

## Resangrado por ruptura aneurismática: epidemiología, factores asociados, fisiopatología y tratamiento

Dannys Rivero Rodríguez<sup>1</sup>, Claudio Enrique Scherle Matamoros<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Neurología y en Medicina General Integral. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

<sup>2</sup>Especialista de II Grado en Neurología. Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar los aspectos actuales acerca de la epidemiología, los factores asociados, la fisiopatología y el tratamiento farmacológico del resangrado subaracnoideo por ruptura del aneurisma intracraneal.

**Desarrollo:** El resangrado subaracnoideo en el curso de la ruptura aneurismática es una complicación que constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con hemorragia subaracnoidea. Se ha postulado el papel de factores asociados como la hipertensión sistólica (más de 160 mm Hg), el deterioro clínico al inicio de los síntomas, el hematoma intracerebral, el tamaño del aneurisma y la cefalea centinela. Los mecanismos fisiopatológicos supuestamente implicados abordan la presión transmural, la fibrinólisis y la coagulación. El tratamiento antifibrinolítico en los primeros tres días de la hemorragia ha demostrado ser eficaz en la disminución de esta complicación, así como el aislamiento aneurismático precoz.

**Conclusiones:** Se han identificado en los últimos años algunos factores asociados al resangrado por ruptura aneurismática, pero existen discrepancias en relación a su papel causal. El aseguramiento precoz del aneurisma y la terapia antifibrinolítica por cortos periodos de tiempo son las medidas terapéuticas que han demostrado eficacia en la prevención del resangrado por ruptura aneurismática.

**Palabras clave.** Antifibrinolíticos. Hematoma intracerebral. Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma intracraneal.

### INTRODUCCIÓN

En el curso clínico de la hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática el resangrado no es más que la re-ruptura de la pared del aneurisma causante del sangrado inicial, y es la complicación más catastrófica y letal que padecen estos pacientes (1).

Una vez que se ha producido un sangrado subaracnoideo, múltiples son las complicaciones sistémicas y neurológicas que pueden presentarse; entre ellas el vasospasmo y el resangrado son las más temibles, pero sin lugar a dudas esta última puede llegar a tener una incidencia hasta del 80 % y es la que más influye sobre la morbilidad y mortalidad de los enfermos, aún en centros donde existen las condiciones y la experiencia para tratarlos (2).

La HSA aneurismática es un desafío diagnóstico y

#### Estrategia de búsqueda y criterio de selección

La búsqueda se realizó a través de las bases de datos Ebsco y Pubmed bajo los términos MeSH: "Rebleeding AND Subarachnoid Hemorrhage" o su equivalente en español; en el periodo comprendido entre el año 1970 hasta octubre de 2013. Se revisaron los artículos accesibles de forma libre o a través del servicio HINARI. Existen algunos artículos relevantes en español que fueron seleccionados por decisión de los autores. La lista final de publicaciones fue seleccionada por los autores acorde a la relevancia y el factor de impacto de las revistas en las que se publicaron.

terapéutico, requiere de una atención multidisciplinaria que involucra los diferentes niveles de atención médica en cualquier latitud (3). Se estima que en Cuba se presentan 1100 casos al año (4). Por esto es probable que un rango entre 200 y 500 pacientes sufrirán esta complicación, con la consecuente gravedad que esta representa. Es por ello que las estrategias de tratamiento deben optimizar tiempo y recursos, pero no siempre los enfermos llegan en el momento deseado, (5) ni tienen buenas condiciones clínicas para recibir el

**Correspondencia:** Dr. Dannys Rivero Rodríguez. Unidad de Ictus, Servicio de Neurología. Hospital Hermanos Ameijeiras, San Lázaro 701, Habana 3, CP 10300, Cuba. Correo electrónico: damariv@infomed.sld.cu

tratamiento quirúrgico; o no convergen todos los requerimientos institucionales para poner los recursos necesarios en función del diagnóstico oportuno y colocar al enfermo en estado apropiado para intervenirlo en un corto período de tiempo. Por otro lado, no siempre la localización y la disposición del aneurisma son idóneas para la cirugía y en este caso el tratamiento endovascular precoz sería la opción terapéutica adecuada, pero solo en contadas ocasiones es posible disponer de él en el contexto de nuestro país. En estas circunstancias, conocer las características clínicas y epidemiológicas, los factores asociados y los mecanismos fisiopatológicos que median en el resangrado por ruptura del aneurisma intracraneal ganan un papel relevante y podría aportar datos útiles para desarrollar estudios que permitan abordar la situación de los enfermos y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento encaminadas a disminuir la mortalidad por esta complicación. Con el objetivo de revisar los aspectos actuales acerca de la epidemiología, los factores de riesgo, la fisiopatología y el tratamiento farmacológico del resangrado subaracnoideo por ruptura del aneurisma intracraneal se realiza este trabajo.

## EPIDEMIOLOGÍA

Acorde con los resultados de varios estudios de la década del 90 del pasado siglo, el 4 % de los pacientes no tratados resangran en las primeras 24 horas posteriores al debut de la HSA, seguido de un incremento diario del 1–2 % en los 14 días siguientes, hasta llegar al 50 % a los 6 meses del evento inicial (6,7). En investigaciones realizadas durante los últimos 10 años se demostró que la incidencia de resangrado en las primeras 24 horas ha sido del 9–17 %, y de ellos el 50–90 % ocurre en las primeras 6 horas (8, 9).

En Cuba no disponemos de estudios epidemiológicos que brinden datos al respecto, por tanto no conocemos la incidencia anual de HSA, y mucho menos la frecuencia de resangrado y la consecuente tasa de mortalidad por esta complicación. Un estudio epidemiológico publicado en la revista cubana de Neurología y Neurocirugía en el año 2012, recogió los datos de una serie del hospital provincial de Camagüey, sin ser este un estudio de incidencia poblacional (10). En el año 2002, Acosta Rodríguez et al, en una investigación sobre el comportamiento epidemiológico del ictus hemorrágico en el hospital de Manzanillo, encontraron que la HSA correspondía 25,7 % de los ictus hemorrágicos con una tasa de morbilidad de 1,7 por cada 1000 pacientes (11). El resto de las

investigaciones se refieren a series de enfermos con aneurismas en la región anterior del polígono arterial de Willis tratados quirúrgicamente (Alemán et al 2001, Justo et al 2007) (12,13). Datos que sin dudas remarcan en la necesidad de realizar estudios epidemiológicos, en adoptar protocolos de trabajo dirigidos a garantizar el traslado temprano del enfermo, y asegurar lo más temprano posible el aneurisma; además de sugerir concentrar los recursos necesarios en centros donde existan servicios de neurocirugía y UI con la experiencia necesaria en el manejo terapéutico de estos casos (14).

En la actualidad el impacto de las modernas técnicas endovasculares ha modificado la incidencia y la mortalidad por resangrado. Sin embargo, la modalidad ideal para tratar a estos pacientes (convencional o endovascular) inclina la balanza hacia esta última, pero si tenemos en cuenta que el estudio *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) no mostró diferencias significativas entre uno u otro grupo, con un mayor número de pacientes con resangrado en los sometidos a proceder endovasculares y las múltiples críticas que recibió por la no homogeneidad de los grupos evaluados (15), no sustentaría completamente este punto de vista. Aunque un meta análisis de la corporación Cochrane sobre el tema concluye que cuando se dispone de las dos posibilidades de tratamiento con el proceder endovascular se obtienen mejores resultados (16).

En opinión de los autores, los aneurismas de la circulación anterior se pueden abordar de forma convencional, mientras que en los de las porciones distales de la arteria cerebral anterior y de la circulación posterior por su complejidad anatómica se prefiere el abordaje endovascular, así como en los pacientes con deterioro clínico y edad avanzada.

Según las guías de la American Stroke Association en el tratamiento de la HSA aneurismática, del año 2012, se debe realizar el clipaje aneurismático o la implantación de *coil* lo más temprano posible para disminuir la tasa de resangrado (nivel de evidencia IB, existe consenso acerca de lo beneficioso de su ejecución, proveniente de un ensayo clínico aleatorizado o estudios no aleatorizados) (17). Acorde a este cambio en la estrategia de tratamiento, las cifras de incidencia de resangrado en las primeras 72 horas se sitúan entre un 3,2 y 28 % (Tabla 1), y aunque hay que destacar que los criterios de selección de estos estudios difieren, en la mayoría de los mismos la cirugía se realiza en los tres primeros días de evolución.

**Tabla 1. Estudios que han evaluado el resangrado del aneurisma intracraneal con tratamiento quirúrgico precoz**

Autor (es)	Tipo de estudio	Frecuencia de resangrado del aneurisma intracraneal
Cha et al. (18)	Analítico retrospectivo n= 492	8 %
Tong et al. (19)	Analítico retrospectivo n=115	10 % (Cirugía 4–10 día del debut; pero 8 % en cirugía 11–30 días del debut)
Ruigrok et al. (20)	Analítico retrospectivo n=208	14 %
Molyneux et al. (21)	Ensayo clínico n=2143	2 %
Tanno et al. (22)	Analítico retrospectivo n=5612	3 % (El 50 % en las primeras 6 horas)
Hellingman et al. (23)	Analítico retrospectivo n=34	21%
Machiel et al. (24)	Analítico retrospectivo n=354	25 %
Beck et al. (25)	Analítico retrospectivo n=237	10 %
Kitsuda et al. (26)	Analítico retrospectivo n=202	21 %
Ruijs et al. (27)	Analítico retrospectivo n=18	28 % (5 de 18 pacientes con drenaje lumboperitoneal antes de la cirugía)
Naidech et al. (28)	Analítico retrospectivo n=574	7 %
Mclver et al. (29)	Analítico retrospectivo n=304	5 %

## FACTORES ASOCIADOS

Múltiples son las investigaciones que han tratado de identificar cuáles son los factores asociados al resangrado. En un primer estudio realizado en 1989 por Ando et al, se concluyó que existe asociación entre el resangrado y la existencia de un hematoma intracerebral peri aneurismático, con la realización de la angiografía en las 6 horas posteriores al inicio de la HSA y con la localización del aneurisma (27). Otras condiciones que han resultado tener relación con el resangrado en las primeras 48 horas y en casos en los que se ha retardado la cirugía ha sido la presencia de hemorragia intraventricular, (30–31) el nivel de la tensión arterial sistólica (presión arterial sistólica > 160 mm Hg) (31, 32); así como la hiperglucemia, la baja puntuación en la escala de Glasgow al arribo del paciente a los servicios de urgencias (26) y el antecedente de cefalea centinela (25).

Una vez hospitalizado el paciente, el principal factor asociado al resangrado es el retardo en la realización del tratamiento definitivo del aneurisma (29). En el año 1980 el estudio *International Cooperative study on the Timing of Aneurysm Surgery* (ISTAS), diseñado para determinar el mejor momento para tratar el aneurisma estableció que la cirugía practicada entre los días 4 y 10, y sobre todo entre los días 7 y 10 se asociaba a mayor discapacidad y mortalidad, (21) motivo por el cual la mayoría de los centros adoptaron la política de operar en las primeras 72 horas o pasadas las primeras 2 semanas.

No son muchos los trabajos que abordan esta temática, de ellos la mayoría son estudios observacionales y algunas de las asociaciones encontradas no han sido corroboradas en investigaciones ulteriores. La estratificación de los pacientes acorde a estos factores pudiese convertirse en una herramienta importante para prevenir esta complicación. Una reciente revisión

resume los factores que han sido estudiados (Tabla 2).

## FISIOPATOLOGÍA

Las principales teorías que tratan de explicar el resangrado derivan de estudios experimentales y son la base de los esquemas terapéuticos actuales.

### Presión transmural

Es el referente al equilibrio que se establece sobre la pared arterial entre la presión arterial de un lado y la presión del líquido cefalorraquídeo del otro; ambas presiones actúan sobre el vaso provocando que cualquier modificación en ellas traiga como consecuencia variaciones sobre la presión transmural, aumentando así el riesgo de ruptura aneurismática. La hipótesis de las variaciones en la presión transmural, dependiente de cambios en la presión arterial se ha planteado como la base de la hemorragia durante la realización de estudios angiográficos entre 3 y 6 horas de iniciados las manifestaciones de la hemorragia. Sin embargo, las evidencias acerca de la influencia de las variaciones de la pérdida de líquido cefalorraquídeo sobre la presión transmural han sido refutadas en algunas investigaciones (8).

### Fibrinólisis y coagulación

Posterior al inicio del sangrado una capa de fibrina cubre la pared rota del saco aneurismático, disponiéndose en todas las caras del saco hacia el espacio subaracnoideo. Paradójicamente varias investigaciones han encontrado que existe activación de los factores fibrinolíticos en el líquido cefalorraquídeo, inmediatamente posterior a la hemorragia. Estas determinaciones se han realizado de forma indirecta a través de los productos de degradación de la fibrina y el dímero D, aunque no se ha encontrado relación entre los

Tabla 2. Factores que han sido relacionados con el resangrado del aneurisma intracraneal

Factor	Relación		
	Positiva	No. de pacientes	Negativa
Hematoma intracerebral	Ando et al, 1989 (30)	65	Inagawa, 1995 (33)
	Ohkuma et al, 2001 (32)	37	
	Fujii et al, 1996 (31)	179	
Hematoma intraventricular	Ohkuma et al, 2001 (32)	37	Inagawa, 1995 (33)
	Fujii et al, 1996 (26)	179	
Hematoma subdural	Ohkuma et al, 2001 (32)	37	–
HTA sistólica >160 mm Hg	Ohkuma et al, 2001 (32)	37	Inagawa, 1995 (33) Naidech et al, 2005 (29) Kitsuta et al, 2006 (26)
	Fujii et al, 1996 (31)	179	
Angiografía 6 horas de inicio de hemorragia subaracnoidea	Inagawa, 1995 (33)	65	–
	Fujii et al, 1996 (31)	179	
	Ando et al, 1989 (30)	65	
	Kusumi et al, 2005 (34)	13	
Hiper glucemia al ingreso	Kitsuta et al, 2006 (26)	42	–
Baja puntuación en la Escala de coma de Glasgow al ingreso	Kitsuta et al, 2006 (26)	42	–
Altas puntuaciones en la Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos al ingreso	Inagawa, 1995 (33)	65	–
	Fujii et al, 1996 (31)	179	
	Ohkuma et al, 2001 (32)	37	
	Naidech et al, 2005 (28)	574	
Grados altos en escala de Hunt y Hess			Inagawa, 1995 (33)
	Tamaño del aneurisma	Naidech et al, 2005 (28) Beck et al, 2006 (25)	
Localización del aneurisma	Ando et al, 1989 (30)	65	Inagawa, 1995 (33) Ohkuma et al, 2001 (32) Naidech et al, 2005 (28)
Aneurismas múltiples	Beck et al, 2006 (25)	23	–
Cefalea centinela	Beck et al, 2006 (25)	23	–
Hipoagregabilidad plaquetaria	Fujii et al, 1996 (31)	179	–
Elevación del complejo trombina antitrombina	Fujii et al, 1996 (31)	179	–
Sexo	Fujii et al, 1996 (31)	179	–
	Naidech et al, 2005 (28)	40	
	Beck et al, 2006 (25)	23	
Edad	Fujii et al, 1996 (31)	179	–
	Naidech et al, 2005 (28)	40	
	Beck et al, 2006 (25)	23	
Hábito de fumar	–	–	Beck et al, 2006 (25)
Distribución de la sangre en la TC cráneo inicial	–	–	Inagawa, 1995 (33) Fujii et al, 1996 (31) Kitsuta et al, 2006 (26)
Parámetros hemostáticos	–	–	Ohkuma et al, 2001 (32)

niveles de estos dos compuestos y el riesgo de resangrado (8, 35).

La antitrombina es una proteasa que inhibe la acción de la trombina para formar el complejo trombina–antitrombina (TAT). El incremento del complejo TAT es un indicador de estado

protrombótico que ha sido correlacionado con mayor daño cerebral y un peor pronóstico en estos enfermos (36). El dímero D es otro de los productos de degradación de la fibrina, por lo que es un marcador de fibrinólisis y se ha encontrado elevado en la HSA (36). Otros factores de la coagulación que han sido estudiados son el activador e inhibidor del

**Tabla 3. Dosis de antihipertensivos recomendados**

Droga	Dosis EV
Labetalol	10–20 mg, si no hay respuesta repetir 2 en minutos. Si hipertensión refractaria continuar con 40–80 mg cada 10 min hasta 300 mg
Nicardipina	5mg/h, ajustar incrementos a 2,5 mg/h a intervalos de 10–15 min. Dosis máxima 15 mg/h
Nitroprusiato de sodio	de 2–4µg/min. Máximo 10 µg/min durante 10 min
Clevidipina	2–8mg/hora. Dosis máxima 16 mg/h (Mayores de 18 años)

plasminógeno, el factor XIII y el estado de agregabilidad plaquetaria, (36–38) todos ellos relacionados con el incremento del riesgo de resangrado. Algunos autores sugieren que el resangrado es el resultado de la reducción de la estabilidad del coágulo a consecuencia de la disminución de la agregabilidad plaquetaria, del factor XIII y el incremento de la fibrinólisis (20,36,37). Otro factor que ha sido señalado en población asiática son los polimorfismos a la apolipoproteína E (39), así como los receptores de la vasopresina (40).

### TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Una vez diagnosticada la HSA, con la finalidad de prevenir el resangrado se toman toda una serie de medidas generales que incluyen el reposo, la indicación de fármacos antiepilépticos y para el alivio de la cefalea, evitar la constipación y tratar la agitación psicomotora si existiese.

Existe un consenso general en relación con el control de la hipertensión arterial, aunque los niveles de tensión arterial a alcanzar no están bien establecidos se recomienda mantener el nivel de tensión arterial sistólica por debajo de 160 mm Hg (el peso de la evidencia y/u opinión de expertos, estudios de casos o protocolos estandarizados está a favor de la utilidad de esta medida; Clase IIa, Nivel C) (17). Al respecto los fármacos indicados son el labetalol, la nicardipina, el nitroprusiato de sodio y recientemente la clevidipina, todos de administración parenteral (Tabla 3); la respuesta varía según el medicamento y es de considerar que si el enfermo es tratado con nimodipina como parte del protocolo de neuroprotección y prevención del vasospasmo no es aconsejable utilizar otro anticálcico como la nicardipina o la clevidipina. (17,41).

Para la prevención del resangrado el tratamiento antifibrinolítico con ácido aminocaproico (AEAC) o ácido tranexánico (ATX) ha demostrado ser útil por cortos periodos de tiempo (menos de 72 horas) cuando el tratamiento definitivo del aneurisma tendrá algún retardo; este no incrementa el riesgo de déficit neurológico tardío y tromboembolismo pulmonar, aunque si tiene mayor riesgo de trombosis venosa profunda (42,43). El tratamiento

con este grupo de medicamentos quedó en desuso por las múltiples complicaciones trombóticas que presentaban los pacientes en esquemas prolongados, pero en la primera década de este siglo se realizaron dos estudios retrospectivos y un ensayo clínico que demostró la utilidad de estos fármacos en las primeras 72 horas (Harrigan 2010, Starke 2008, Hillman 2002) (42–44), las dosis utilizadas en estas investigaciones fueron para el AEAC 24–36 g/día, cada 6 horas (otro esquema terapéutico empleado fue de 200 mg/kg, dosis de carga sin superar los 10 g, continuando con 100 mg/kg, máximo 30 g/día) y para ATX de 6–12 g/día, en 4 dosis o 25 mg/kg 3 o 4 veces al día (45).

Clásicamente, el tratamiento definitivo del resangrado radica en aislar el aneurisma de la circulación por vía quirúrgica colocando una presilla en el cuello de la misma; sin embargo, a partir de 1991, con la introducción del *coil* por Guglielmi, dicha situación comienza a cambiar, y los continuos avances en las técnicas endovasculares han hecho que en la actualidad la embolización del aneurisma sea una variante terapéutica cada vez más usada (46).

Una vez que ha ocurrido el resangrado, las medidas inmediatas tienen como objetivo disminuir la presión intracraneal, que en ese momento se eleva con el consecuente riesgo de fallo de la autorregulación cerebral, edema, herniaciones cerebrales y muerte. En esta situación los diuréticos osmóticos como el manitol a dosis de 1g/kg, continuando con 0,25–0,5 g/kg cada 4 horas por 3 días, con descenso paulatino, es la primera línea de tratamiento contra el incremento de la presión intracraneal, la solución salina hipertónica al 3 %, en dosis de 40–60 ml, con rango del ionograma de 140–145 mmol/L de sodio es una opción a tener en cuenta en los pacientes con vasospasmo, por no disminuir el volumen sanguíneo, sin descenso de la presión arterial y por consecuente no deterioro del flujo sanguíneo cerebral (47).

Otras medidas a tener en cuenta son la hipotermia y la craneotomía descompresiva, aunque estas medidas necesitan de nuevas investigaciones que demuestren su efecto realmente beneficioso, la primera por las múltiples complicaciones sistémicas reportadas (48) y la segunda por los altos índices de

discapacidad de los pacientes que sobreviven (49). La intubación endotraqueal y el traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para ventilación mecánica asistida son medidas impostergables si no se logra restablecer el nivel de conciencia y la ventilación espontánea.

## CONCLUSIONES

El resangrado continúa siendo una complicación con elevada morbimortalidad, con una frecuencia no despreciable. En los últimos años se han descrito algunos factores asociados al resangrado como son: deterioro clínico al inicio de los síntomas, grados altos en las escalas de Fischer y la Escala de Cirujanos Neurológicos, entre otros. Pero, todavía existen discrepancias en relación al papel causal de estos factores. El aseguramiento precoz del aneurisma y la terapia antifibrinolítica por cortos periodos de tiempo son las medidas terapéuticas que han demostrado eficacia en la prevención del resangrado por ruptura aneurismática.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albuquerque FC. Rebleeding and its prevention after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2013 Feb;79(2):245–6. doi: 10.1016/j.wneu.2012.07.025.
- Starke RM, Connolly ES Jr. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):241–6.
- Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EFM. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2010;9:504–19.
- Rodríguez García PL, Rodríguez García D. Hemorragia Subaracnoidea: Epidemiología, etiología, fisiopatología y diagnóstico. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2011 [citado 5.01.2014];1(1):59–73. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/11>
- Pérez Nellar J, Scherle Matamoros C, Montes de Oca F, González González J, Hierro García D. Demora en la llegada de pacientes con hemorragia subaracnoidea a un hospital terciario. *Rev Neurol.* 2009;49(10):524–8.
- Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1983;13(5):479–81.
- Jane JA, Winn HR, Richardson AE. The natural history of intracranial aneurysms: rebleeding rates during the acute and long term period and implication for surgical management. *Clin Neurosurg.* 1977;24:176–84.
- Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg.* 2013 Feb;79(2):307–12. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.023.
- Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg.* 2002;97(2):250–8.
- González Aguirre Y, Varela Hernández A, Casares Albornas F, Herrera Lorenzo O, Infante Ferrer J, Morgado Castañeda R. Comportamiento de la hemorragia subaracnoidea espontánea en el Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenéch”. *Rev Cubana Neurol Neurocir.* [Internet] 2012 [citado 5.01.2014];2(1):17–22. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/32>
- Acosta Rodríguez L, Mustelier Fernández C, Molero Segreña M, Molero Segreña M. Ictus Hemorrágico. Comportamiento Epidemiológico. *Rev Cubana Med.* 2002;41(1):7–11.
- González González Justo L, Hernández Zayas Humberto, Brown Jaquinet Elizabet, Jongh Cobo Enrique, Gómez Viera Nelson. Factores que influyen sobre los resultados del tratamiento quirúrgico en aneurismas de la arteria cerebral media (Hospital «Hermanos Ameijeiras», 1983 a 2004). *Rev Cubana Cir* [revista en la Internet]. 2007 Sep [citado 5.01.2014];46(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74932007000300001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932007000300001&lng=es)
- Alemán Rivera A, Camacho Gómez A, Aniceto Díaz JA, Amado Donestevez A, Treto Rosal J. Resultados del tratamiento quirúrgico de los aneurismas del complejo cerebral anterior– arteria comunicante anterior. *Rev Cubana Cirugía.* 2001;40(2):92–8.
- Pérez NJ, Scherle MC, Roselló SH, Fernández CL. La Unidad de Ictus modifica las características de la atención del ictus en un hospital terciario. *Rev Cubana Neurol Neurocir* [Internet] 2011 [citado 5.01.2014];1(1):3–6. <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/3>
- Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267–74.
- Van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke Mike J, van Gijn J and col. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013. In: The Cochrane Library, Issue 2, Art. No. CD003085. DOI:10.1002/14651858.CD003085.pub4.
- Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1–27.
- Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;47(2):119–23.
- Tong Y, Gu J, Fan WJ, Yu JB, Pan JW, Wan S, Zhou YQ, Zheng XJ, Zhan RY. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci.* 2009;119(9):1494–506.
- Ruigrok YM, Slooter AJ, Rinkel GJ, Wijmenga C, Rosendaal FR. Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(2):257–62.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809–17.
- Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007;258:11–6.
- Heelingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(1):96–9.
- Machiel Pleizier C, Algra A, Velthuis BK, Rinkel GJ. Relation between size of aneurysms and risk of rebleeding in patients

- with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir.* 2006;148(12):1277–9.
25. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J, Gerlach R, Setzer M, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2006;37(11):2733–7.
  26. Kitsuta Y, Suzuki N, Sugiyama M, Yamamoto I. Changes in level of consciousness and association with hyperglycemia as tool for predicting and preventing re-bleeding after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Prehosp Disaster Med.* 2006;21(3):190–5.
  27. Ruijs AC, Dirven CM, Algra A, Beijer I, Vandertop WP, Rinkel G. The risk of rebleeding after external lumbar drainage in patients with untreated ruptured cerebral aneurysms. *Acta Neurochir.* 2005;147(11):1157–61.
  28. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62(3):410–6.
  29. McIver JI, Friedman JA, Wijedicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG Iii, et al. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;97(5):1042–4.
  30. Ando T, Sakai N, Yamada H, Iwai T, Nishimura Y, Hirata T, Funakoshi T, Takada M. Analysis of reruptured cerebral aneurysms and the prophylactic effects of barbiturate therapy on the early stage. *Neurol Res.* 1989;11(4):245–8.
  31. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996;84(1):35–42.
  32. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001;32(5):1176–80.
  33. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol.* 1987;28(2):93–9.
  34. Kusumi M, Yamada M, Kitahara T, Endo M, Kan S, Iida H, Sagiuchi T, Fujii K. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography—a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2005;147(8):831–7.
  35. Larsen CC, Sorensen B, Nielsen JD, Astrup J. Reduced clot-stability during the first 6 hours after aneurysmal subarachnoid haemorrhage—a prospective case-control study. *Thromb Res.* 2012 May;129(5):e229–32. doi: 10.1016/j.thromres.2012.01.016.
  36. Ilveskero S, Juvela S, Siironen J, Lassila R. D-dimer predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: no effect of thromboprophylaxis on coagulation activity. *Neurosurgery.* 2005;57(1):16–24.
  37. Mutch NJ, Thomas L, Moore NR, Lisiak KM, Booth NA. TAFIa, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):812–7.
  38. Muszbek L, Bagoly Z, Bereczky Z, Katona E. The involvement of blood coagulation factor XIII in fibrinolysis and thrombolysis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008;6(3):190–205.
  39. Yin C, Ruan J, Jiang L, Zhou S, Sun X. The relationship between rebleeding after spontaneous SAH and APOE polymorphisms in a Chinese population. *Int J Neurosci.* 2012 Aug;122(8):472–6. doi: 10.3109/00207454.2012.678445.
  40. Hockel K, Schöller K, Trabold R, Nussberger J, Plesnila N. Vasopressin V(1a) receptors mediate posthemorrhagic systemic hypertension thereby determining rebleeding rate and outcome after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012 Jan;43(1):227–32. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.626168.
  41. Peacock FW, Angeles JE, Soto KM, Lumb PD, Varon J. Parenteral levodipine for the acute control of blood pressure in the critically ill patient: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009 Jun [citado 5.01.2014];5(3):627–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19707278>
  42. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, Fisher WS. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2010;67:935–9.
  43. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, Ducruet AF, et al. Impact of a policy of early antifibrinolytic therapy for the prevention of acute rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(9):2617–21.
  44. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771–8.
  45. McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012 Mar 26;72(5):585–617. doi: 10.2165/11209070-000000000-00000.
  46. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, Shi X, Tang Y, Peng Y. Clipping Versus Coiling for Ruptured Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2013;44(1):29–37.
  47. Wagner I, Hauer EM, Staykov D, Volbers B, Dörfler A, Schwab S, Bardutzky J. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke.* 2011;42:1540–5.
  48. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2009;64:86–92.
  49. Nagel A, Graetz D, Vajkoczy P, Sarrafzadeh AS. Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral perfusion pressure and metabolism. *Neurocrit Care.* 2009;11:384–94.

## Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms: epidemiology, associated factors, physiopathology, and treatment

### ABSTRACT

**Objective:** To review the recent aspects about epidemiology, related factors, physiopathology and treatment in rebleeding associated with aneurysmal subarachnoid haemorrhage.

**Development:** Rebleeding is the most important cause of morbidity and mortality in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. There are factors associated with increase of this complication in many studies: systolic hypertension (more than 160 mm Hg), poor clinical condition at symptoms onset, intracerebral hematoma, size of the aneurysm and sentinel headache. The main physiopathology mechanisms related are transmural pressure, fibrinolysis and coagulation system disorders. The administration of antifibrinolytic treatment in the first three days of subarachnoid haemorrhage had been show decrease of rebleeding rate, also associated with the early surgery (conventional or endovascular).

**Conclusions:** Some factors are related with rebleeding, but are not clear the causal effect of them. The early surgery and short antifibrinolytic therapy had been the most useful treatment to prevent aneurismatic rebleeding.

**Key words.** Antifibrinolytic treatment. Intracerebral hematoma. Intracranial aneurism. Subarachnoid hemorrhage.

**Recibido:** 4.02.2014. **Aceptado:** 9.03.2014.

**Cómo citar este artículo (Estilo NLM):** Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros CE. Resangrado por ruptura aneurismática: epidemiología, factores asociados, fisiopatología y tratamiento. Rev Cubana Neurol Neurocir. [Internet] 2014 [citado día, mes y año];4(2):184–91. Disponible en: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/233>

© 2014 Sociedad Cubana de Neurología y Neurocirugía – Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía

[www.sld.cu/sitios/neurocuba](http://www.sld.cu/sitios/neurocuba) – [www.revneuro.sld.cu](http://www.revneuro.sld.cu)

ISSN 2225–4676

**Editor:** Dr. P. L. Rodríguez García