

Reporte de Caso

Rev. Mex. Anest
1999;22:272-276
©, Soc. Mex. Anest, 1999

Neuroanestesia y Drepanocitosis: reporte de dos casos y revisión de la literatura

Beatriz Arismendi G, Manuel Lema L

RESUMEN

Los autores describen dos casos de pacientes con anemia drepanocítica quienes presentaron hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraneal, y fueron llevados a cirugía para su clipaje. Ambos tuvieron una evolución intra y postoperatoria satisfactoria. Se hizo una revisión bibliográfica acerca del manejo médico y anestésico perioperatorio a propósito de esta rara asociación de patologías. El control multidisciplinario de variables tales como hemoglobina, hemoglobina S, hidratación, oxigenación, equilibrio ácido base y temperatura entre otras, garantizará la exitosa recuperación de estos pacientes (*Rev Mex Anest* 1999;22:272-276).

Palabras Clave: Anemia drepanocítica, aneurisma intracraneal, hemorragia subaracnoidea, manejo anestésico.

ABSTRACT

Neuroanesthesia and sickle cell disease. Case Report and Literature Review. Authors describe two cases of patients with sickle-cell disease, who presented a subarachnoid hemorrhage due to rupture of an intracranial aneurysm, and went to surgery for clipping. Both of them had a satisfactory intra and postoperative evolution. We did a bibliographic review about medical and anesthetic perioperative management in this seldom association of diseases. Multidisciplinary control of variables like hemoglobin, S-hemoglobin, hydric status, oxygenation, acid-base balance and temperature, will warrant the successfully recovery in this patients (*Rev Mex Anest* 1999;22:272-276).

Key Words: Anesthetic management, intracranial aneurysm, sickle-cell disease, subarachnoid hemorrhage.

LOS ANESTESIOLOGOS podemos atender con cierta frecuencia pacientes con diagnóstico preoperatorio de alguna hemoglobinopatía. La enfermedad de células falciformes o anemia drepanocítica (AD) es la hemoglobinopatía más frecuentemente encontrada¹. Fue identificada por primera vez en EUA en 1910, en un estudiante de medicina afroamericano², y descrita en 1923 como una alteración autosómica dominante resultante de la sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β de la hemoglobina, que origina una variación en la composición físico-química de la molécula, lo que produce uniones hidrofóbicas, con la formación de filamentos o cristales rígidos (tactoides) que conducen a la polimerización de la molécula²⁻⁴. Así, se deforma la

molécula de hemoglobina y se muestra un eritrocito con su característica forma "falciforme" o "en hoz". Bajas tensiones de O_2 , así como variaciones del pH, temperatura y osmolaridad, han sido descritas desde 1927 como factores promotores de la formación de células falciformes⁵. Esta enfermedad, cuya incidencia es del 0.3 al 7.3 % en la población negra mundial, tiene manifestaciones neurológicas en el 6 a 34% de los enfermos homocigotos, incluyendo infartos cerebrales (75%) y hemorragias intracerebrales (20%)⁶. El 80% de las complicaciones cerebrovasculares suceden en edades menores a 16 años, siendo la menos común (1-2%) la hemorragia subaracnoidea (HSA), por aneurisma intracraneal (AI)^{7,8}. En pacientes drepanocíticos se ha reportado una mortalidad perioperatoria de 1.1 %, claramente superior a la de la población general¹.

En vista de la poco común asociación de patologías, y en ausencia de alguna publicación previa

Adjuntos del Servicio de Anestesiología. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, Caracas, Venezuela. Correspondencia: Beatriz Arismendi G. Apartado Postal No. 51283 Sabana Grande, Caracas 1050 - Venezuela. Email: beatrizarismendi@hotmail.com

en nuestro país, decidimos reportar el manejo perioperatorio de dos casos llevados a neurocirugía electiva: dos de los únicos tres registrados en los últimos 10 años en nuestro hospital el cual es un centro de referencia neuroquirúrgica nacional (Dr. J. Krivoy, Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de Caracas, Comunicación personal, abril 1999); así como realizar una revisión bibliográfica de la enfermedad y las recomendaciones actuales para el manejo médico preoperatorio y anestésico en estos especiales casos.

Reporte de casos

Caso No. 1:

Paciente femenina, dextrómana, 42 años, 65 Kg, 158 cm, con diagnóstico clínico y electroforético de AD tipo SS, desde hace 25 años, quien es ingresada por presentar cefalea intensa, súbita, vómitos, rigidez de nuca e hiperreflexia de 2 días de evolución. La tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo demostró edema cerebral leve difuso, sin evidencia de HSA. Una punción lumbar demostró líquido hemorrágico con hemosiderófagos y hematófagos. La angiografía (AG) confirmó la presencia de aneurisma sacular (5 x 5 mm) en arteria comunicante posterior derecha (ACPD) y dolicoectasia significativa del tronco supraóptico y troncos proximales al polígono de Willis. Circuito posterior indemne. *Antecedentes de importancia:* crisis dolorosas espaciadas (1 episodio anual), necrosis aséptica de cabeza de fémur, colecistectomía. Serología: HCV y HBC positivos. *Laboratorio de ingreso:* Hb 9 g/dl, hematocrito 27.5%, plaquetas 181,000, TP (paciente/control) 13.3/12.6, TPT (paciente/control) 24/28; grupo sanguíneo O Rh +; gasometría arterial (FiO₂: 0.21) pH 7.36, PaCO₂ 36 mmHg, PaO₂ 82 mmHg, EB 0.1, HCO₃⁻ 24, Sat. O₂ 96%. Electrolitos: Na⁺ 140 mEq/L, K⁺ 4.1 mEq/L. Electro y ecocardiograma normales. Diagnósticos pre-operatorios: 1) anemia drepanocítica (Hb SS), 2) HSA (Hunt y Hess I), 3) aneurisma de ACPD.

Caso No. 2:

Paciente femenina, 36 años, dextrómana, 65 Kg, 173 cm, con diagnóstico clínico y electroforético de AD tipo SS, desde hace 32 años (última crisis hace 11 años), ingresa después de tres días con cefalea intensa, súbita, tinnitus, visión borrosa, fotofobia y vómitos. Posterior a TAC de cráneo normal, se realiza resonancia magnética nuclear con programa vascular que demuestra aneurisma trombosado parcialmente (9 x 8 mm) de arteria carótida interna (ACI) izquierda en segmento intracavernoso, sin imagen de HSA. La PL reveló líquido hemorrágico con hematíes intactos crenados incontables por campo. Una segunda angiografía evidencia otro aneurisma (4 mm) en la bifurcación de la ACI (en cerebral anterior y media). Circuito posterior indemne. *Antecedentes de importancia:* Retinopatía (por infarto de arteria temporal) en ojo izquierdo, necrosis aséptica de ambas cabezas de fémur, colecistectomía. Serología HCV y HBC e IgG para citomegalovirus positivos. *Laboratorio de ingreso:* Hb 12.2 g/dl, hematocrito 37.5%, plaquetas 249,000, urea 32 mg/dl, glucemia 78 mg/dl, creatinina 0.77 mg/dl. TP (paciente/control) 14.3/13.9, TPT (paciente/control) 32.3/28.

Grupo sanguíneo O Rh +; gasometría arterial (FiO₂ 0.21) pH 7.38, PaCO₂ 38 mmHg, PaO₂ 90 mmHg, EB 0.6, HCO₃⁻ 23.2, Sat O₂ 98%. Electrolitos: Na⁺ 142 mEq/L, K⁺ 3.8 mEq/L. Electro y ecocardiograma normales. Diagnósticos preoperatorios: 1) anemia drepanocítica (Hb SS), 2) HSA, (Hunt y Hess I), 3) aneurismas (dos) en ACI izquierda (segmento intracavernoso y bifurcación).

Desde el ingreso ambas pacientes recibieron tratamiento con difenilhidantoína (100 mg c/8 h), nimodipina (30 mg c/6 h), pentoxifilina (400 mg OD), ácido fólico (10 mg/día). Previa realización de eritroféresis para optimizar los valores de Hb S (a menos del 30%) y recibiendo medicación preanestésica con metoclopramida 10 mg IV, ranitidina 150 mg IV (la noche antes y 90 min. antes del acto quirúrgico), diazepam 5 mg VO hora sueño y midazolam 2 mg, 15 min pre-inducción, ingresan a quirófano con signos vitales y examen neurológico dentro de límites normales, y adecuadamente hidratadas.

La monitorización consistió en cardioscopio, presión arterial no invasiva e invasiva (arteriotomía radial izquierda), oximetría de pulso, capnógrafo y estimulador de nervios periféricos. Se canularon dos venas periféricas con catéteres No. 18. Previa denitrogenación por 5 min, se realizó inducción anestésica con bromuro de vecuronio 0.1 mg/kg (con dosis de cebado previa del 10%), fentanyl 5 - 8 µg/kg, esmolol 0.5 mg/kg, tiopental sódico 5 - 7 mg/kg, intubación orotraqueal sin complicaciones ni modificaciones hemodinámicas significativas. Posteriormente se añadió control de PVC (vena yugular interna derecha), temperatura nasofaríngea, cuantificación de diuresis y estetoscopio esofágico. Bajo ventilación mecánica controlada, ajustando parámetros según capnografía y medición del equilibrio ácido base e hidroelectrolítico, con controles frecuentes de Hb y hematocrito, se mantuvo anestesia balanceada con mezcla O₂/aire (50%), isoflurano 0.8-1% (V/V), fentanyl y propofol en infusión continua (de 0.05 - 0.2 µg/kg/min y 50 - 100 µg/kg/min, respectivamente) y relajación muscular con bromuro de pancuronio 0.02 mg/kg/dosis según respuesta al "tren de cuatro". El tiempo quirúrgico fue de 4 - 6 horas. En el intraoperatorio se administró ácido fólico (10 mg IV), vitamina C (500 mg IV), sulfato de magnesio (3 gr. IV), nimodipina en infusión 1 - 2 mg/hora y manitol (previo a la apertura de la duramadre) 18 gr en bolo.

El clipaje del aneurisma de la ACI se realizó sin complicaciones en el primero de los casos; en el segundo se clipó uno de los aneurismas y se efectuó un recubrimiento del otro. Se mantuvieron valores de PaCO₂ entre 30 - 35 mmHg, presión arterial media (PAM) entre 60 - 80 mmHg, PVC entre 8 - 10 mmHg, sat. O₂ entre 98 - 99%, temperatura nasofaríngea entre 36 - 36.5 °C, diuresis promedio de 3.5 ml/kg/h. La restitución hídrica se realizó con cristaloideos y coloides, necesitando uno de los casos 300 ml de concentrado globular (por Hb < 8 gr/dl). Posterior a reversión del bloqueo neuromuscular, la emergencia anestésica y extubación se realizaron sin complicaciones. Bajo control estricto de la PAM, equilibrio ácido base e hidroelectrolítico, y dolor postoperatorio (ketoprofeno 100 mg IV c/8 h), las pacientes ingresaron a la unidad de terapia intensiva sin déficits neurológicos. Egresan del hospital al 4 - 5to, día del postoperatorio sin complicación médica y/o quirúrgica alguna. Las pacientes se reintegraron a sus actividades habituales y permanecen asintomáticas desde el punto de vista neurológico y hematológico, luego de tres años de seguimiento.

DISCUSION

La AD presenta sus primeras manifestaciones clínicas aproximadamente a los seis meses de edad, cuando ha disminuido el efecto protector de la hemoglobina fetal (inhibe la polimerización de la desoxihemoglobina S). Drogas que favorecen la producción de Hb fetal, como la hidroxíúrea, se han ensayado como tratamiento de la enfermedad³. Las manifestaciones clínicas incluyen anemia, ictericia, esplenomegalia y asplenia funcional luego de 2 años, por infartos; susceptibilidad aumentada a infecciones (pneumococos, haemofilus, estafilococos, salmonella) por opzonización defectuosa de microorganismos y por asplenia³. Una de las manifestaciones clínicas más llamativas la constituyen las crisis vaso oclusivas o crisis dolorosas; el 60% de los pacientes presentan 1 - 2 episodios al año, un 20% dolor ocasional y el otro 20% más de 2 episodios al mes. El dolor se localiza en abdomen, miembros o espalda, y los reportes señalan que a la admisión, la mayoría de los pacientes presentan valores mayores o iguales a 9 cm (en escalas de dolor de 0 a 10), requiriendo dosis elevadas de analgésicos opioides². Las crisis que involucran al SNC producen síntomas de isquemia cerebral aguda y requieren manejo agresivo. Cualquier órgano o tejido puede estar involucrado (bazo, hígado, pulmón). La repetición de las crisis vaso oclusivas llevan a daño progresivo en dichos órganos, reduciéndose en forma indeterminada la expectativa de vida del paciente^{3,8}.

En estudios recientes⁹ se ha demostrado que el rango de células falciformes en estos pacientes varía de 4 a 78% y la ausencia de crisis vaso oclusivas es debida a que muchas de estas células están parcialmente oxigenadas, conteniendo pequeñas cantidades de HbS, sin ser rígidas.

Las crisis, precipitadas por infecciones, hipotermia, deshidratación, dolor, tercer trimestre del embarazo, variaciones de pH, hipoxia, cambios de osmolaridad^{2,3}, tienen su explicación fisiopatológica en la producción de éstasis capilar focal, seguido de hipoxia local, nueva formación de células falciformes, trombosis e infarto^{8,10}. Los eritrocitos falciformes (reversibles o irreversibles) se adhieren anormalmente a las células endoteliales, en número mayor a tres veces de lo normal⁹, conduciendo a deformación celular y a alteraciones ultraestructurales de la membrana.

Los adultos con más de 3 episodios vasooclusivos por año tienen sólo 50% de sobrevida a los 40 años, describiéndose factores asociados con

muerte temprana: síndrome de tórax agudo, insuficiencia renal, convulsiones, leucocitosis persistente y bajos niveles de HbF¹¹.

Oyesiku y col.⁸ proponen dos etapas en la fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular de la drepanocitosis: 1. Lesión endotelial degenerativa: la adhesión de los eritrocitos falciformes al endotelio reduce las propiedades antitrombóticas del mismo, que favorecen la adherencia y activación de plaquetas y formación de trombos, e interrumpen la difusión celular de oxígeno y nutrientes, que provoca daño celular; éste ha sido demostrado bioquímicamente por la liberación de prostaciclina y la disminución en la síntesis de ADN. Todo esto lleva a la activación del complemento y a la liberación de enzimas lisosomales y prostaglandinas, con la posterior disrupción de la pared vascular. 2. Proceso reparativo y vasooclusivo: se inicia con la formación de un pseudoendotelio que progresa a hiperplasia de la íntima, hipertrofia del músculo liso y estrechamiento de la luz. Esta es la respuesta a la lesión endotelial inicial y es la base fisiopatológica de las crisis vaso oclusivas. El estrés hemodinámico crónico en los sitios con lesión de pared (lámina elástica fragmentada y atrofia de la capa media) lleva a dilatación focal y formación de aneurismas. El estrés hemodinámico agudo llevará a ruptura de la pared de los vasos y hemorragia sin formación de aneurismas; este modelo explicaría la elevada incidencia de aneurismas múltiples y lesiones cerebrovasculares repetitivas, sin enfermedad del tejido conectivo asociada, en estos pacientes^{9,10,12,13}.

Preul, Cendes y Cols¹², reportaron cierta tendencia a presentación de aneurismas del circuito posterior, en 44 casos revisados.

Manejo médico y anestésico

Los casos que se reportan coinciden con la literatura al ser pacientes femeninas, jóvenes, con enfermedad homocigota y una de ellas (50%) con más de un aneurisma. Las intervenciones neuroquirúrgicas no están incluidas dentro de las cirugías más frecuentes en estos pacientes¹¹.

Cheatmam y Brackette¹⁵, reportaron en 1965 el primer caso de clipaje exitoso de aneurisma en un paciente drepanocítico. El éxito del manejo quirúrgico de estos casos dependerá definitivamente de la preparación multidisciplinaria de los mismos.

Período preoperatorio:

La realización de angiografía cerebral pre-

cede lógicamente a la cirugía; al respecto se recomiendan ciertas precauciones para disminuir la posibilidad de crisis vaso oclusivas desencadenadas por el material de contraste endovenoso^{5,8,15}: a) exanguinotransfusiones parciales hasta obtener valores de HbS menores de 30% previo al procedimiento y b) dilución del contraste y minimización del volumen administrado (la deformación de los eritrocitos ocurrirá si la osmolaridad de la solución de contraste excede a la de la sangre). La evaluación preanestésica es imperativa para garantizar un adecuado estado de hidratación, equilibrio ácido-base, niveles de hemoglobina; así como la condición neurológica que determinará conductas intra y postoperatorias que deben ser consideradas de antemano^{16,17}. Se debe evaluar el estado cardiovascular de estos pacientes (forma parte de la morbilidad asociada a la drepanocitosis), ya que las anomalías ecocardiográficas preoperatorias están asociadas a pobre recuperación neurológica^{16,18}. Deben de considerarse probables interacciones anestésicas con drogas de uso común en pacientes con HSA: anticonvulsivantes, diuréticos, bloqueadores de los canales de Ca^{++} , glucocorticoides, etc.¹⁷. El uso de medicación preanestésica debe ser cuidadoso, tal que no condicione hipoventilación con acidosis respiratoria.

Período intraoperatorio:

El manejo anestésico estará enfocado a minimizar la presencia o el efecto de factores conocidos desencadenantes de crisis vaso oclusivas, por su capacidad de generar deformación eritrocitaria. El anestesiólogo debe prevenir hipoxemia, hipotensión, acidosis, anemia e hipotermia^{1,15,16,19}.

La monitorización debe estar de acuerdo a los estándares actuales¹⁷. Nuestra práctica incluye (para la realización de craneotomías electivas en pacientes Hunt y Hess I) los monitores descritos para ambos casos. La hidratación adecuada disminuye la viscosidad sanguínea, atenuando la posibilidad de presentación de fenómenos trombóticos^{10,15,19}. La denitrogenación o "preoxigenación" con O_2 al 100% por 5 min, previa a la inducción anestésica, garantiza adecuada PaO_2 durante el procedimiento: la hipoxemia es quizás el factor desencadenante de crisis vaso oclusivas más importante. No hay contraindicación para el uso de N_2O (50% en la mezcla de gases) en el mantenimiento de la anestesia¹⁶.

Las consideraciones respecto a las drogas utilizadas en la inducción y mantenimiento no difieren de las tomadas en pacientes no drepanocíticos sometidos a este tipo de cirugía^{1,16}.

Con relación al uso de hipotensión controlada durante la disección del aneurisma, sus ventajas superan a las desventajas (principalmente el aumento de la viscosidad sanguínea) que pudiese producir la misma en estos pacientes. La hipotensión puede ser alcanzada seguramente con agentes de inicio de acción rápida, potentes y de corta duración como el nitroprusiato de sodio^{3,17}. En nuestros casos no se requirió de su uso.

La hipotermia leve (disminución de la temperatura corporal de 1.5 - 3 °C) confiere protección cerebral importante contra lesiones isquémicas en modelos animales¹⁷. Sin embargo, desde la literatura clásica no se ha recomendado usarla como protección cerebral no farmacológica en drepanocíticos, por el incremento de la viscosidad sanguínea que condiciona¹⁵.

La hemoglobina pre, intra y postoperatoria deberá ser al menos 8 g/dl.^{1,18}. Deben considerarse prácticas de transfusión «agresivas» en pacientes de alto riesgo¹. Los valores de glucemia deberían ser cuidadosamente vigilados en el transoperatorio, debido a su fuerte relación con el empeoramiento de lesiones cerebrales isquémicas¹⁷, se debe evitar el uso de líquidos glucosados.

Con relación al uso de protección cerebral farmacológica, no encontramos alguna consideración distinta a las tomadas en pacientes no drepanocíticos, por ejemplo con el uso de drogas conocidas como «antioxidantes» o barredores de radicales libres²⁰.

La emergencia de la anestesia, si la condición neurológica previa del paciente lo permite, y se ha realizado una cirugía sin contratiempos^{12,16}, puede realizarse con éxito en quirófano, permitiendo así una inmediata evaluación neurológica y evitando morbilidad postoperatoria debida al uso indiscriminado de ventilación mecánica.

Periodo postoperatorio

La mayoría de las complicaciones graves en estos pacientes ocurren en el período postoperatorio: fundamentalmente crisis vaso oclusivas¹, en consecuencia, en la unidad de cuidados intensivos, al egreso de quirófano, se debe continuar con la estrecha vigilancia de PAM, estado hidroelectrolítico (se recomienda hidratación de hasta 3 L/día)²¹, gasometrías arteriales, así como prestar atención y tratamiento al dolor postoperatorio y a la posibilidad de infecciones nosocomiales^{10,12}. Algunos recomiendan realizar electroforesis sérica postoperatoria cada 1 ó 2 semanas hasta las 12 semanas^{10,21}, para evaluar la necesidad de eritroféresis. Si se decide realizar

angiografía postoperatoria, se deben tomar las precauciones ya citadas.

CONCLUSION

Los aneurismas cerebrales son una rara complicación neurovascular en pacientes drepanocíticos, sin embargo, a pesar de ser pacientes de alto riesgo, los procedimientos micro neuroquirúrgicos pueden ser realizados con éxito siempre que se establezca una efectiva comunicación perioperatoria entre cirujanos, hematólogos y anestesiólogos, para sólo así garantizar que las consideraciones particulares a estos pacientes han sido tomadas. El manejo anestésico deberá ser muy cuidadoso, y estará fundamentado en evitar y/o controlar la presencia de factores desencadenantes de crisis vaso oclusivas en estos pacientes.

Agradecimiento

Al Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Caracas, por su participación en el éxito de estos dos casos y la realización este trabajo.

REFERENCIAS

1. Goodwin S. Perioperative implications of hemoglobinopathies. *Anesth Analg* 1998; suppl: 39-44.
2. Payne R. Pain management in sickle cell anemia. *Anesthesiology Clinics of north America* 1997;15: 1032-39
3. Arennson E. Sickle Cell Anemia. In: Hematology. Figueroa William MD (editor). New York- 1981. Cap 2. Pág.: 27-30.
4. Bavies SC, Roberts-Harewood M. Blood transfusion in sickle cell disease. *Blood Reviews* 1997;11: 57-61.
5. Love L, Mickle P, Sybert G. Ruptured intracranial aneurysms in cases of sickle cell anemia. *Neurosurgery* 1985;16:808-12
6. Batjer H, Adamson T, Bowman G. Sickle cell disease and aneurismal subarachnoid hemorrhage in Sickle cell disease. *Surg Neurol* 1991;36:145-9.
7. Anson J, Koshy M, Ferguson L, Crowell R. Subarachnoid hemorrhage in sickle cell disease. *J Neurosurg* 1991;75:552-58.
8. Oyesiku N, Barrow D, Eckman J, Tindall S, Colohan A. Intracranial aneurysms in sickle cell anemia: clinical features and pathogenesis. *J Neurosurg* 1991;75:356-63.
9. American Hematology Society. Annual Meeting. *Blood* 1998; 92(10),Suppl 1
10. Overby M, Rothman A. Multiple intracranial aneurysms in sickle cell anemia. *J Neurosurg* 1985;62:430-34.
11. Platt O, Brambilla D, Rosse W, Milner P, Castro O, Steinberg M, Klug P. Mortality in sickle cell disease: life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med* 1994;330:1639-44.
12. Preul M, Cendes F, Just N, Mohr G. Intracranial aneurysms and sickle cell anemia. Multiplicity and propensity for the vertebrobasilar territory. *Neurosurg* 1998;42:971-77.
13. Digas LW, Brookoff D. Multiple cerebral aneurysms in patients with sickle cell disease. *South Med J* 1993;86:377-9.
14. Koshy M, Weiner S, Miller S, Sleeper L, Vichinsky E, Brown A. Surgery and anesthesia in sickle cell disease. *Blood* 1995;86:3676-84.
15. Cheatham ML, Brackett C. Problems in management of subarachnoid hemorrhage in sickle cell anemia. *J Neurosurg* 1965;23:488-93.
16. Newfield P, Hamid R, Lam A. Intracranial aneurysms and A-V malformations: anesthetic management. In: Albin M (editor). Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives. Mc Graw Hill, 1ra. edición, 1997: pág. 859-900.
17. Young W. Cerebral aneurysms: current anaesthetic management and future horizons. *Can J Anesth* 1998;45: R17-R24.
18. Davies K, Gelb A, Manninen P, Boughner D, Bisnaire D. Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A study of electrocardiographic abnormalities. *Br J Anesth.* 1991;67:58-63.
19. Close R, Buchheit W. The management of ruptured intracranial aneurysm in sickle cell anemia. *J Neurosurg* 1977;47:761-65.
20. Prough D, De Witt D. Cerebral protection. In: Chemow B, Brater C, Holaday J, Zaloga G, Zaritsky A, The pharmacologic approach to the critically ill patient. Williams and Wilkins 3ra. Edición. Baltimore 1994. Capítulo 14. Pág. 247-67
21. Chalif D, Decker R. Intracranial aneurysms in sickle-cell anemia. (letter). *J Neurosurg* 1992;76:1051-52.