoespasmo, hematoma intracerebral e historia de hipertensión fueron los más relevantes. Sin embargo, estos autores hacen notar que aunque la mayoría de estos

factores no son modificables, existen otros factores que si lo pueden ser durante el desarrollo del tratamiento del paciente, lo cual puede mejorar la sobre vida y funcionalidad de los mismos. En este estudio como ya se mencionó antes, la discapacidad fue medida en base a la escala pronostica de Glasgow, la cual se ha considerado que no mide adecuadamente la discapacidad. <sup>(28)</sup>

Kelly y colaboradores fueron los primeros investigadores en considerar otras posibles complicaciones a largo plazo en los pacientes con daño cerebral traumático y HSA aneurismática tales como la disfunción hipofisaria tomando como base los reportes de casos de la presencia de necrosis de la hipófisis en casos fatales de pacientes con HSA y daño cerebral secundario a traumatismos. <sup>(29,30)</sup> La teoría inicial se debía a la plausible susceptibilidad de la glándula pituitaria y el tallo de la misma en situaciones de traumatismos o de compresión por sangre o aneurismas cercanos a esta. <sup>(30)</sup>

Otros estudios han demostrado una alta prevalencia de disfunción hipofisaria en los pacientes sobrevivientes a una HSA aneurismática de 12 a 60 meses previos. Kreitschmann-Andermahr y colaboradores encontraron que solo 45% de la serie pequeña de pacientes que estudiaron tuvieron una función hipofisaria normal. <sup>(31)</sup> Dimopoulou y colaboradores estudiaron a 30 pacientes sobrevivientes de una HSA aneurismática con 12 a 24 meses posterior al evento y encontraron una prevalencia de 47% de anormalidades endocrinas puras o combinadas, 37% de ellas incluyeron deficiencia de hormona del crecimiento, 13% hipogonadismo, 10% hiporeactividad del cortisol a la prueba de estimulación de corticotropina con dosis bajas de esteroides y disfunción tiroidea en el 7%. <sup>(32)</sup> A partir de entonces, otros autores han investigado la presencia de la disfunción hipofisaria en pacientes sobrevivientes a una HSA aneurismática aunque la mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en el periodo crónico con pocos trabajos en una etapa subaguda y con métodos diagnósticos de la disfunción hipofisaria diferentes. <sup>(33-40)</sup>

Srinivasan y colaboradores fueron los primeros en investigar la relación de la disfunción hipofisaria con la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes mediante instrumentos de evaluación validados encontrando una asociación

entre hipotiroidismo y deficiencia de hormona del crecimiento y la presencia de deficiencia en la satisfacción en la vida y la funcionalidad planteando la interrogante acerca del beneficio del tratamiento hormonal en estos pacientes.

(41)

Recientemente se ha establecido controversia acerca de la frecuencia del hipopituitarismo o disfunción hipofisaria en los sobrevivientes a HSA debido a que otros estudios han mostrado resultados contradictorios a la alta prevalencia antes citada. Se ha planteado que estos resultados no concordantes pueden deberse a la variabilidad entre los métodos de análisis de la función hipofisaria y a la misma interpretación de los resultados. <sup>(42, 43)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La HSA es un motivo frecuente de consulta de urgencia en el INNNMVS y no existen estudios prospectivos acerca de la supervivencia y funcionalidad de estos pacientes. Aunque sigue siendo un tema de controversia, la mayoría de los trabajos publicados en los últimos años, describen una alta prevalencia de disfunción hipofisaria en sobrevivientes de HSA, en el seguimiento a 12 meses. La mayor parte de los datos provienen de estudios transversales con evaluación después de los 3 meses de evolución de la enfermedad. Por lo anterior es necesario determinar la prevalencia de esta complicación en la etapa aguda y su impacto en el pronóstico vital y funcional de los pacientes a corto y largo plazo. Por tal motivo nos realizamos la siguiente Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia y el papel que juega la disfunción hipofisaria en el pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes con Hemorragia Subaracnoidea?

## **HIPÓTESIS**

La disfunción hipofisaria es frecuente en pacientes con HSA tanto dentro del periodo agudo como crónico de la enfermedad y representa un factor de mal pronóstico vital y funcional.

## **OBJETIVOS**

### **a. Objetivo General.**

Estimar la prevalencia y el papel que juega la disfunción hipofisaria en el pronóstico funcional y vital a corto y largo plazo de los pacientes con HSA.

### **b. Objetivos específicos.**

- Conocer la prevalencia de la disfunción hipofisaria durante el periodo agudo de la HSA.
- Determinar si la disfunción hipofisaria es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico tanto vital como funcional a largo plazo en pacientes con HSA.
- Identificar los factores de riesgo asociados con la disfunción hipofisaria en pacientes con HSA.

## **JUSTIFICACIÓN**

Al realizar el presente estudio se conoció la prevalencia de la disfunción hipofisaria en los pacientes con HSA atendidos en el INNNMVS. De igual forma se estimó el impacto que juega esta complicación en el pronóstico vital y funcional a corto y largo plazo de los pacientes y los factores de riesgo que la determinan. Lo anterior permitirá abrir una línea de investigación para valorar si el tratamiento de la disfunción hipofisaria tanto en el periodo agudo como crónico de la enfermedad modifica la historia natural de la misma permitiendo mejorar el pronóstico de estos pacientes disminuyendo así la alta mortalidad y discapacidad de esta enfermedad y con ello disminuir también los gastos tanto directos como indirectos relacionados a la atención de estos pacientes.

## **METODOLOGÍA**

### a) Diseño

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo y analítico de serie de casos.

### b) Población y muestra

#### **1. Universo de estudio.**

Pacientes con hemorragia subaracnoidea.

#### **2. Población de estudio.**

Se estudió una muestra de los pacientes con HSA referidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

#### **3. Muestreo.**

Se incluyeron de forma consecutiva a todos los casos con diagnóstico confirmado de HSA referidos al INNNMVS a partir de agosto del 2010 hasta completar el tamaño de la muestra.

#### **4. Tamaño de muestra.**

- Se calculó un tamaño de la muestra para estudios de prevalencia con población finita utilizando una hoja de cálculo en el programa computacional Excel para una población de 100 pacientes (promedio de casos de HSA atendidos al año en el INNNMVS), con un nivel de confianza del 95% ( $\alpha=0,05$ ), precisión del 7%. Según la bibliografía se consideró una prevalencia promedio del 55% de disfunción hipofisaria a los 12 meses de evolución. Ajustando una proporción esperada de pérdidas del 15%.

- El tamaño de muestra calculado con los parámetros antes mencionados es de 78 pacientes.

c) Criterios de selección del estudio.

### **1. Criterios de inclusión.**

- Pacientes referidos al INNNMVS.
- Diagnosticados con HSA por medio de Tomografía computada (TC) de cerebro y/o análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido por punción lumbar.
- Que aceptaron participar en el estudio o en su defecto que los familiares hayan consentido su participación.

### **2. Criterios de exclusión.**

- Antecedente de tratamiento previo con algún medicamento que altera alguno de los ejes hipotálamo- hipófisis- glándula.
- Antecedente de enfermedad pituitaria previa.
- Que hayan presentado apoplejía hipofisaria.

### **3. Criterios de eliminación.**

- Pacientes que durante su internamiento fueron tratados con medicamentos que alteran alguno de los ejes eje hipotálamo- hipófisis- glándula.
- Que se haya diagnosticado apoplejía hipofisaria durante su hospitalización.

### c) Variables

Tabla 1. Definición de variables					
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	FUENTE
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Número de años de vida del paciente referido en la entrevista con el paciente o su familiar al momento de presentar la HSA	Número de años de vida del paciente	Instrumento de recolección de los datos en la entrevista con el paciente.
Género	Cualitativa nominal.	Condición por la que se diferencian los machos y las hembras en las especies animales.	Género al que pertenece el paciente.	Masculino Femenino	Instrumento de recolección de los datos en la entrevista con el paciente.
Índice de Tabaquismo	Cuantitativa continua	Cifra que representa el número de paquetes de cigarrillos fumados en la vida.	Índice Tabáquico calculado multiplicando el número de cigarros fumados al día en promedio con los años de tabaquismo y dividiéndolo entre 20.	Número de paquetes /año	Instrumento de recolección de los datos en la entrevista con el paciente.
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Enfermedad que consiste en padecer una fuerte necesidad de ingerir alcohol etílico de forma que existe una dependencia física del mismo.	Referencia del hábito de ingerir alcohol referido por el propio paciente o sus familiares durante la entrevista con el investigador.	Si No	Instrumento de recolección de los datos en la entrevista con el paciente.
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa nominal	Enfermedad caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión en las arterias.	Referencia del antecedente de diagnóstico de HTAS por el propio paciente o sus familiares.	Si No	Instrumento de recolección de los datos en la entrevista con el paciente.
Escala de coma de Glasgow	Cuantitativa discreta	Escala neurológica diseñada para evaluar el nivel de consciencia de los pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) durante las primeras 24 horas postrauma.	Calificación de la escala de Glasgow referida en la hora de referencia del hospital de origen o en la hoja rosa.	Del 1 al 15	Hoja de referencia del hospital de origen u hoja rosa del INNMVS

Escala de Hunt y Hess	Cualitativa ordinal	Es una manera de clasificar la severidad de una hemorragia subaracnoidea no traumática, la cual se correlaciona con el resultado del tratamiento quirúrgico	Calificación de acuerdo a la escala de Hunt y Hess otorgada por el médico que recibió al paciente en el servicio de urgencias del INNNMVS de acuerdo a la hoja rosa.	Grados del I al V	Hoja rosa del expediente clínico del INNNMVS
Escala de Fisher	Cualitativa ordinal	Escala que muestra la relación entre la cantidad de sangre que se visualiza en la tomografía computada y el riesgo de vasoespasmó en pacientes con HSA.	Calificación de acuerdo a la escala de Fisher otorgada por el médico que recibió al paciente en el servicio de urgencias del INNNMVS de acuerdo a la hoja rosa.	Grados del I al IV	Hoja rosa del expediente clínico del INNNMVS
Escala de Claassen	Cualitativa ordinal	Escala que muestra la relación entre la cantidad de sangre que se visualiza en la tomografía computada y el riesgo de vasoespasmó en pacientes con HSA.	Calificación de acuerdo a la escala de Claassen otorgada al evaluar la primera TC.	Grados del I al V	Instrumento de recolección de los datos
World Federation of Neurological Surgeons Grading System for Subarachnoid Hemorrhage Scale	Cualitativa ordinal	Escala utilizada para evaluar la gravedad clínica de los pacientes con HSA conjuntando el déficit motor y la escala de coma de Glasgow	Calificación otorgada de la WFNSGSSHS de acuerdo a las notas de envío del hospital de origen y a la hoja rosa del expediente clínico del INNNMVS	Grados del I al V	Instrumento de recolección de los datos
Sistema de graduación de Ogilvy y Carter	Cuantitativo ordinal	Sistema de graduación del riesgo quirúrgico en los pacientes con HSA	Calificación otorgada del sistema de graduación de Ogilvy y Carter de acuerdo a las notas de envío del hospital de origen y a la hoja rosa del expediente clínico del INNNMVS	Puntaje del 0 al 5	Instrumento de recolección de los datos

Tabla 2. Definición de variables.					
VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	FUENTE
Dimensiones del aneurisma	Cuantitativa continua	Dimensiones referidas del aneurisma en la angiografía diagnóstica	Forma y dimensiones del aneurisma referidas en el reporte de angiografía	Cantidad en milímetros de las dimensiones del aneurisma	Reporte de angiografía
Resangrado	Cualitativa nominal dicotómica	Se refiere al nuevo sangrado de un aneurisma roto posterior al evento inicial	Incremento de la cantidad de sangre intracraneana documentado mediante tomografía computada de cerebro acompañada o no de déficit neurológico nuevo y no atribuible a otras causas	Si o No	Expediente clínico
Hidrocefalia	Cualitativa nominal dicotómica	Aumento de la presión y cantidad de LCR en el sistema ventricular y espacio subaracnoideo secundario a sangrado intraventricular	Diagnóstico de hidrocefalia documentado por TAC y reportado en el expediente clínico	Si o No	Expediente clínico
Ventriculitis	Cualitativa nominal dicotómica	Infección del sistema ventricular	Diagnóstico clínico y por laboratorio cultivos del LCR) de infección del sistema ventricular documentado en expediente clínico	Si o No	Expediente clínico
GH	Cuantitativa continua	Hormona del crecimiento, producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y métodos 0.003-0.97 valores normales	ng/dL	Reporte de resultados de laboratorio de Hormonas
FSH	Cuantitativa continua	Hormona estimulante de los folículos, producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y métodos. Valores normales fase folicular 3.85-8.078 fase media del ciclo 4.54-22.51 Luteica 1.79-5.12 Posmenopausica 16.74-113.59	mIU/mL	Reporte de resultados de laboratorio de Hormonas
LH	Cuantitativa continua	Hormona luteinizante, producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y	mIU/mL	Reporte de resultados de laboratorio de

			métodos. Valores normales Fase folicular 2.12-10.89 Fase media del ciclo 19.18-103.30 Luteica 1.20-12.86 Posmenopausica 10.87-58.64		Hormonas
Prolactina	Cuantitativa continua	Hormona que estimula el desarrollo mamario y producción de leche en las mujeres, no existe función conocida en el hombre. Producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y métodos. Valores normales: 3.34-26.72	ng/mL	Reporte de resultados de laboratorio de Hormonas
ACTH	Cuantitativa continua	Hormona que la producción de cortisol por la glandula suprarrenal. Producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y métodos. Valores normales: 3.34-26.72	ng/mL	Reporte de resultados de laboratorio de Hormonas
TSH	Cuantitativa continua	Hormona estimulante de la tiroides, producida en hipófisis anterior	Determinación de los niveles hormonales por el laboratorio del hospital en los días indicados en material y métodos valores normales 0.34-5.60	UI/mL	Reporte de resultados de laboratorio de Hormonas
Vasoespasm o	Cualitativa nominal dicotómica	Disminución del diámetro y flujo sanguíneo de una arteria secundario a la contracción de musculo liso	Diagnóstico clínico y por gabinete (angiografía o eco doppler transcraneal) de la presencia de vasoespasm o documentado en expediente	Si o No	Expediente clínico
Días de estancia en cuidados intensivos	Cuantitativa discreta	Número de días de estancia en UTI	Número de días de estancia tanto en la UTI como en la UTIM	Número de días	Expediente clínico
Eje tiroideo	Cualitativa nominal	Alteraciones en el eje de la hormona prolactina	Evaluación realizada del perfil hormonal por el endocrinólogo	Reporte del Perfil hormonal	Reporte del Perfil hormonal
Eje gonadal	Cualitativa nominal	Alteraciones en el eje de la hormona prolactina	Evaluación realizada del perfil hormonal por el endocrinólogo	1. Normal 2. Hipogonadismo hipogonadotrófico	Reporte del Perfil hormonal
Eje de la prolactina	Cualitativa nominal	Alteraciones en el eje de la hormona	Evaluación realizada del perfil hormonal por el endocrinólogo	1. Normal. (menor a 25 en mujeres y menor a 20 en	Reporte del Perfil hormonal

		prolactina		hombres) 2. Hiperprolactinemia 3. hipoprolactinemia	
Eje de la hormona del crecimiento	Cualitativa nominal	Alteraciones presentadas en el eje de la hormona del crecimiento	Evaluación realizada del perfil hormonal por el endocrinólogo	1. Normal. 2. Baja. 3. Alta.	Reporte del Perfil hormonal
Eje de cortisol	Cualitativa nominal	Alteraciones presentadas en el eje tiroideo	Evaluación realizada del perfil hormonal por el endocrinólogo	1. Normal (más de 15mcg de cortisol) 2. Hipocortisolismo (menos de 3 mcg) 3. Probable hipocortisolismo (3 a 15mcg)	Reporte del Perfil hormonal
Escala de Rankin modificada	Cualitativa ordinal	Sistema de calificación de discapacidad	Evaluación de discapacidad de acuerdo al escala de Rankin modificada otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución.	Calificación del 0 al 6	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos
Escala pronóstica de Glasgow	Cualitativa ordinal	Sistema de calificación de discapacidad	Evaluación de discapacidad de acuerdo al escala pronóstica de Glasgow otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución.	Calificación del 1 al 5	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos
Índice de Barthel	Cuantitativa discreta	Sistema de calificación de discapacidad en actividades de la vida diaria	Evaluación de discapacidad de acuerdo al índice Barthel otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución.	Calificación de 0 a 100 puntos	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos
Índice de Katz	Cualitativa nominal	Sistema de calificación de discapacidad en actividades de la vida diaria	Evaluación de discapacidad de acuerdo al índice Katz otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución.	Grupos de calificación de la A a la G.	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos
Mini Mental State Examination	Cuantitativa discreta	Sistema de tamizaje para la presencia de deterioro cognitivo o demencia	Evaluación de funciones mentales otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución.	Puntaje máximo de 30.	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos

Stroke Impact Scale -16 (escala de impacto del ictus)	Cuantitativa discreta	Sistema de graduación de discapacidad en pacientes con EVC.	Evaluación de discapacidad de acuerdo al SIS-16 otorgado al 1er, 3er y 6to mes de evolución	Puntaje mínimo de 16 y máximo de 80	Entrevista directa con el paciente. Instrumento de recolección de los datos
---	-----------------------	---	---	-------------------------------------	---

#### d) Recolección de datos

##### 1. Método:

Registro en el instrumento de recolección de los datos del paciente.

Entrevista con los familiares.

##### 2. Técnica:

Registro descriptivo.

Se incluyeron a los pacientes elegibles diagnosticados con HSA que sean referidos al INNN y que aceptaron participar en el estudio o en su defecto cuyos familiares consintieron su participación.

Se contactó a los pacientes y a sus familiares para invitarlos a participar en el estudio. Se les explicó la dinámica del mismo y los objetivos científicos y se les dio a firmar el consentimiento informado.

Se llenó el instrumento de recolección de los datos con la información obtenida tanto de entrevista con el paciente o sus familiares como del expediente clínico y estudios de gabinete y laboratorio.

Se les realizó una prueba de función hipofisaria basal dentro de las primeras 72 horas de su ingreso a la institución.

Durante su estancia hospitalaria se realizó perfiles hormonales hipofisarios por radioinmunoanálisis cada semana durante el primer mes de evolución y posteriormente al tercer y sexto mes de evolución los cuales fueron evaluados por un endocrinólogo cegado a la información clínica.

Se les aplicó las escalas de funcionalidad al mes, tres meses y seis meses de evolución.

La información completa se almacenó en una hoja de cálculo de SPSS v. 17 y se analizó conforme se describe en la sección de análisis.

### **3. Fuente:**

Directa por entrevista con el paciente y sus familiares y con la medición y registro de todas las demás variables clínicas y paraclínicas.

#### **e) Instrumentos de medición**

Historia clínica que consta de reactivos divididos en las siguientes partes.

1. Identificación del paciente.
2. Antecedentes heredo familiares.
3. Antecedentes Personales No Patológicos.
4. Antecedentes Personales Patológicos.
5. Información referente al evento y su tratamiento.
6. Resultados de perfil hormonal en las diferentes evaluaciones.
7. Resultados de las escalas de funcionalidad.

## f) Análisis Estadístico

1. El análisis estadístico de los datos se realizaron con ayuda del Software SPSS v. 17.0.
2. Se realizó la descripción estadística de la población total. Se realizaron pruebas de normalidad de todas las variables cuantitativas mediante el teorema de tendencia central, histogramas de frecuencia con curvas de normalidad, diagramas de hoja y el test de Kolmogorov-Smirnov con significancia  $p < 0.05$ . Se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para la descripción de estas variables. Las variables categóricas se presentan mediante porcentajes. Se utilizó intervalos de confianza al 95%.
3. Se calculó la prevalencia de disfunción hipofisaria dividido por los principales ejes hipotálamo-hipófisis-gónada de la adenohipófisis y de los eventos finales (muerte e incapacidad neurológica de acuerdo a las escalas de discapacidad) al 1, 3 y 6 meses de evolución. Se dividió a la población en grupo de casos y grupo de controles para llevar a cabo un análisis univariado y así identificar a los factores de riesgo posiblemente relacionados. Se dividió en primer lugar como casos a los que presenten disfunción hipofisaria y posteriormente se realizará otro análisis tomando como caso a la presentación de un evento final.
4. Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test  $\chi^2$  de Pearson y el análisis bilateral de la variancia por jerarquías de Friedman si las variables en cuestión contenían más de dos categorías con sus correcciones en caso necesario. Cuando se comparen variables numéricas se usó el test de U de Mann-Whitney si la distribución de la variable no fue normal o la T de Student para muestras independientes si la variable en cuestión tuvo una

distribución normal. Se calcularon la RM con sus intervalos de confianza al 95% para cada variable.

5. Las variables relacionadas en el estudio univariado ( $p < 0.05$ ) se incluirán en el estudio multivariado con la utilización de regresión logística y regresiones Cox para identificar los factores pronósticos independientes.
6. Se aplicará estadística de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia libre de hipopituitarismo y de los eventos finales.

### **Definición de Caso y Control para el cálculo de razón de momios.**

1. Para identificar los factores de riesgo de presentar disfunción hipofisaria la definición de caso y control fue la siguiente:
  - i. Caso. Paciente que presentó alguna alteración hormonal identificada por el perfil hormonal hipofisario.
  - ii. Control. Paciente que no presentó ninguna alteración hormonal identificada por el perfil hormonal hipofisario.
2. Para identificar los factores de riesgo de presentar uno de los eventos finales definidos como muerte por cualquier causa o discapacidad neurológica grave (Rankin modificado de 3 o más) la definición de caso y control será la siguiente:
  - i. Caso. Paciente que presentó algún evento final durante la hospitalaria y hasta los 12 meses del evento.
  - ii. Control. Paciente que no presentó algún evento final durante la estancia hospitalaria y hasta los 12 meses del evento.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio fue aprobado por el comité de bioética e Investigación médica de INNNMVS y se encuentra dentro de los Principios Básicos Científicos aceptados en las Declaraciones sobre Investigación Biomédica en seres humanos, de Helsinki II en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989, Sudáfrica 1996 y Edimburgo 2000, que señalan textualmente “El protocolo se remitirá a un comité independiente del investigador y de la entidad patrocinadora, para consideración, comentarios y asesoramiento”, en lo cual se basará la aprobación.

## RESULTADOS

### Descripción de la población de estudio.

Un total de 83 pacientes fueron incluidos al estudio a partir del 15 de Junio del 2010 al 5 de Mayo del 2011. En las tablas 1 y 2 se presentan sus características basales.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes con HSA incluidos en el estudio.**

VARIABLES	n(%)
<b>Género</b>	
Masculino	24 (29)
Femenino	59 (71)
<b>Edad</b>	Media 48 (Rango de 18 a 83 años)
<b>Índice tabáquico</b>	Mediana 0 paq/año (Rango de 0 a 25 paq/año)
<b>Alcoholismo</b>	24 (29)
<b>HTAS</b>	31 (37)
<b>DM2</b>	10 (12)
<b>Escala de coma de Glasgow</b>	
13 a 15	64 (79)
9 a 12	9 (11)
3 a 8	8 (10)
<b>Escala de Hunt y Hess</b>	
I	8 (10)
II	33 (41)
III	24 (30)
IV	13 (16)
V	3 (4)
<b>Escala de Fisher</b>	
I	8 (10)
II	12 (15)
III	21 (25)
IV	42 (50)
<b>Escala de Claassen</b>	
I	10 (13)
II	13 (16)
III	3 (4)
IV	39 (49)
V	14 (18)

Fuente: Instrumento de recolección de los datos.  
HTAS: Hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

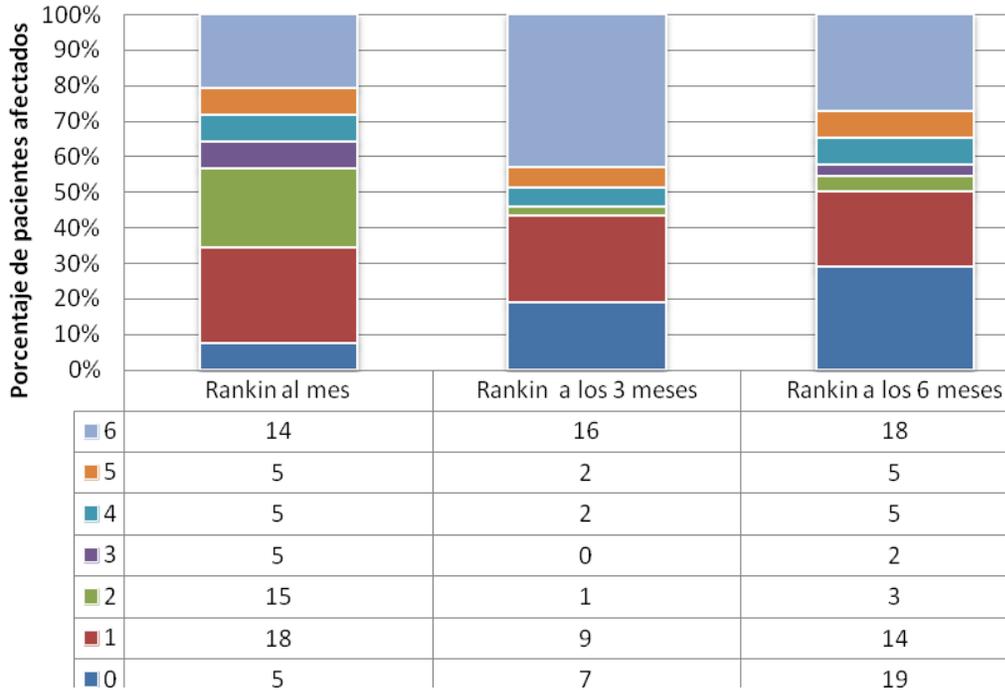
**Tabla 2. Características basales de los pacientes con HSA incluidos en el estudio.**

VARIABLES	n(%)
<b>Escala de la WFNSHGGS</b>	
0	1 (1)
1	36 (46)
2	13 (17)
3	14 (18)
4	11 (14)
5	3 (4)
<b>Escala de Ogilvy y Carter</b>	
0	12 (18)
1	22 (33)
2	22 (33)
3	9 (13)
4	2 (3)
<b>Tamaño del aneurisma</b>	
<b>Cuello</b>	3.1mm (DE ±1.52mm)
<b>Domo-cuello</b>	5.86mm (DE ±3.91mm)
<b>Ecuador</b>	4.67mm (DE ±2.68mm)
<b>Número de aneurismas</b>	
1	56 (81)
2	11 (16)
3	2 (3)
<b>Forma del aneurisma</b>	
<b>Sacular</b>	61 (74)
<b>Bilobulado</b>	2 (2)
<b>Gigante</b>	2 (2)
<b>MAV</b>	4 (5)
<b>Otras causas no aneurismáticas</b>	14 (17)
<b>Arteria del aneurisma</b>	
<b>ACAD</b>	2 (3)
<b>ACAI</b>	2 (3)
<b>ACoA</b>	14 (21)
<b>ACMD</b>	7 (10)
<b>ACMI</b>	5 (7)
<b>ACoPD</b>	1 (2)
<b>ACoPI</b>	1 (2)
<b>ACID</b>	16 (24)
<b>ACII</b>	14 (21)
<b>AB</b>	5 (7)

Fuente: Instrumento de recolección de los datos. MAV: Malformación arteriovenosa; ACAD: Arteria cerebral anterior derecha; ACAI: Arteria cerebral anterior izquierda; ACoA: Arteria comunicante anterior; ACMD: Arteria cerebral media derecha; ACMI: Arteria cerebral media izquierda; ACoPD: Arteria comunicante posterior derecha; ACoPI: Arteria comunicante posterior izquierda; ACID: Arteria carótida interna derecha; ACII: Arteria carótida interna izquierda; AB: Arteria basilar.

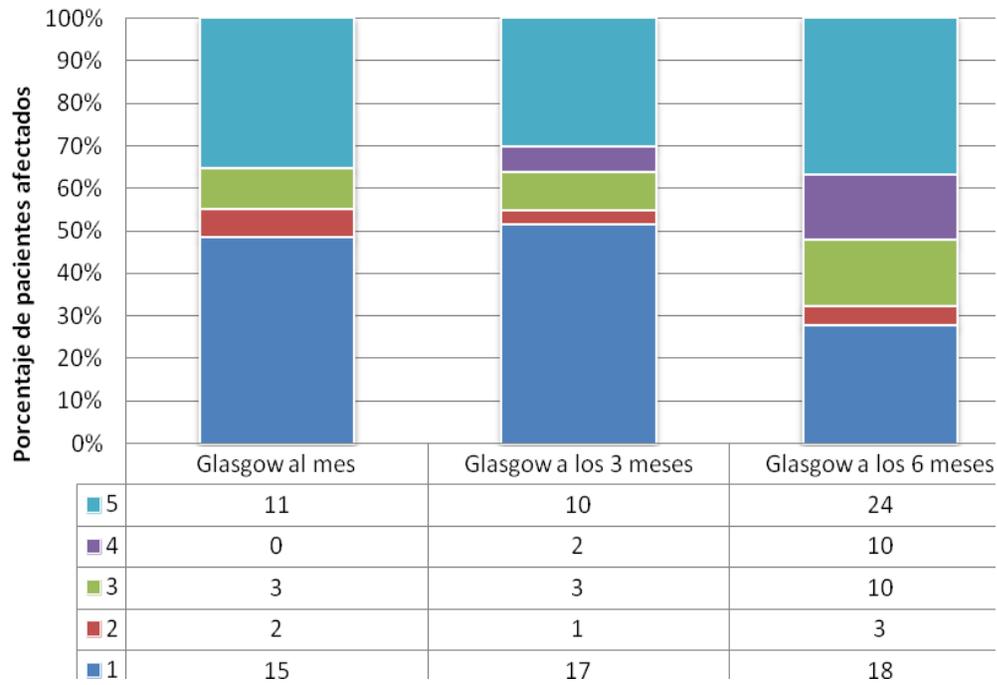
La prevalencia de diagnóstico de resangrado fue de 9.6%, hidrocefalia en 30% y de vasoespasmio de 30%. La mortalidad a 6 meses fue de 21.7%. El número de días en UTI tuvo una mediana de 3 con rango de 0 a 49 días. Mediana del tiempo de intubación corresponde a 168 horas con rango de 24 a 1440. Las tablas 1 a 4 muestran el desenlace funcional y vital de los pacientes estudiados a 6 meses.

**Gráfico 1. Escala modificada de Rankin en pacientes con HSA**



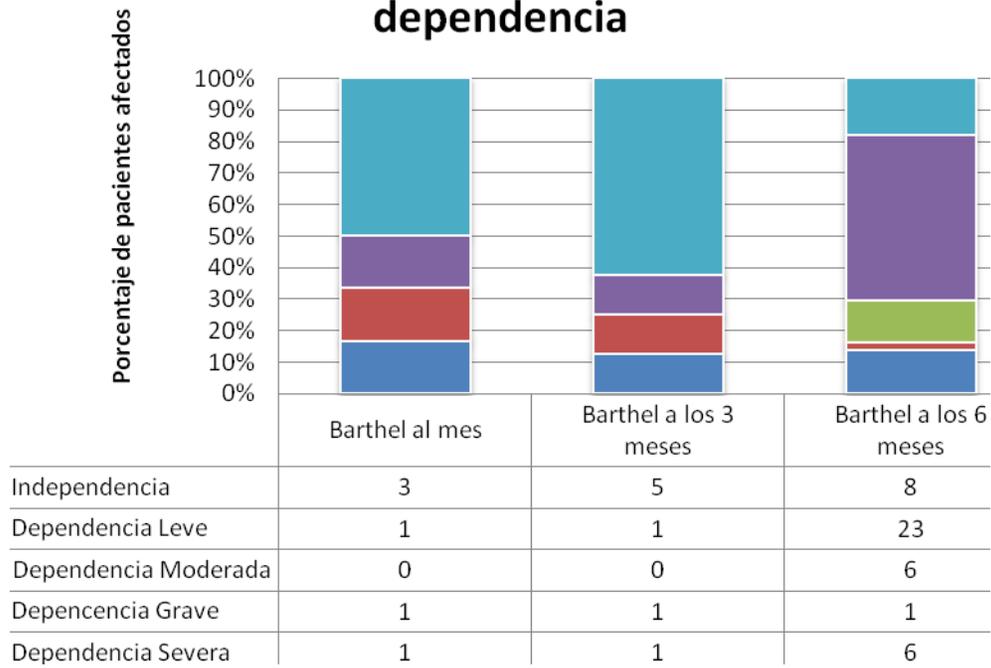
Fuente: Instrumento de recolección de los datos

## Grafico 2. Escala Pronóstica de Glasgow en pacientes con HSA



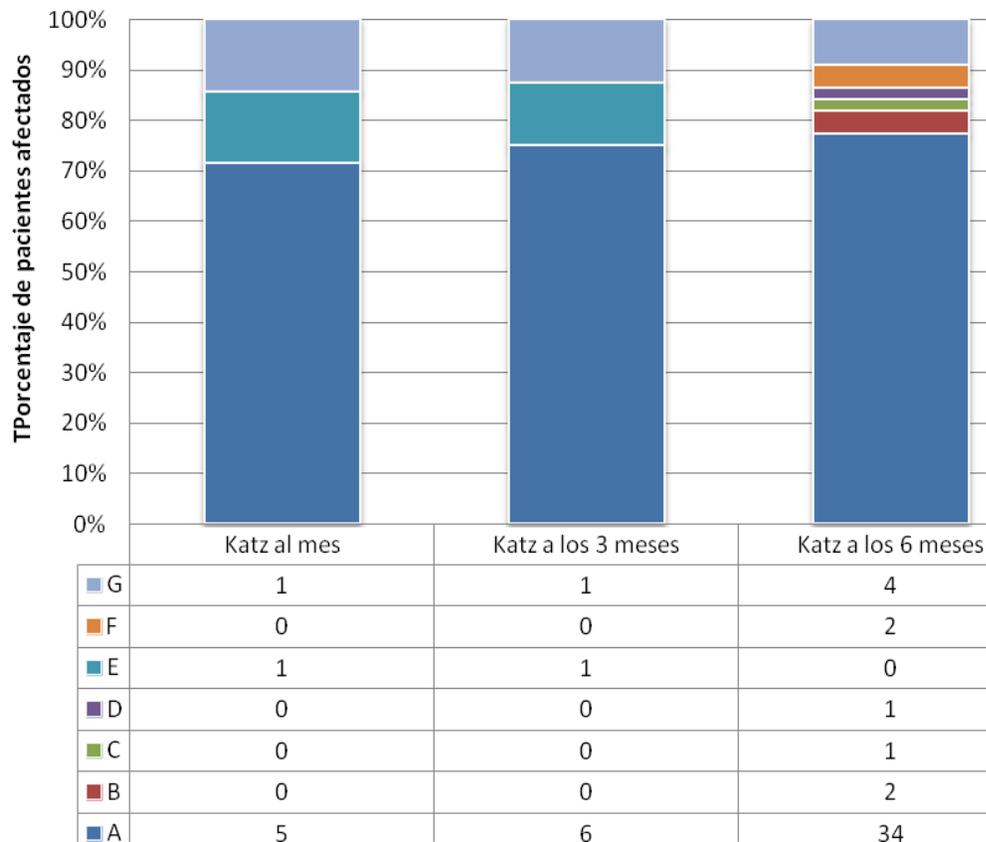
Fuente: Instrumento de recolección de los datos

**Gráfico 3. Índice de Barthel para grado de dependencia**



Fuente: Instrumento de recolección de los datos

**Gráfico 4. Índice de Katz para las actividades de la vida diaria**

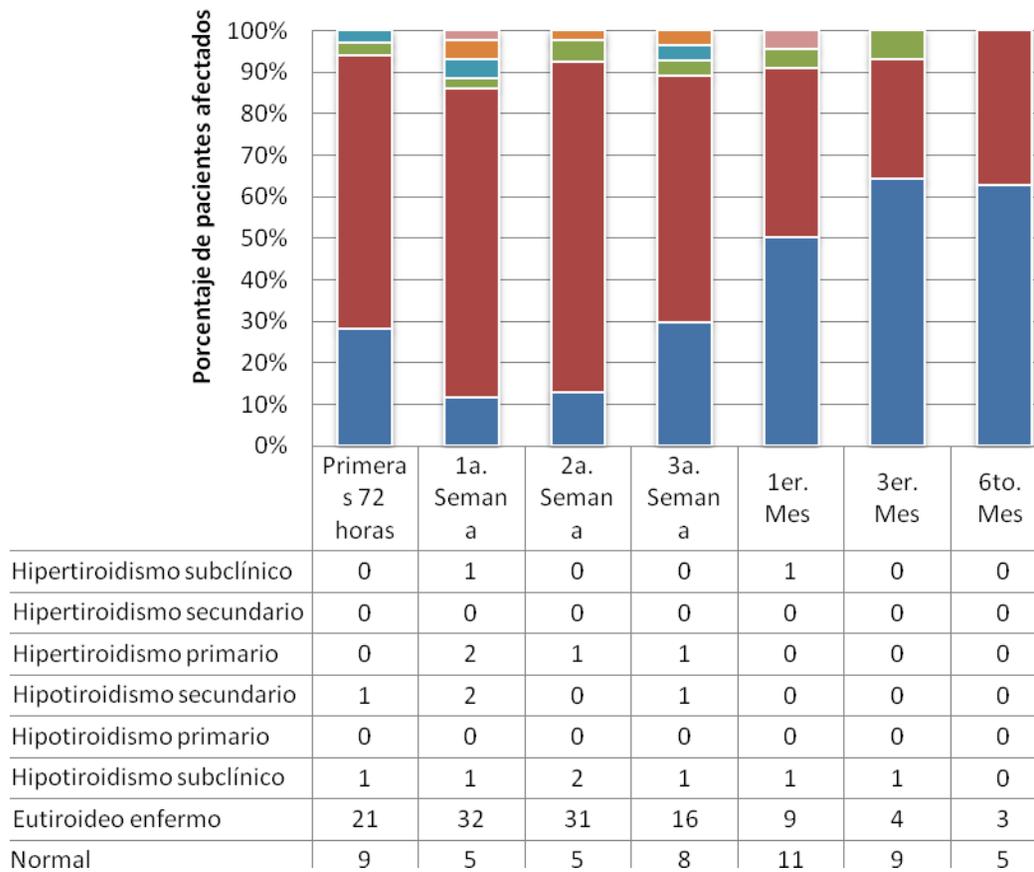


Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

### **Frecuencia de la disfunción hipofisaria en la HSA.**

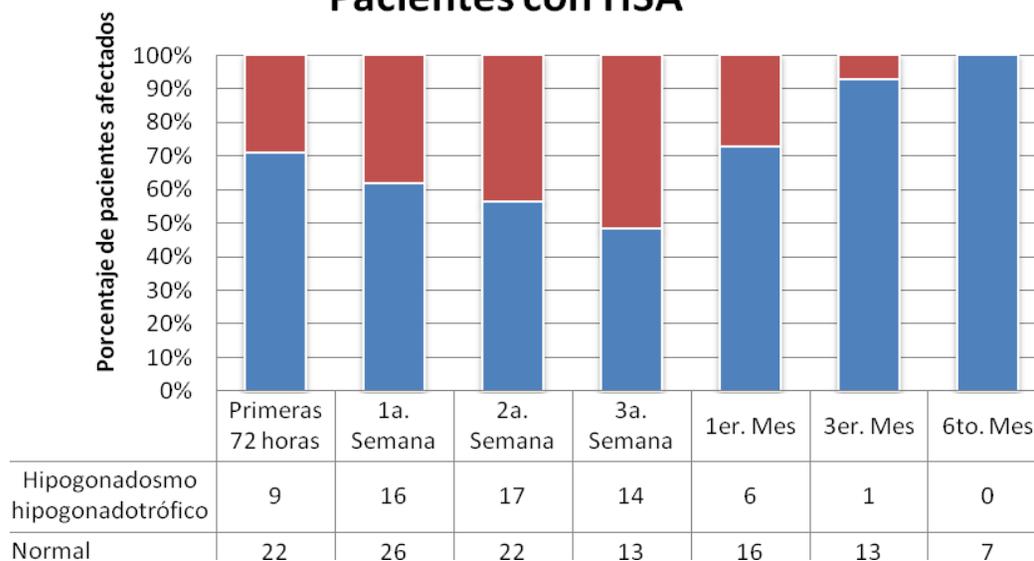
En los gráficos del 5 al 9 se presenta la frecuencia de los ejes hipotálamo-hipófisis-gónada estudiados en la población de pacientes con HSA del INNNMVS. Durante el periodo de estudio divididos de acuerdo al tiempo de evolución y los principales diagnósticos endócrinos.

**Grafico 5. Alteraciones en el Eje Tiroideo en Pacientes con HSA**



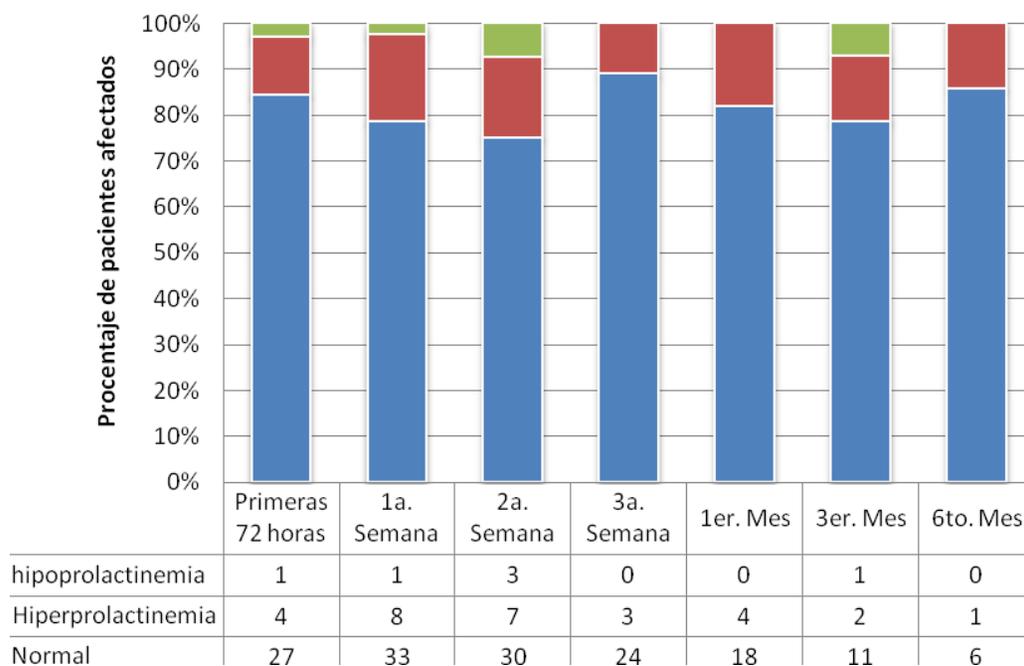
Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

### Gráfico 6. Alteraciones en el Eje Gonadal en Pacientes con HSA



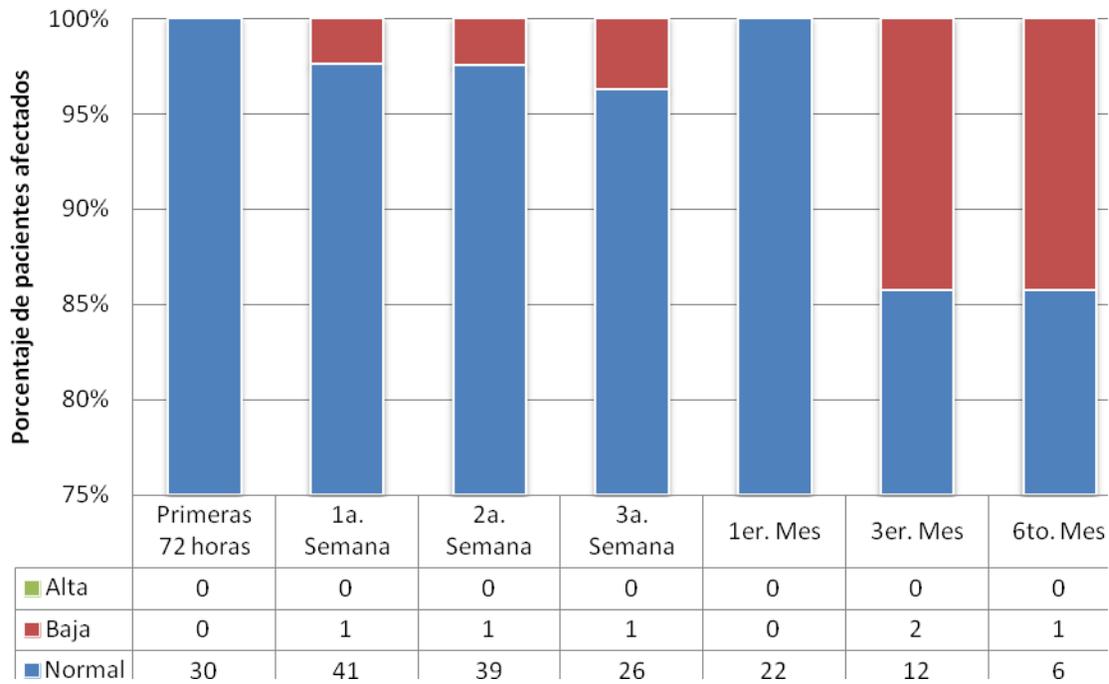
Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

### Gráfico 7. Alteraciones en el Eje de la Prolactina en Pacientes con HSA



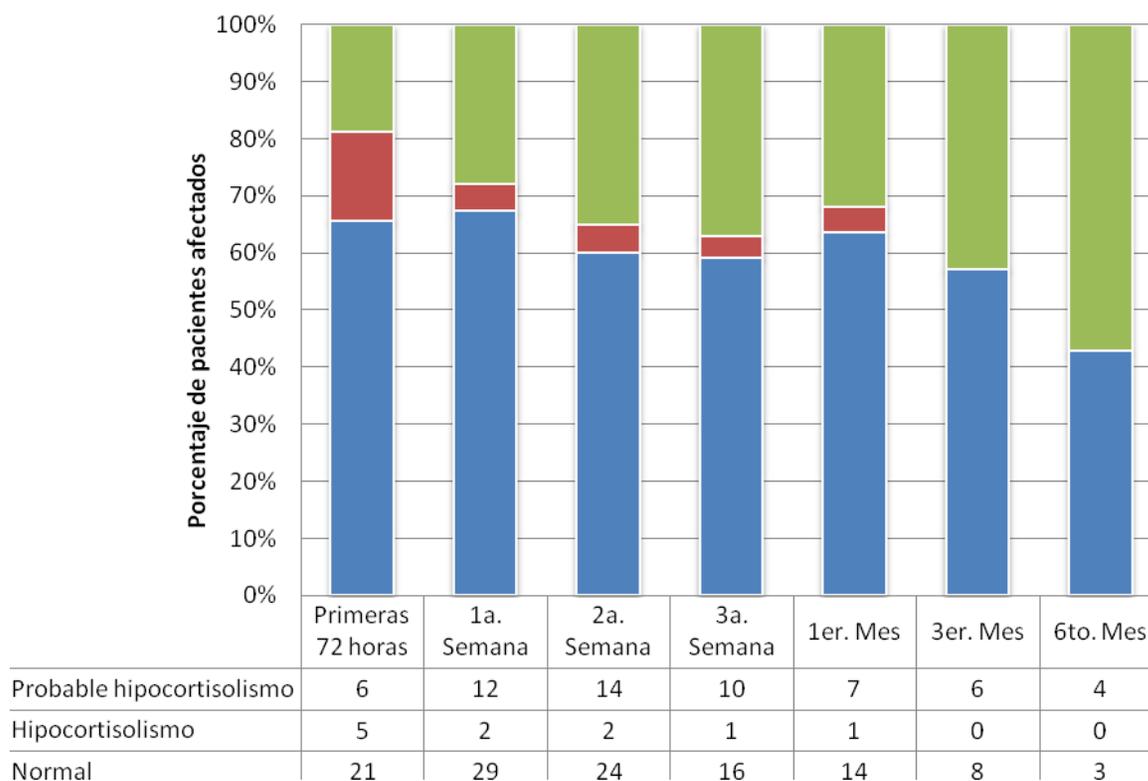
Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

**Gráfico 8. Alteraciones en el Eje de la Hormona del Crecimiento en Pacientes con HSA**



Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

## Gráfico 9. Alteraciones en el Eje del Cortisol



Fuente: Instrumento de recolección de los datos.

### Factores de riesgo para Disfunción hipofisaria en pacientes con HSA durante el periodo agudo.

Al realizar la prueba de t de student para comparar las medias de las siguientes variables: edad, índice tabáquico, tamaño de el cuello del aneurisma, distancia domo cuello del aneurisma, ecuador de la aneurisma, numero de aneurismas, duración de la ventilación mecánica y el número de días en terapia intensiva se encontró lo siguiente: Dentro de las 72 hrs; no hubo diferencia entre un resultado normal o anormal en el perfil tiroideo, perfil gonadal, hormona del crecimiento y cortisol; solo se encontró que a los pacientes con hiperprolactinemia se le identificaron menos aneurismas que a los pacientes con prolactina normal ( $p=0.008$  IC 95% 0.1 a 0.5 aneurismas); A la primera semana: Los pacientes con

síndrome de eutiroides enfermos estuvieron mayor tiempo en ventilación mecánica ( $p=0.01$  IC 95% 33 a -197hrs), los pacientes con hiperprolactinemia presentaron mayor tamaño en el cuello del aneurisma ( $p= 0.02$  IC 0.6 a -2.9mm) los pacientes con hipocortisolismo tuvieron menor índice de tabaquismo ( $p= 0.01$  IC 0.3 a 3 paq/año); A la segunda semana: los pacientes con síndrome de eutiroides enfermos estuvieron más tiempo en ventilación mecánica ( $p= 0.01$  IC 95% -136 a -15hrs) y más días en terapia intensiva ( $p=0.03$  IC 95% -8.4 a -0.4 días), a los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico se les identificó menor número de aneurismas ( $p=0.02$  IC 0.07 a 1 aneurismas), al igual que los pacientes con hiperprolactinemia ( $p=0.03$  IC 0.04 a 0.7 aneurismas); A la tercera semana los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tuvieron un menor puntaje en la escala de coma de Glasgow ( $p= 0.009$  IC 0.8 a 0.7 puntos) al igual que menor número de aneurismas ( $p=0.08$  IC 0.4 a -0.2 aneurismas) al primer mes los pacientes con síndrome de eutiroides enfermos estuvieron mayor tiempo en terapia intensiva y ventilación mecánica ( $p=0.03$  IC 95% de -31.9 a -1.6 días y  $p=0.008$  IC 95% -570 a -131hrs, respectivamente), los varones con hipogonadismo hipogonadotrópico tuvieron menor índice tabáquico ( $p= 0.03$  IC 0.3 a 7.6).

Las variables categóricas analizadas (género, escala de Hunt y Hess, escala de Fisher, escala de Claassen, las escalas de la WFNS/SSHGS, escala de Ogilvy y Carter, resangrado y vaso espasmo) con la prueba de U de Mann-Whitney y el análisis bilateral de la variancia por jerarquías de Friedman no mostraron diferencia estadística entre las proporciones de los subgrupos de cada variable.

### **Papel de la disfunción hipofisaria en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HSA.**

Ninguna de las alteraciones de los ejes hipotálamo-hipófisis-gónada mostró

Significancia estadística en el análisis bilateral de la variancia por jerarquías de Friedman ni la prueba de U de Mann Whitney al compararlos con las variables finales (muerte y discapacidad con ninguna de las escalas).

## DISCUSION

La HSA constituye una patología frecuente en los centros de referencia neurológica y debido a su alta mortalidad su protocolo de estudio y tratamiento constituyen un verdadero reto medico. Los pacientes estudiados en este trabajo difieren en algunas variables con respecto a lo reportado en la literatura lo cual puede deberse a la selección de los pacientes que se realizan para su atención en este instituto de acuerdo a las condiciones clínicas a su llegada. Así por ejemplo se observa que a pesar de que la mayoría de los pacientes presentan una cantidad de sangrado alto (de acuerdo a la escala de Fisher y a la escala de Claassen ), clínicamente no presentan deterioro neurológico importante (según las escalas de Glasgow, Hunt y Hess y la escala de la WFNSSHGS).lo cual podría contribuir a la mejor sobrevida y menor morbilidad y frecuencia de complicaciones en esta corte de pacientes Por otro lado las características con respecto a los aneurismas encontrados son semejantes a la reportada en otros trabajos.

Se confirma un aumento en la frecuencia de alteraciones en el eje Tiroideo y eje Gonadal, sobre todo en la etapa aguda de la enfermedad mientras que como se ha reportado en otros estudios el eje de el cortisol y la hormona del crecimiento son más frecuentes después de los 3 meses de evolución.

En cuanto a los factores que parecen relacionarse con la disfunción hipofisaria la ventilación mecánica asistida y la estancia prolongada en terapia intensiva son más frecuentes en los pacientes que desarrollan alteraciones tiroideas.

No fue posible establecer alguna relación entre la disfunción hipofisaria y el pronóstico funcional y vital a largo plazo.

## **CONCLUSIONES**

Aunque la disfunción hipofisaria es relativamente frecuente tanto en el periodo crónico como en el agudo esta última no parece influir en el pronóstico funcional y vital de los pacientes con HSA.

## REFERENCIAS

1. Heron MP, Hoyert DL, Murphy SL, Xu JQ, Kochanek KD, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2006, National Vital Statistics Reports 2009;57(14):1–15.
2. Sin autores listados. Reporte en línea de la Secretaría de Salud/Dirección General de Información en Salud. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones 1979-2008 INEGI/SS y de las Proyecciones de la Población de México 2005 - 2050, y proyección retrospectiva 1990-2004. CONAPO 2006. Disponible en <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>.
3. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249-278
4. Johnston SC, Selvin S, Gres DR. The burden, trends and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998; 50: 1413-1418.
5. Dupont SA, Wijdicks EFM, Lanzino Giuseppe, Rabinstein AA. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: An Overview for the Practicing Neurologist. *Semin Neurol* 2010;30(5);545-54.
6. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Glin J. Incidence f subarachnoid hemorrhage; role of region, year and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996; 27:625-629.
7. Anderson C, Anderson N, Bonita R, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zeland: incidence and case fatality from the Australiasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSSS). *Stroke* 2000; 31: 1834-1850.
8. Huang J Van Gelber JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51: 1101- 1105.
9. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 1998; 29: 251-256.

10. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
11. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJE. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 32: 1173-1175.
12. Bromberg JEC Rinkel GJE. Algra A, et al. Subarachnoid hemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BJM* 1995; 311: 288-289.
13. Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M, Familial subarachnoid hemorrhage in east Finland, 19977 – 1990. *Neurosurgery* 1993; 33: 787-96.
14. Ruigrok YW, Rinkel GJE. Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol* 2005; 4: 179-189.
15. Gieteling EW, Rinkel GJE. Characteristics of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage in patients with polycystic kidney disease. *J Neurol* 2003; 250: 418-423.
16. Mtsuda M, Ohashi M, Shiino A, Matsumura K, Handa J. Circumstances precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 1993; 3: 285-288.
17. Fann JR, Kukull WA, Katon WJ. Longstreth WT Jr. Physical activity and subarachnoid haemorrhage: a population based case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:768-772.
18. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001; 32: 1176-1180.
19. Brilstra EH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 1656-1660.
20. Roos YBWEM, de Haan RJ, Beenen LFM, Groen RJM, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 337-41.

21. Van der Schaaf IC, Algra A, Wermer MJH, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD003085.
22. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
23. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306-318.
24. Hijdra A, Vangijn J, Nagelkerke NJD, Vermeulen M, Vancrevel H. Prediction of delayed cerebral-ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1988;19: 1250-1256.
25. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The international Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-36.
26. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain-damage. *Lancet* 1975; 1: 480-484.
27. Hutter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 72: 157-174.
28. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino Jocelyn, Macdonald RL. Prognostic Factors for Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315-2321.
29. Martí-Cabané J. Panhipopituitarismo postraumático. *Rev Neurol* 2002;35(6):598.
30. Kelly DF, Gaw-Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg* 2000;93:743-752.

31. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Prumper S, Hütter BO, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4986-4992.
32. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, Sakas DE, Tsagarakis S. High incidence of neuroendocrine dysfunction in Long-Term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35:2884-2889.
33. Kreitschmann-Andermahr. Subarachnoid Hemorrhage as a cause of Hypopituitarism. *Pituitary* 2005;8:219-225.
34. Aimaretti G, Ambrosio MR, Somma CD, Fusco A, Cannavò, Gasperi M, y cols. Traumatic brain injury and Subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(3):320-326.
35. Aimaretti G, Ambrosio MR, Somma CD, Gasperi M, Cannavò S, Scaroni C. y cols. Residual Pituitary Dysfunction after Brain Injury-Induced Hypopituitarism: A Prospective 12-Month Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6085-6092
36. Giordano G, Aimaretti G, Ghigo E. Variations of pituitary function over time after brain injuries: The lesson from a prospective study. *Pituitary* 2005;8:227-231.
37. Schneider HJ, Stalla GK, Buchfelder M. Expert meeting: hypopituitarism after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir* 2006;148:449-456.
38. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamic-pituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Systematic Review. *JAMA* 2007;298(12):1429-1438.
39. Bendel S, Koivisto T, Ruokonen E, Rinne J, Romppanen J, Vauhkonen I. Pituitary-adrenal function in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *Crit Care* 2008;12(5):R126.

40. Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, Tasic G, Djurovic B, Soldatovic I y cols. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Hormones* 2010;9(3):235-244.
41. Srinivasan L, Roberts B, Bushnik T, Englander J, Spain DA, Steinberg GK y cols. The impact of hypopituitarism on function and performance in subjects with recent history of traumatic brain injury and aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Brain Injury* 2009;23(7-8):639-648.
42. Klose M, Brennum J, Poulsgaard Lars, Kosteljanetz M, Wagner A, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurismal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):95-101.
43. Hannon MJ, Thompson CJ. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):16-17.

## APÉDICE: 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: INCIDENCIA E IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN HIPOFISIARIA EN EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA.**

**INVESTIGADORES:** Piquet-Uscanga YO, Arauz-Góngora AA, Espinoza D, Fernández MA, Portocarrero-Ortiz LA, Miranda-Medrano.

### **HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **TITULO DEL ESTUDIO.**

**INCIDENCIA E IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN HIPOFISIARIA EN EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA.**

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

Determinar la incidencia y el papel que juega el hipopituitarismo en los pacientes con HSA.

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:** Dr. Yuri Omar Piquet Uscanga

Por medio del presente declaro que es mi voluntad participar y que he sido informado ampliamente del objetivo de esta investigación clínica. Además, de estar consciente de que en ésta, únicamente se tomarán muestras de sangre exclusivamente para la determinación de los

niveles de hormonas hipofisiaria, los datos necesarios de mi expediente clínico y de la entrevista con el investigador.

También declaro que estoy informado de que este trabajo no me acarreará ningún tipo de beneficio económico ni perjuicio y que tengo el derecho de no aceptar ingresar en el momento que lo desee sin tener ningún tipo de represalia por parte del equipo médico y paramédico de este estudio e institución. Se me ha informado que los datos obtenidos de mi expediente y el análisis a que seré sometido serán absolutamente confidenciales y únicamente los investigadores y yo conoceremos los resultados de ello.

**NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE Y/O TUTOR LEGAL**

**TESTIGO**

**TESTIGO**

**Fecha:** \_\_\_\_\_

15) APÉNDICE 2:

i. Instrumento de recolección:

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION:** INCIDENCIA E IMPACTO DE LA DISFUNCIÓN HIPOFISIARIA EN EL PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA.

**INVESTIGADORES:** Piquet-Uscanga YO, Arauz-Góngora AA, Espinoza D, Fernández MA, Portocarrero-Ortiz LA, Miranda-Medrano.

**Instrumento de recolección:**

**Sección No. I.-** Identificación y datos generales del paciente.

**Instrucciones:** Llene los espacios vacíos y marque la respuesta correcta.

Nombre del paciente	
No. De Registro	
Fecha de ingreso al hospital	
Edad	
Sexo	1) Masculino      2) Femenino

**Sección II.-** Antecedentes heredofamiliares.

**Instrucciones.** Escriba entre los paréntesis; **1** si la respuesta es **SI** o **2** si la respuesta es **NO** de acuerdo a si el paciente tuvo o no algún familiar de primera línea con alguno de los siguientes trastornos:

1. Enfermedad Tiroidea ( )
2. Hiperkortisolismo ( )
3. Hipocortisolismo ( )
4. Trastorno en el metabolismo de las hormonas sexuales ( )
5. Trastornos en la secrecion de hormona del crecimiento ( )
6. Hiperprolactinemia ( )

**Sección II.-** Antecedentes personales no patológicos. Rellene los espacios en blanco de acuerdo a la información proporcionada por el paciente, familiar o el expediente a los siguientes reactivos o escriba entre los paréntesis; **1** si la respuesta es **SI** o **2** si la respuesta es **NO** de acuerdo a la pregunta realizada.

1. Índice tabáquico:\_\_\_\_\_
2. ¿Empleó algún método anticonceptivo hormonal dentro de los seis meses previos antes del ictus? ( )
3. ¿Estuvo embarazada dentro de los seis meses antes de la cirugía? ( )
4. ¿Empleó algún tipo de fármaco esteroide por vía sistémica en el periodo de los 6 meses previos al ictus? ( )

**Sección III.** Antecedentes personales patológicos:

**Instrucciones.** Escriba entre los paréntesis; **1** si la respuesta es **SI** o **2** si la respuesta es **NO** de acuerdo a si el paciente tuvo diagnóstico o no alguno de los siguientes trastornos hasta antes de la cirugía:

1. Enfermedad Tiroidea ( )
2. Hiperkortisolismo ( )
3. Hipocortisolismo ( )
4. Trastorno en el metabolismo de las hormonas sexuales ( )
5. Trastornos en la secrecion de hormona del crecimiento ( )
6. Hiperprolactinemia ( )

**Sección IV.** Padecimiento actual y exploración clínica al ingreso:

**Instrucciones.** Conteste las siguientes preguntas.

1. Fecha y hora del ictus. \_\_\_\_\_
2. Primera escala de coma de Glasgow según la primera evaluación médica que recibió el paciente descrita en el expediente después del evento \_\_\_\_\_
3. Escala de Fisher descrita en el expediente a la primera tomografía realizada \_\_\_\_\_
4. Fecha y hora del diagnóstico de la HSA. \_\_\_\_\_
5. Fecha y hora de la angiografía diagnóstica. \_\_\_\_\_
6. Si se encontró algún aneurisma describa la arteria y segmento en el cual se identificó la presencia del o de los aneurisma(s): \_\_\_\_\_
7. Forma y Tamaño en mm del o de los aneurisma(s) según la angiografía:
8. Fecha y hora en que se realizó algún tratamiento quirúrgico o endovascular del o de los aneurisma(s) intracraneal(es).
9. ¿Cuanto Tiempo duró la cirugía en minutos?
10. ¿Se clipó alguna arteria durante la cirugía?:
11. Si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa. ¿Cual arteria fué clipada y por cuanto tiempo en minutos?:
12. Sangrado obtenido en la cirugía según la hoja de anestesiología durante el procedimiento de tratamiento de los aneurismas.
13. ¿Se dejó algún tipo de drenaje quirúrgico o dispositivo de ventriculostomía intracraneal al paciente?
14. ¿Cuánto tiempo permaneció en ventilación mecánica el paciente durante su estancia hospitalaria?
15. ¿Presentó complicaciones de resangrado durante su estancia en terapia intensiva?
16. Si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa. ¿al cuanto tiempo se diagnosticó esta complicación?
17. ¿Presentó complicaciones de vasoespasmos durante su estancia en terapia intensiva?

18. Si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa. ¿al cuanto tiempo se diagnosticó esta complicación y que arterias estuvieron involucradas?
19. ¿Tuvo que ser reintervenido el paciente y porque razón?
20. ¿Tuvo ventriculitis en algún momento durante su internamiento?
21. ¿Cuántos días permaneció en terapia intensiva y terapia postquirúrgica el paciente durante su estancia hospitalaria?
22. Si el paciente sobrevivió. ¿Con qué escala de coma de Glasgow se dio de alta al paciente?
23. Si el paciente sobrevivió. ¿Cuál fue la escala modificada de Rankin a su egreso, al 1, 3, 6 y 12 meses de evolución?
24. Si la respuesta anterior es afirmativa. Describa detalladamente ¿Que limitación tuvo el paciente al ser dado de alta?
25. ¿El paciente falleció? ¿al cuanto tiempo de haber presentado el ictus en días?

**Sección V.** Resultados de laboratorio.

**Instrucciones.-** Rellene los recuadros de acuerdo a la información solicitada.

Hormonas	Día de ingreso	Día + 7	Día + 14	Día + 22	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
TSH								
ACTH								
GH								
FSH								
LH								
PROLACTINA								

Constantes hemodinámicas:

Hormonas	Día de ingreso	Día + 7	Día + 14	Día + 22	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
TAS								
TAD								
TAM								
PPC								
PVC								
FC								

**INVESTIGADOR QUE LLENÓ EL INSTRUMENTO:**