



**REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.
UNIVERSIDAD DE ORIENTE.
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE
MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA
PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLINICO EN PACIENTES CON
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA ATENDIDOS EN
LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. LUIS RAZETTI.
BARCELONA ESTADO ANZOÁTEGUI, ENERO 2006-MAYO 2008.**

Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de
Médico Cirujano

Autor(es):

Br. Ramos Odionnys

CI 13.743.649

Br. Dumoulins Wilber

CI 13.860.303

Barcelona, Abril 2009.



**REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.
UNIVERSIDAD DE ORIENTE.
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE
MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA
PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLINICO EN PACIENTES CON
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA ATENTIDOS EN
LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. LUIS RAZETTI.
BARCELONA ESTADO ANZOÁTEGUI, ENERO 2006-MAYO 2008.**

Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de
Médico Cirujano

Tutor(es):

Dra. Maria Ovalles

Prof. Alfonso Cáceres

Barcelona, Abril 2009.



**REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.
UNIVERSIDAD DE ORIENTE.
NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE
MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA
PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLINICO EN PACIENTES CON
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA ATENDIDOS EN
LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. LUIS RAZETTI.
BARCELONA ESTADO ANZOÁTEGUI, ENERO 2006-MAYO 2008.**

Trabajo de grado como requisito parcial para optar al título de
Médico Cirujano

Jurado(s):

Da. Rojas, Gregolina

Dr. Marin, Pedro

Barcelona, Abril 2009.

DEDICATORIA

A mi Mamá, Maigualida Luces, por su amor, apoyo, consejos y fortaleza durante toda mi vida y mi carrera, te adoro Mamá. A mi Papá, Amado Ramos, por su amor, cariño, consejos y ese toque de serenidad y paz que siempre te acompaña y que me hacen sentir que todo es posible, te quiero Papá. A ustedes a quienes les debo la vida, gracias por traerme al mundo, siempre estuve seguro que a pesar de todos los tropiezos nunca los defraudaría, a ustedes les dedico de todo corazón mis méritos y triunfos, mis éxitos, alegrías, proyectos y mis mejores esfuerzos, los amo con todo mi corazón; cada frase, palabra y aliento que me dieron los guardo en mi mente y en mi alma aunque ustedes saben como soy, los quiero gracias por hacerme tan feliz.

A mis 3 hermanos, Oswaldo, Hosnowal y Ofrannys, por estar siempre presentes y apoyarme; y mi hermana Odalis Elena por estar siempre pendiente.

A mi abuela Pola Márquez, a quien adoro, gracias abuelita.

A todos mis compañeros de estudio: Geomar, José Bousquet, Ligia Elena, Arquímedes Velásquez, Manuel Pérez, Montaner, Jomeisa, Geribel, Mariel, Héctor Abad y Claudia Portuquez por haber compartido estos años de lucha y esfuerzo hasta poder lograr las metas trazadas.

A los Dres. Julio Moreno y José Guzmán por ser mentores y por estar presentes cuando los necesito y brindarme su amistad, mis panas del alma.

A la familia Cáceres, con quienes he compartido momentos de alegría y han sido buenos amigos, en especial Alfonso Cáceres que como amigo y padre; en estos momentos de lucha, y por sus consejos. Se les quiere mucho.

Gracias a todos aquellos que de una u otra forma fueron partícipes de este triunfo alcanzado.

Odionnys Ramos

DEDICATORIA

En primer lugar a Mamá por haber sido el principal soporte que he tenido para haber llegado tan lejos, gracias a ella estoy aquí.

A mi tía Eucaris, por tener plena confianza en mí y apoyarme tanto en momentos tan duros y de confusión.

A mi abuela Gladys Dumoulins, que a pesar de su ausencia, este logro es gracias a ella y va dedicado a ella.

A mi tío Henry, por siempre haber estado allí en momentos tan críticos y haber podido contar con él.

A Militys Baduel, por su comprensión, su paciencia, y sus palabras siempre de aliento para seguir adelante que fueron de gran importancia.

A todos los que creyeron en mí, de corazón: un millón de gracias.

Wilber Dumoulins

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Maria Ovalles, por su dulzura, paciencia, tiempo y apoyo en todo momento.

A Jorge Ramírez médico especialista en emergencia y desastre por haber aportado su granito de arena en la realización de esta investigación.

A los residentes y coordinadores del postgrado de emergencia y desastres por haber ayudado en las tomas de muestras para mi investigación.

A todas las enfermeras que laboran en el hospital Dr. Luis Razetti, en especial, a las del área del servicio de emergencia, gracias por todo.

A todos los especialistas y profesores de la escuela de medicina, en especial al Dr. Alberto Salazar, por indicar el camino en el inicio de nuestra carrera profesional, gracias por su solidaridad.

A todo el personal de la biblioteca del hospital Dr. Luis Razetti, por su valiosa colaboración en todas nuestras investigaciones a lo largo de la carrera y también a todas aquellas personas que han estado a nuestro lado.

A nuestra Universidad de Oriente y al hospital Dr. Luis Razetti, que nos ha formado como médicos y personas de esta comunidad y nos ha servido para crecer y creer en Venezuela.

Ramos Odionnys y Dumoulin Wilber

ÍNDICE

DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	vii
ÍNDICE	viii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE GRAFICA	xiv
RESUMEN.....	xv
INTRODUCCIÓN	17
CAPITULO I: EL PROBLEMA.....	19
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
1.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	27
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
1.3 JUSTIFICACIÓN	28
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	30
2.1 CAUSAS PRINCIPALES PARA LAS DEFICIENCIAS NEUROLÓGICAS	30
2.1.1 RESANGRADO	30
2.1.2 HIDROCEFALIA	31
2.1.3 VASOESPASMO	33
2.2 CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA PARED ARTERIAL:	40
2.3 NEUROPÉPTIDOS VASOACTIVOS:	41
2.4 RESPUESTA INFLAMATORIA.....	43
2.5 PREDICCIÓN DEL VASOESPASMO.....	46
2.5.1 VOLUMEN DE SANGRE Y PRESENCIA DE HSA:	46
2.6 FACTORES DE RIESGO:	49
2.6.1 FACTORES INTRÍNSECOS DE RIESGO DE LA HSA PARA DESARROLLO DEL VASOESPASMO	49

2.6.2 ANTECEDENTES PERSONALES COMO POSIBLES FACTORES EXTRÍNSECOS DE RIESGO DE LA HSA PARA DESARROLLO DEL VASOESPASMO	50
2.7 IMÁGENES DIAGNÓSTICAS	53
2.7.1 ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL:	53
2.7.2 DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC):	54
2.7.3 ARTERIOGRAFÍA.....	55
2.7.4 TOMOGRAFÍA CEREBRAL SIMPLE, IMAGEN DE PERFUSIÓN POR ESCANOGRAFÍA CEREBRAL O RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR:	56
2.7.5 LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTONES (SPECT)	57
2.8 BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO. USO DE LA NIMODIPINA, ESTATINAS Y SULFATO DE MAGNESIO.....	58
2.8.1 TERAPIA ENDOVASCULAR MECÁNICA.....	58
2.8.2 TERAPIA TRIPLE H (HIPERVOLEMIA, HIPERTENSIÓN Y HEMODILUCIÓN)	61
2.8.3 USO DE CALCIOANTAGONISTAS.....	66
2.8.4 TERAPIA CON AHORRADORES DE OXIDO NÍTRICO. ESTATINAS	69
2.8.5 TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO	70
2.8.6 TERAPIA ANTIFIBRINOLÍTICA	73
2.8.7 OTRAS TERAPIAS	73
2.8.8 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLO DE VASOESPASMO SINTOMÁTICO.....	75
CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO	77
3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	77
3.2 POBLACION Y MUESTRA	79

3.3 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	82
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	83
3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	83
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	83
3.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES	83
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	84
3.7 INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTES	85
3.8 ACTIVIDADES PREPARATORIAS	85
CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS	87
4.1 ANALISIS DE LOS RESULTADOS.....	87
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	102
5.1 CONCLUSIONES	102
5.2 RECOMENDACIONES.....	105
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	106
ANEXOS	133
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....	1

ÍNDICE DE TABLAS

Nº	Descripción	Pág.
1	Distribución de la frecuencia por sexo de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	75
2	Distribución de la frecuencia por grupo etario de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	76
3	Características generales de distribución porcentual de los antecedente de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	77
4	Características generales de la escala de Hunt y Hess, y Fisher en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	78
5	Relación del sexo de acuerdo a la incidencia de vasoespasma clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	79

- 6 Relación de los antecedentes personales estudiados de acuerdo con el 80
advenimiento de vasoespasmismo clínico en pacientes con hemorragia
subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis
Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero
2006 - Mayo 2008.
- 7 Relación del grupo etario de acuerdo a la incidencia de vasoespasmismo 81
clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la
emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona
(Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.
- 8 Relación de la escala de Hunt y Hess según la aparición de 82
vasoespasmismo en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática
en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de
Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.
- 9 Relación de la escala Fisher según la aparición de vasoespasmismo en 83
pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia
del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)-
Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.
- 10 Comparación de los días de aparición de la clínica del vasoespasmismo e 84
inicio de tratamiento médico de acuerdo con el grupo en pacientes con
hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital
Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela.
Enero 2006 - Mayo 2008.
- 11 Relación del inicio de la terapéutica médica con el grupo de tratamiento 85
de acuerdo a la evolución clínica del vasoespasmismo en pacientes con
hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital
Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela.
Enero 2006 - Mayo 2008.

- 12 Relación en la aparición de vasoespasma según grupo de tratamiento de 86
pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia
del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)-
Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.
- 13 Modelo de regresión logística. Asociación en la aparición de 87
vasoespasma según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia
subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis
Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero
2006 - Mayo 2008.

ÍNDICE DE GRAFICA

Nº	Descripción	Pág.
1	Curva ROC. Evolución en la prevención del vasoespasmó según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.	88

RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLINICO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA ATENTIDOS EN LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. LUIS RAZETTI. BARCELONA ESTADO ANZOÁTEGUI ENERO 2006-MAYO 2008.

Br. Odionnys Ramos y Br. Wilber Dumoulin

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una de las mayores lesiones intracraneales que puede sufrir un individuo. A pesar de su altísima tasa de mortalidad (30-50%), de los severos déficit neurológicos que produce en los supervivientes (sólo el 40% vuelve a su estado pre-mórbido y más de 50% de los afectados jamás logra revincularse a su actividad laboral). La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta, y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología. El objetivo del trabajo es estudiar la eficacia del uso de Estatinas y Sulfato de Magnesio en la prevención del vasoespasmó clínico en pacientes con HSA no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, divididos en dos grupos de pacientes un grupo retrospectivo entre Enero 2005 y Julio 2006; y otro grupo prospectivo entre Julio 2006 y Mayo 2008. Alrededor de 70% de los pacientes con HSA no traumática, eran mujeres, la mayoría de los eventos ocurrieron en edades de 49,4 años con una DE \pm 9,44 años. Se evidencia que Fisher grado III posee relación con la aparición de vasoespasmó clínico. El uso del esquema terapéutico actual reduce el riesgo de aparición de vasoespasmó en este tipo de pacientes en un odds ratio de 6 veces

($p < 0,05$). La letalidad del evento fue del 100%. En la ubicación angiográfica de lesiones vasculares que origino la HSA se evidencio una alta incidencia de sangrado principalmente en las arterias cerebrales anteriores con un 33%. Entonces, el vasoespasma cerebral es el factor modificable más importante para disminuir la tasa de morbimortalidad en pacientes con HSA no traumática. Basado en estos resultados planteamos que todo paciente considerado Fisher grado III y Hunt y Hess superior al grado III se debe inicial el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio; no obstante la Nimodipina sigue siendo una opción válida debido a su respaldo por estudios fundamentados.

Palabras clave: Estatinas, Sulfato De Magnesio, Nimodipina, Hemorragia Subaracnoidea, Vasoespasma Cerebral.

INTRODUCCIÓN

La HSA es una de las mayores lesiones intracraneanas que puede sufrir un individuo. A pesar de su altísima tasa de mortalidad (30-50%), de los severos déficit neurológicos que produce en los supervivientes (sólo el 40% vuelve a su estado premórbido y más de 50% de los afectados jamás logra revincularse a su actividad laboral), la epidemiología de esta enfermedad no ha recibido la atención que merece. (Awad, 1994). La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta (Barker, 1996), y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología.

Es una patología con una elevada morbimortalidad, ya que en un alto porcentaje de pacientes (10-15%) no llega al hospital y, de los que lo hacen, alrededor del 15% fallecerán (Bamford, 2000).

La HSA se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en las cisternas de la base (Edlow JA, Capland LR, 2000). Excluyendo a los traumatismos, el desgarro de un aneurisma sacular constituye la causa más frecuente de HSA. Otras causas son la hemorragia de una anomalía vascular o la extensión de una hemorragia intracerebral primaria hasta el espacio subaracnoideo. Algunas hemorragias subaracnoideas idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; probablemente su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela ninguna anomalía. La incidencia de la HSA no traumática se estima en torno a 10 casos por 100.000 habitantes/año (Ingall, 1993), aunque los diferentes estudios de cohorte de base poblacional encuentran tasas de incidencia muy variables (6-16 casos por 100.000 habitantes/año) (Sarti, 1991; Broderick, 1992). Las tasas más elevadas corresponden a los estudios realizados en

Finlandia y Japón. En este último país se han publicado tasas de incidencia que llegan hasta los 25 casos por 100.000 habitantes (Inagawa, 1995).

Al contrario de lo que ha sucedido con otros tipos de enfermedades cerebrovasculares, en los últimos años no se ha observado un descenso en el número de casos (Philips, 1980). La causa fundamental en casi el 80% de los casos de HSA es la rotura de un aneurisma intracraneal, el 20% restante se reparte entre malformaciones arteriovenosas (MAV) (3%-7%), HSA perimesencefálica o idiopática, tumores, discrasias sanguíneas, trombosis venosas, infecciones del sistema nervioso central (SNC), apoplejía hipofisiaria, uso de fármacos, angeítis granulomatosa, etc (Kopitnik, 1993). Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una rotura aneurismática tienen distinto pronóstico, mayores dificultades de tratamiento terapéutico y más probabilidades de presentar complicaciones que los que sufren HSA de distinta etiología, (Rinkel ,1991) lo cual debe considerarse a la hora de diseñar nuevos estudios clínicos (Adams, 1991).

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los aneurismas se forman en la bifurcación de las arterias de gran calibre situadas en la base cerebral; se rompen hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas basales y, con frecuencia, hacia el parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas aparece en la circulación anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Casi 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían considerablemente y éstos son factores de gran importancia al planear la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas son sustituidas por tejido conjuntivo. En la zona del desgarró (por lo general a nivel de la cúpula) la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia no suele medir más de 0.5 mm de longitud. El sitio del aneurisma es un factor de importancia para pronosticar el peligro de que se rompa; los que miden más de 7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior de la arteria basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse (Harrison, 2005).

La característica clínica de la HSA es la aparición de un cuadro de cefalea severa que el paciente refiere no haber presentado anteriormente. Los pacientes suelen referir cefalea súbita, intensa y holocraneana (es descrita como si algo se hubiese roto dentro de la cabeza), acompañada frecuentemente de pérdida del conocimiento, vómito y a veces convulsiones. La pérdida de conciencia en el momento de su aparición puede ser explicado por la repentina elevación de la

presión intracraneal posterior a la aparición de la HSA; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes se presenta con lo que ha sido llamado síntomas de hemorragia centinela: se trata de un pequeño sangrado aneurismático que precede por horas o días a la hemorragia cataclísmica y que se caracteriza también por ser súbita, menos intensa y rara vez acompañada de pérdida de la conciencia. La cefalea puede presentarse después del ejercicio, coito o en la ducha, debido a que la elevación súbita de la presión arterial pueden romper el domo del aneurisma (Castañuela, 2001), también en un alto porcentaje durante el reposo, de hecho el 15-30% ocurren durante el sueño (Farreras, 2005, Greenberg, 2006).

El examen físico revela frecuentemente signos meníngeos caracterizados por fotofobia, rigidez de nuca e hiperestesia ocular. La rigidez nuchal es un signo que confirma la HSA aunque puede tardar varias horas en aparecer. Tampoco todos los pacientes tienen que presentarla obligatoriamente y su ausencia no excluye el diagnóstico. De hecho, cuando la hemorragia ha sido muy reciente es factible no encontrarlos, como tampoco aparecen en pacientes en estado de coma. En ocasiones los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación de un aneurisma que está creciendo gradualmente y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsilateral (pero conservando el contra lateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna.

La HSA se gradúa tomográficamente de acuerdo con la escala de Fisher (Fisher, 1980) (valoran la localización y magnitud de la HSA en la Tomografía Axial Computarizada) y clínicamente por la escala de Hunt y Hess. Se ha comprobado que la puntuación en la escala de Hunt y Hess en el momento del ingreso constituye un valor predictivo de mortalidad (Botia E, 1996).

Cuando se diagnostica una HSA es importante conocer el estado clínico del paciente ya que de esto dependerá el pronóstico del mismo. Desde que en 1965 Botterell clasificó las HSA dependiendo de su condición clínica, han existido otras clasificaciones, y entre ellas la más empleada ha sido la de Hunt y Hess. En ella los autores describieron la evolución de 275 pacientes durante un periodo de 12 años desde el momento de ser admitidos en el centro. La mortalidad estaba estrechamente relacionada con el estado inicial del paciente. Así refirieron una mortalidad de un 11% para los pacientes en grado I hasta del 100% y para los pacientes considerados grado V (Hunt WE, Hess RM, 1968).

A pesar de los avances en métodos diagnósticos, muchos de los pacientes no llegan a centros especializados sino hasta horas o aún días después de haber sufrido una HSA. Estas demoras ensombrecen el pronóstico, debido a que es en los momentos iniciales cuando se puede proteger el cerebro lesionado. El diagnóstico acertado depende inicialmente de la detección de los síntomas más frecuentes (Castañuela, 2001). La cefalea dura varios días con una intensidad que obliga a medicar a los pacientes tras su ingreso. La lateralización (cefalea hemicraneana) de la misma no excluye el diagnóstico (Fisher, 1975). A veces la cefalea no es tan intensa y en un 30% es de un punto específico del cráneo en relación con la arteria que sangró. Un 50% de los pacientes pueden tener cefalea centinela (Greenberg, 2006).

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) es el mejor procedimiento para el diagnóstico de una HSA. No solamente indica la existencia de sangre en las cisternas basales o el espacio subaracnoideo sino además indica su localización, intensidad y si existe sangre intraparenquimatosa o intraventricular. El diagnóstico por TAC de las HSA se hace generalmente sin contraste. Hasta 5-15% de las tomografías de buena calidad pueden ser falsamente negativas en presencia de HSA, especialmente en hemorragias recientes o centinelas (Van Gijn, 2001). Aunque la repetición de

estudios permite el descubrimiento de un aneurisma inicialmente oculto en un 2 a 24% según las series (Ruigrok, 2002).

La punción lumbar puede realizarse en casos concretos para llegar al diagnóstico de HSA en aquellos pacientes que con la sospecha clínica tienen una TAC negativa (Fisher I). Esto puede ocurrir debido a que el cuadro clínico lo pudo presentar días antes de su ingreso y a partir del 6º día menos de la mitad de las TAC son positivas (Hijdra, 1989).

Una vez realizado el diagnóstico clínico y de imagen de una HSA queda conocer el origen de la misma. Para ello se realiza una angiografía diagnóstica de todos los troncos cerebrales. El origen más frecuente de la HSA es la existencia de un aneurisma intracraneal. Se trata de una patología relativamente frecuente y en estudios de autopsia, alrededor del 5% de los pacientes fallecidos tienen aneurismas intracraneales (McCormic WF, Acosta Rúa GJ, 1970).

Alrededor del 10% de las HSA son angiográficamente negativas. Esto se sospecha si esta son de localización perimesencefálica (Van Gijn J, Hijdra A, 1985). Suelen tener un buen pronóstico y están exentas de las complicaciones que el resto de las HSA de origen aneurismático pueden presentar.

Durante su curso clínico pueden presentarse varias complicaciones. Entre ellas, el vasoespasmio es la más frecuente (Castañuela, 2001). El vasoespasmio se desarrolla lentamente en horas o días y, aunque se aprecia angiográficamente en el 70% de los pacientes, sólo es sintomático en el 36% de los mismos (el 7% puede producir déficit permanentes). Se presenta entre el 4º-12º día postsangrado (máxima incidencia entre 6º y 8º día; menos frecuente hasta el día 17º) y la clínica corresponde a un déficit del territorio vascular afectado (por isquemia) o un empeoramiento neurológico no explicable por otras causas. La cantidad de sangre en

la TAC se correlaciona con la severidad del vasoespasmo (Manual CTO, 2005) y aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de su fisiopatología, aún no existe un esquema terapéutico eficaz para prevenirlo y tratarlo cuando ya está establecido (Duke, 1998).

En la actualidad el monitoreo del vasoespasmo con ultrasonido doppler transcraneal (DTC) juega un papel importante en el seguimiento de la HSA. La velocidad normal en la cerebral media se considera entre 55-65 cm/sg, diagnosticándose un vasoespasmo grave cuando esta aumenta a 200 cm/sg (Roda, 2000). Aunque se ha sugerido que determinados límites de velocidad media se relacionan con vasoespasmo sintomático, la frecuencia de vasoespasmo subclínico y clínico en pacientes con HSA no se ha establecido con claridad. Si se monitorea rutinariamente las velocidades de flujo sanguíneo cerebral con DTC puede detectarse una alta frecuencia de vasoespasmo, pero no en todos los casos éste se torna sintomático. Determinar cuáles son los factores asociados al vasoespasmo clínico, puede ser una clave importante para guiar el tratamiento preventivo (Fandiño, 1998). La escanografía de perfusión ha demostrado ser una buena alternativa para evaluar el flujo sanguíneo cerebral. Además, es un método de amplia disponibilidad y menor complejidad que otros, como la resonancia magnética. La escanografía de perfusión contrastada con xenón ayuda a distinguir entre la isquemia reversible y el infarto irreversible. El límite considerado de vasoespasmo por este método es de 20 centímetros cúbicos (cm^3) de sangre por cada 100 gramos de tejido. Las desventajas de este estudio son: radiación del cráneo, alteraciones en el estado mental y efectos secundarios del xenón en la perfusión cerebral.

Una vez hecho el diagnóstico el siguiente paso es definir la conducta, lo cual debe ser hecho por un neurocirujano. Se puede proceder a angiografía diagnóstica (y a veces terapéutica, si hay disponibilidad de terapia endovascular y la anatomía del aneurisma es propicia para este tratamiento), a la cirugía de emergencia (en caso de

hidrocefalia aguda o hematoma intraparenquimatoso) o a la observación en cuidado intensivo (Paulson, 1983).

En urgencias el tratamiento depende de las condiciones clínicas del paciente y debe seguir los mismos criterios de reanimación establecidos para todo paciente crítico. En principio es fundamental definir el estado de conciencia pues, si se trata de un paciente cuya escala de Hunt y Hess sea menor de IV ò escala de Glasgow (GCS) es menor de 8, la prioridad es la protección de la vía aérea. En los pacientes severamente deteriorados el vasoespasmo suele ser el factor desencadenante del deterioro. Si bien es cierto que un porcentaje alto de pacientes desarrolla vasoespasmo entre el tercero y el noveno día post-hemorragia, la mayoría de los pacientes a su ingreso presentan un grado variable de vasoespasmo cuya manifestación clínica es igualmente variable (Paulson, 1983).

Debido a que concomitantemente estos pacientes tienen hipovolemia, como consecuencia del síndrome de cerebro perdedor de sal, el compromiso del flujo sanguíneo cerebral es severo. Si a esto se suma la hipertensión endocraneana por el edema y el sangrado, se habrán conjugado todos los factores que llevan a isquemia y necrosis del tejido nervioso con el deterioro de las funciones neurológicas (Castañuela, 2001).

Por esta razón la reanimación con líquidos del paciente con HSA debe ser agresiva, tratando de recuperar el volumen intravascular. Para ello el líquido de elección es la solución salina isotónica al 0,9%. La mejoría de la taquicardia es un indicador adecuado de la reanimación. Si bien es cierto que desde hace muchos años se ha propuesto el uso de la terapia hipervolémica “triple H” (Hipertensión– Hemodilución– Hipervolemia) para el manejo del vasoespasmo post HSA, esta terapéutica debe ser usada con cuidado en pacientes con aneurisma no clipado, por el riesgo de resangrado agudo como consecuencia de la hipertensión. También es

necesario tener en cuenta que puede producirse edema pulmonar como consecuencia de la hipervolemia. Así que, en urgencias, se prefiere la reanimación normovolémica para mantener una presión arterial media (PAM) jamás inferior a 70 mmHg. Las metas de hipertensión aceptadas son: presión arterial sistólica hasta de 170 mmHg con aneurisma no clipado y hasta 200 mmHg con aneurisma clipado, es decir una (PAM) en valores cercanos a 100 o 110 mm Hg (Kleinpeter, 2003).

La extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo produce dolor intenso que conlleva posteriormente a hipertensión secundaria. Esto se produce por irritación meníngea, similar es la rigidez de nuca; debido a que las meninges están inervadas por V par craneal y ramos dorsales de C2 y C3. Secundariamente, dependiendo de lo masivo del sangrado se produce hipertensión endocraneal brusca y es por eso que el paciente pierde la conciencia (Greenberg, 2006).

Así que una adecuada analgesia debe ser indicado como prescripción en el tratamiento. Para ello los analgésicos intravenosos del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están indicados, pues los opiáceos y sus derivados pueden producir alteración del sensorio que simula deterioro neurológico (Fandiño, 1998); sin embargo, hay que tener precaución con el uso de AINES debido a que pueden producir un 12 a 17% de riesgo de resangrado (Greenberg, 2006).

Los calcioantagonistas como la Nimodipina producen hipotensión y por tanto se debe iniciar su goteo a una dosis más baja (0,5 mg/kg/hora), que se aumenta progresivamente de acuerdo con la tolerancia, hasta llegar a una dosis de 2 mg/kg/h. El uso de calcioantagonistas intravenosos en estos pacientes ayuda a controlar la hipertensión hasta los límites previamente descritos (170 mmHg de sistólica en el paciente con aneurisma no clipado y 200 mmHg con aneurisma clipado) (Feigin, 1998); sin embargo diversos estudios han demostrado que el uso de Nimodipina tanto vía oral como vía endovenosa no presenta diferencia significativa. En Estados

Unidos actualmente se utiliza la vía oral destacando que presenta como ventaja la omisión del riesgo de hipotensión (Greenberg, 2006).

Si a pesar del adecuado tratamiento el paciente persiste severamente hipertenso, la medicación de elección es el Labetalol VEV a dosis de 2 mg/min y un máximo de 300 mg/día. Jamás se debe intentar disminuir la presión arterial en más de 20% de la basal (Johnston, 2000). La hipertensión tiende a controlarse espontáneamente en las siguientes 24 horas, por lo que el manejo debe ser muy cauteloso para evitar episodios de hipotensión, que son más riesgosos que la misma hipertensión.

En lo que respecta al uso de anticonvulsivantes profilácticos, el tópico es controversial (Deuschman, 1985, Carrero, 2005). Sin embargo, debido a que la presentación de una crisis convulsiva en pacientes con HSA puede ser muy crítica es preferible considerarlos en la terapia inicial. La Fenitoína es el agente más utilizado; dosis de carga 17 mg/kg/dosis y luego 100 mg TID. El Fenobarbital puede ser de ayuda como anticonvulsivante y para la sedación. Se recomienda que la terapia con anticonvulsivantes debe continuarse a largo plazo sólo para los casos que presentaron crisis convulsivas o en aquellos pacientes que tienen factores de riesgo como convulsiones previas, hematoma, infarto cerebral o aneurisma de arteria de cerebral media (Bendok, 1998).

En vista de la revisión bibliográfica realizada se planteo el desarrollo de la investigación clínica, observacional, prospectiva, descriptiva y comparativa que se presentan a continuación.

1.2 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.2.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio versus el uso de la Nimodipina como terapéutica medica para la prevención del vasoespasma clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, entre el periodo Enero 2006 - Mayo 2008.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar grupo etario, sexo y antecedentes personales como potenciales factores de riesgo para la aparición de vasoespasma clínico en los pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática atendidos en el hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, entre el periodo de Enero 2006 - Mayo 2008.
2. Contrastar los grados de las escalas de Fisher y Hunt y Hess como factores de riesgo para la aparición de vasoespasma clínico en los pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, atendidos en el hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, entre el periodo de Enero 2006 - Mayo 2008.
3. Demostrar que la ventana terapéutica de la HSA no traumática es de significativa importancia para evitar el advenimiento de vasoespasma clínico

en los pacientes atendidos en el hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, entre el periodo de Enero 2006 - Mayo 2008.

4. Correlacionar la efectividad del uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio versus el uso de la Nimodipina para la prevención del vasoespasmo clínico en los pacientes que sufrieron de HSA no traumática según los grupos estudiados que fueron atendidos en el área de emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona Anzoátegui periodo Enero 2006 - Mayo 2008.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es el ictus que cualitativamente presenta una mayor morbimortalidad. Es uno de los tipos de hemorragia intracraneal que se localiza en el espacio subaracnoideo. Representa entre el 4% y el 7% de todos los ictus cerebrales (aproximadamente el 75 % de los ictus son isquémicos y el 25% hemorrágicos) y, a pesar de la considerable evolución de los procedimientos diagnósticos y las técnicas quirúrgicas, endovasculares y anestésicas, sigue caracterizándose por su elevada morbimortalidad: el 45% de los pacientes fallece en los primeros 30 días y en el 50% de los supervivientes queda algún tipo de secuela irreversible. (Ingall, 1993)

Las recomendaciones referidas a las medidas diagnósticas se basan en la experiencia acumulada de la práctica clínica o estudios a nivel mundial, debido a la ausencia de ensayos clínicos que validen cada una de las exploraciones complementarias analizadas.

Este trabajo se centralizó en estudiar el progreso de los pacientes con HSA no traumática, después de aplicado el tratamiento con Estatinas mas Sulfato de

Magnesio como neuroprotectores cerebrales para la prevención del vasoespasma clínico. De esta manera observamos si la utilidad de esta alternativa terapéutica, basándonos en la medicina por evidencia, es eficaz.; considerando siempre al paciente de forma individual, pues existen situaciones clínicas específicas que requieren medidas terapéuticas diferentes a las propuestas en el presente trabajo.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 CAUSAS PRINCIPALES PARA LAS DEFICIENCIAS NEUROLÓGICAS

Existen tres causas principales para las deficiencias neurológicas tardías en pacientes con HSA las cuales son: resangrado, hidrocefalia, vasoespasmos.

2.1.1 RESANGRADO

La frecuencia de un resangrado o desgarro nuevo durante el primer mes después de una HSA es de casi 30%, con un pico más grande a los siete días. Su mortalidad es de 60% y su pronóstico es sombrío. El deterioro agudo en un paciente con una HSA y un aneurisma intracraneal debe atribuirse en primer lugar a esta complicación. Los pacientes que sufren un resangrado en un aneurisma que anteriormente sangró, generalmente sufren un cuadro de pérdida de conciencia (Hijdra, 1984). Es una importante complicación con una alta morbimortalidad y con un pronóstico malo, falleciendo un 50% de los que resangran. El porcentaje de resangrado es variable dependiendo de los días transcurridos desde la HSA inicial. Así Kassel y cols en el Estudio Cooperativo sobre 2.265 aneurismas publicaron que ocurría en un 5,7% (0-3 días), 9,4% (4-6° días); 12,7% (7-10 días) 13,9% (11-14) y 21,5% entre el día 15 y 32 tras la HSA (Torner, 1981). El tratamiento inmediato elimina este riesgo.

Para el tratamiento del resangrado, durante muchos años se especuló sobre la actividad antifibrinolítica del líquido cefalorraquídeo (LCR) y es por esta razón por la que el tratamiento antifibrinolítico ha sido ampliamente utilizado. Fue empleado al final de los 60 y tras muchos años todavía sigue siendo controversial (Adams, 1987;

Weir, 1987). El tratamiento se basa en la hipótesis de que la lisis del coágulo aneurismático puede ser inhibida por la medicación antifibrinolítica (ácido aminocaproico) y esto haría disminuir esta importante complicación. En estudios clínicos se demostró que el tratamiento antifibrinolítico en sí era efectivo (Vermeulen, 1984). Así en un estudio doble ciego se comprobó que el ácido tranexámico (Ciclokapron) disminuía el resangrado en más de un 60% de los pacientes, pero que su efecto beneficioso era contraproducente por un incremento en la incidencia de isquemia cerebral. Por tanto, el estudio concluyó que el tratamiento antifibrinolítico no mejoró la incidencia de complicaciones de la HSA (Koos, 2000).

En los últimos años y debido a la mejora en la técnica quirúrgica y anestésica, el tiempo quirúrgico, es decir el momento de la intervención sobre el aneurisma que ha producido una HSA, ha ocupado distintos estudios en el intento de disminuir esta complicación. Para evitar el resangrado y paralelamente el riesgo de vasoespasmos, el practicar la intervención quirúrgica lo antes posible al paciente (cirugía precoz es la considerada en las primeras 72 horas tras la HSA) ha sido la pauta de actuación de distintos grupos quirúrgicos en todo el mundo (Koos, 2000). Esto es más aplicado con la embolización, por que con el edema cerebral, la intervención quirúrgica en los primeros 3 días también tiene un amplio riesgo de sangrado intraoperatorio y otras complicaciones por el edema cerebral que se genera (Greenberg, 2006).

2.1.2 HIDROCEFALIA

El incremento del tamaño ventricular es también una complicación conocida tras una HSA. Se puede describir la existencia de una hidrocefalia aguda en los primeros días tras la hemorragia por la gran cantidad de sangre en las cisternas o bien en los ventrículos, por lo que la circulación del LCR se bloquea dentro del propio sistema ventricular o bien a nivel de las trabéculas de Paccioni. Por tanto la existencia

de una hidrocefalia generalmente comunicante a los días de la HSA ocurre en un 20% de los pacientes (Van Gijn, 1985; Hijdra, 1987). La hidrocefalia aguda origina estupor y coma. La hidrocefalia subaguda suele formarse en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental (abulia) progresiva con incontinencia. Para diferenciar a la hidrocefalia del vasoespasmo se utilizan la TAC, el DTC, la angiografía convencional o por rayos X. La hidrocefalia puede resolverse espontáneamente o por medio de un drenaje ventricular temporal. Algunos pacientes exhiben un cuadro de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la HSA, que clínicamente se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia y lentitud mental. Otros signos sutiles son: falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.

En pacientes con sangre intraventricular, la hidrocefalia puede ser no comunicante ya que el coágulo puede bloquear el acueducto o la salida del IV ventrículo. Por tanto los factores que predisponen una hidrocefalia aguda son la cantidad de sangre cisternal y la presencia de sangre en el ventrículo. También los aneurismas del territorio vertebrobasilar tienen una mayor incidencia, según un estudio cooperativo de 3.521 pacientes, de presentar una hidrocefalia (Graff-Redfordm 1989). El tratamiento de la considerada hidrocefalia aguda sería la punción lumbar y el drenaje externo, que tiene los problemas de resangrado e infección con el paso de los días. Si persiste a los días el cuadro clínico y la dilatación del sistema ventricular en las TAC evolutivas, la colocación de un sistema derivativo interno es la respuesta.

La hidrocefalia aguda (temprana) esta frecuentemente asociada a la presencia de sangre en el interior de los ventrículos o en el espacio subaracnoideo, de la misma forma que el vasoespasmo para este ultimo espacio. Esta situación se considera por lo general de mal pronóstico, pues tiende a profundizar el estado neurológico del paciente con todas las consecuencias negativas que esto implica. Tal complicación se

ocurre con una frecuencia de 15-27% de los pacientes en las primeras 24 horas, valor que se eleva a 34% durante la primera semana del episodio hemorrágico. En el caso de aquellas de presentación subaguda (tardía) o tardía ocurren en el 15-20 % de los pacientes, y de estas son evidente clínicamente solo el 1-10 % y de estos requieren la derivación entre un 5-10 %. Por lo general el curso de esta variante es más benigno (Cardentey Pereda, 2002).

2.1.3 VASOESPASMO

El vasoespasmio cerebral es una condición que cursa con reducción del calibre de la luz de una arteria en el espacio subaracnoideo cerebral, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a las áreas perfundidas por el vaso comprometido (Treggiari 2003), (figura 1, ver anexos). Es una complicación frecuente en los pacientes que presentan una HSA. El vasoespasmio arterial es una respuesta fisiológica por parte de la pared arterial del polígono de Willis a la presencia de sangre en las cisternas basales; pero a pesar de que el espasmo es una respuesta común, la isquemia cerebral no lo es. Esta complicación, la isquemia cerebral, aparece con relativo retraso tras la HSA, entre 4 y 14 días. El porcentaje de pacientes que la presentan es variable, pero entre un 10-15% de los pacientes que fallecen lo hacen por esta complicación.

Se observa fundamentalmente después de HSA aneurismática, pero también se ha relacionado con trauma craneoencefálico y cirugía del área hipotalámico-hipofisiaria. Se aceptan actualmente dos clasificaciones para vasoespasmio: angiográfico y sintomático.

Vasoespasma Angiográfico:

Desde 1951 Ecker y Riemen Schneider describen el vasoespasma angiográfico como adelgazamiento de la columna de medio de contraste en las arterias cerebrales mayores (Rinkel, 2005). La clasificación angiográfica determina el porcentaje de reducción del diámetro del vaso, comparado con el observado en la angiografía inicial. Se denomina vasoespasma grave a un estrechamiento mayor de 75%; moderado de 50% a 75% y leve de 25% a 50% (Treggiari, 2003; Hoh 2002).

El vasoespasma angiográfico usualmente se inicia del día 3 al día 5 de la HSA, se observa la mayor estrechez de la luz arterial desde el día 5 al día 7, y se prolonga en promedio hasta el día 14; se resuelve en el curso de 2 a 4 semanas. Es observado en 30 -70% de las arteriografías realizadas en el día 7 después de la HSA (Harrod, 2005). Es de notar que, al menos, buena parte del estrechamiento vascular sucede en vasos de pequeño calibre, que no son visibles con angiografía cerebral convencional y que pueden causar parte del compromiso neurológico del paciente (Noro, 2003).

Vasoespasma Sintomático:

Se refiere al síndrome originado por el compromiso isquémico de una región cerebral, por estrechamiento de uno o varios vasos cerebrales, que origina la aparición de signos de focalización (Rinkel, 2005; Smith 2000), (Figura 2). Ha sido asociado con pronóstico neurológico muy pobre en supervivientes de HSA. Dada la alta frecuencia de esta patología en HSA y la baja tasa de respuesta clínica a las terapias conocidas en la actualidad, el énfasis del tratamiento está no sólo en el diagnóstico temprano sino en la instauración de una terapia profiláctica como parte

del manejo, que intente reducir el número de pacientes que desarrollen esta complicación.

Fisiopatología Del Vasoespasmo

Este aspecto de la patología no está claramente entendida. El estrechamiento de la luz del vaso puede causar aumento de la resistencia vascular y con ello disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a niveles críticos que pueden causar isquemia y lesión cerebral. Es ampliamente aceptado que los componentes sanguíneos extravasados por la HSA contribuyen al vasoespasmo, dado que existe una relación clara entre el tiempo de ruptura eritrocitaria y la desaparición del coágulo en el espacio subaracnoideo, con el inicio y la finalización del vasoespasmo.

Los componentes sanguíneos liberados en el espacio subaracnoideo liberan productos metabólicos primarios o secundarios responsables del vasoespasmo clínico. Se ha observado que existe un desequilibrio entre la real reducción del FSC y la tasa de utilización de glucosa; un estudio experimental encontró una exagerada tendencia a la anaerobiosis, con reducción en la tasa de extracción de oxígeno, lo que puede contribuir al desarrollo de isquemia encefálica (Muizeelar, 1999).

Citaremos algunas de las teorías más aceptadas para explicar el origen del vasoespasmo después de HSA aneurismática.

Contracción arterial prolongada:

Según esta teoría, el vasoespasmo resulta de una contracción prolongada del músculo liso, vascular, arterial, causado por la presencia de oxihemoglobina en el espacio subaracnoideo; ésta tendría efectos directos sobre la vasculatura y facilitaría la formación de radicales libres vasoconstrictores a partir de ella (Rinkel, 2005). Con

el fin de avanzar en la explicación del fenómeno, es interesante citar los trabajos de investigación efectuados en la Universidad de Tokyo (Asano T y cols. 1980).

Postulan que luego de producida la HSA, los coágulos sanguíneos presentes en el espacio subaracnoideo, se lisan liberando oxihemoglobina. A medida que se libera la oxihemoglobina, ésta se autooxida a metahemoglobina. Está comprobado que esta reacción va acompañada de liberación de formas activadas de oxígeno, como el anión súper óxido (O_2^-) (Misra, A.P, 1972), el cual por reacción de desmutación produce peróxido de hidrógeno. A su vez, estos dos últimos juntos, liberan otras formas de oxígeno activado como el oxígeno molecular en estado solitario ($1 O_2$) y el radical hidroxilo ($OH \cdot$). Todas estas formas de oxígeno activado actuarían sobre las membranas celulares circundantes en el espacio subaracnoideo, constituidas en gran parte por ácidos grasos insaturados, los cuales se transformarían en radicales libres como:

- 15 hidroperóxido del ácido araquidónico
- hidroperóxido del ácido linoleico
- 15 hidroperóxido del ácido eicosatetraenoico

Determinando así, la denominada Peroxidación Lipídica. Importante es precisar que estas reacciones son catalizadas por los núcleos Hem, con iones Ferrosos presentes también como productos de degradación de la oxihemoglobina. Cabe hacer la especial mención del ion Ferroso (Fe^{++}), el cual actuaría tanto catalizando directamente las reacciones de radicales libres como la peroxidación lipídica de las membranas celulares circundantes a las hematocisternas; como también, inactivando o consumiendo al Oxido Nítrico (NO), descrito en los trabajos de investigación que se mencionan más adelante, como el factor relajante derivado del endotelio, pro-vasodilatador. Por otra parte, los ácidos grasos libres provenientes de la lisis de las membranas celulares darían origen a endoperóxidos lipídicos, por una vía enzimática

como lo es la activación de la fosfolipasa A2. De estas cascadas enzimáticas la más citada y conocida es la del ácido araquidónico. Se describen tres vías enzimáticas de degradación de este ácido:

La vía de la 5 lipooxigenasa, cuyos productos finales son los leucotrienos, de los cuales los leucotrienos C4 y D4 se les conoce un efecto vasoconstrictor tanto *in-vivo* como *in-vitro* sobre las arterias cerebrales (Kiwak K, 1985).

La vía de la 15 lipooxigenasa, con producción de hidroperóxidos del ácido eicosatetraenoico (Boulanger C, 1990, Barker II, 1996). En conjunto con los peróxidos lipídicos mencionados anteriormente tienen actividad vasoconstrictora. Se menciona además que el 15 HP del ácido araquidónico y el 15 HP del ácido eicosatetraenoico inhiben la síntesis de prostaciclina desde los endoperóxidos prostaglandínicos.

La vía de la ciclooxigenasa, con producción de los endoperóxidos prostaglandínicos PG G2 y PG H2. Este último, según la vía enzimática que siga, daría origen al tromboxano A2, por acción de la tromboxano A2 sintetasa, agente que es potente vasoconstrictor y proagregante plaquetario (Ellis E.F, 1977).

Se ha comunicado que las citoquinas inflamatorias, como la Interleukina 1, la Interleukina 6 y la Interleukina 8, son inducidas en el LCR al comienzo de la etapa aguda de la HSA (Mathiesen T, 1993, Kikuchi T, 1995). Según un trabajo experimental de K. Osuka y cols. 1977, utilizando el clásico modelo experimental de vasoespasmo en perros con doble hemorragia, demostraron que éstas citoquinas podrían ser responsables de la expresión de la ciclooxigenasa 2 (COX2) en la arteria basilar del perro, desde la etapa aguda de la HSA. La COX2 activa la cascada de la COX, determinando la producción de todos los prostanoideos, como PGE2, prostaciclina, y Tromboxano A2 entre otros (Osaka K, 1977, FU J.Y., 1990). El

bloqueo de la acción de la COX2 se ha comunicado recientemente (Haley, 1994, Masferrer, 1994), y puede representar una novedosa vía de mantener la circulación cerebral dentro de parámetros normales, luego de producida la HSA.

Vollrath y cols, investigaron los mecanismos mediante los cuales la oxihemoglobina produce vasoespasmo; comprobaron un aumento de la concentración de Calcio intracelular al ser expuestas a oxihemoglobina. Por lo tanto, postulan que los endoperóxidos prostaglandínicos tromboxano A2 y neurotransmisores (como la Adrenalina, Serotonina y Glutamato) actuarían sobre receptores del músculo liso, conexos a la acción de la Proteína G ligada al guanosintrifosfato (GTP), activando así la fosfolipasa C. Esta enzima actuaría sobre el fosfolípido fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), degradándolo a diacilglicerol (DAG) e inositoltrifosfato (IP3). El IP3 removería al Calcio desde el sistema retículoendoplásmico, y como consecuencia, se activaría la miosina kinasa de cadena liviana, dependiente de calmodulina, llevando a la interacción entre la actina y las cadenas de miosina fosforiladas (Voldby, 1985).

Por otra parte el DAG activaría la proteinkinasa C, enzima que en trabajos experimentales se ha demostrado que es responsable de la mantención tónica de la constricción del músculo liso, inducida por el aumento de la concentración de Calcio mioplásmico, anteriormente descrita. El vasoespasmo se mantendría por la acción de la proteinkinasa C que se translocaría a la membrana desde el citosol (Minami, N, 1982; Neil-Dwyer G, 1987).

Por último, el aumento sostenido de la concentración de Calcio mioplásmico también pondría en marcha la activación de otras enzimas, como la fosfolipasa A2, que degradaría fosfolípidos de membrana como la fosfatidilcolina, la fosfatidiletanolamina y el fosfatidilinositol, liberando una mayor cantidad de ácidos grasos a nivel intracelular y creando nuevos ciclos derivados de éstos. Además se

activarían enzimas como las proteasas y las endonucleasas, configurando en su totalidad un escenario bioquímico que determinaría por una parte, una reacción relativamente inmediata de constricción tónica del músculo liso, y por otra parte, una reacción más tardía de mionecrosis.

Es evidente el caudal de trabajos experimentales que demuestran alteraciones en la regulación de la concentración del Calcio intracelular. Se observa un aumento patológico y sostenido del calcio intracelular, que puede deberse a:

La remoción de Calcio desde sus depósitos intracelulares, en el músculo liso arterial, o la entrada desde el espacio extracelular, ya sea por canales de Calcio voltaje dependientes o por canales operados por receptores específicos. Por otra parte, queda demostrado que si ésta constricción tónica del músculo liso es sostenida y prolongada, tiene como consecuencia alteraciones estructurales de la capa media, como la mionecrosis.

Sin embargo, el daño ultraestructural a nivel de las arterias de la base es más extenso y compromete no sólo la capa media, configurada por la musculatura lisa, sino que además se afectan la membrana elástica interna, el subendotelio y la íntima. ¿Cómo se podría explicar este daño más extenso?

L.Horsky, R. Pluta y cols (Horsky LL, 1998) enfatizan que la oxihemoglobina, que tiene un núcleo hem con ion ferroso (Fe^{++}), es espasmogénica, mientras que la metahemoglobina oxidada que tiene un núcleo hem con ion férrico (Fe^{+++}), no lo es (Fuji S, 1988; Macdonald RL, 1991). Se postula que la oxihemoglobina produce injuria en la pared arterial mediante 2 mecanismos. Estos son, primero, interferencia con la acción vasodilatadora normal del NO (Pirisino R, 1988; Pluta, 1997; Valone, 1988) y, segundo, daño por radicales libres inducido por el Fe^{++} (Harada T, 1992) y peroxidación lipídica (Sano, K 1983).

La oxihemoglobina podría inducir vasoespasmo uniéndose al NO, en el llamado "efecto depresor" (Ignarro LJ, 1990; Valone FH, 1988). La hemoglobina tiene una fuerte afinidad por el NO, ligándose a éste 1500 veces más rápido que al O₂ (Gorman F.F, 1977). Debido a que el NO se liga o une a un núcleo hem-Fe⁺⁺ en la guanil-ciclasa, para ejercer su posterior acción vasodilatadora (Sonobe M, 1978), el exceso de cantidad del Fe⁺⁺ extracelular, ya sea libre o unido a un núcleo hem en el espacio perivascular, puede ejercer un potente "efecto depresor", limitando la disponibilidad del NO. Además, la oxihemoglobina también podría inducir vasoespasmo limitando localmente la disponibilidad de NO al destruir terminaciones neuronales nitroxidérgicas en la adventicia.

Por otra parte, el Fe⁺⁺ cataliza reacciones productoras de radicales libres y de peroxidación lipídica mediante la reacción de Fenton y otras reacciones relacionadas (Asano T, 1990).

Los radicales libres pueden dañar el músculo liso arterial, las células endoteliales, y las terminaciones nerviosas perivasculares, siendo cada capa de la pared arterial un activo participante en la respuesta, vasoreguladora normal (Asano T, 1990).

2.2 CAMBIOS ESTRUCTURALES EN LA PARED ARTERIAL:

La contracción prolongada de la musculatura lisa de las arterias origina cambios morfológicos secundarios que típicamente consisten en hiperplasia de la íntima o fibrosis subendotelial, con arrugas en la membrana elástica interna y proliferación del tejido conectivo arterial (Springdorf, 2005; Moppet, 2004). En la luz, los glóbulos blancos y plaquetas se agregan y colaboran con el engrosamiento de la pared vascular. Los cambios estructurales resultantes de la hiperplasia arterial,

agregación plaquetaria y edema llevan a incrementar la resistencia cerebrovascular y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral (Rinkel, 2005).

La relación que puedan tener principios derivados de la agregación plaquetaria en la ulterior alteración estructural del subendotelio ha sido descrita por diversos trabajos experimentales, entre los que destacan los de Iwasa, Smith y Yamamoto de la Universidad de Mississippi (Iwaza K, 1993).

Estos autores postulan que los factores de crecimiento plaquetario (aa y bb), así como el factor de crecimiento transformador Beta 1, derivados de la agregación plaquetaria, actuarían en conjunto sinérgico con los miofibroblastos, células probablemente derivadas del mesénquima de la pared arterial, para permitir la compactación del colágeno subendotelial, lo que finalmente determinaría un engrosamiento de esta capa y secundariamente un estrechamiento luminal.

2.3 NEUROPEPTIDOS VASOACTIVOS:

Se sugiere que la constricción arterial puede ser inducida por mecanismos de denervación e hipersensibilidad. En pacientes con HSA se ha descrito disminución de catecolaminas y de otras sustancias, como neuropéptidos vasoactivos, en las terminales nerviosas perivasculares, con hipersensibilidad a las mismas (Claassen, 2001; Dumont, 2003).

Las teorías que involucran a factores neurohormonales como causales de vasoespasmo arterial, se apoyan en la existencia de inervación para el árbol arterial cerebral de sistemas neuronales del nervio trigémino, que reciben señales producidas por la sangre liberada en el espacio subaracnoideo; estas señales aferentes son llevadas a núcleos catecolaminérgicos en el tallo, luego, a través de conexiones ascendentes se llevan señales al hipotálamo (principalmente, a la eminencia media) y,

finalmente, esta estructura media en las respuestas que alteran el equilibrio neurohormonal y afectan el tono vascular activando los cambios vasoconstrictores observados en el vasoespasmó por HSA (Rinkel, 2005; Fisher, 1980).

Estudios experimentales en ratas encontraron que lesiones específicas en segmentos esenciales de la vía neural descrita, evitaban en todos los casos la aparición de vasoespasmó después de HSA (Fisher, 1980).

Algunos de los neuropéptidos estudiados como mediadores del vasoespasmó son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), el neuropéptido Y y la sustancia P. Todas estas neurohormonas se encuentran almacenadas en las terminales nerviosas simpáticas perivasculares y pueden jugar un papel importante en la homeostasis del FSC, así como en el origen fisiopatológico del vasoespasmó cerebral (Lisakowski, 2001).

Un estudio experimental evaluó la posible participación del neuropéptido Y en este aspecto. Se demostró en un modelo de estudio *in vitro* que es un poderoso vasoconstrictor arterial, que este efecto se prolonga en el tiempo, no depende de la función endotelial y es inhibido completamente con la administración de Nifedipina, por lo que podría estar implicado en la patogénesis de la vasoconstricción retardada característica del vasoespasmó. Este mismo estudio también evaluó el papel del PRGC aplicado a arterias cerebrales *in vitro*; se observó que ejerce un poderoso efecto vasodilatador, de duración prolongada, mediado directamente por dilatación del músculo vascular liso. Estos efectos no se ven alterados por la presencia de oxihemoglobina, que sí interfiere con el efecto vasodilatador del NO y la prostaciclina (Rinkel, 2005), lo cual demostró que su aplicación local funcionó al impedir la vasoconstricción retardada después de HSA (Lisakowski, 2001).

2.4 RESPUESTA INFLAMATORIA

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

Inflamación neurogénica: La producción antidrómica de sustancia P y del péptido relacionado con el gen de calcitonina han sido demostrados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con HSA, a partir de su liberación en las terminales nerviosas del nervio trigémino. La producción de sustancia P, péptido relacionado con el gen de Calcitonina, Histamina, 5- hidroxitriptamina, Endotelina 1 y Bradicinina después de una HSA han sido propuestas como mediadores de disfunción de la barrera hematoencefálica, lo cual aumentaría la permeabilidad vascular y permitiría la entrada de múltiples sustancias al intersticio donde pueden ejercer efectos nocivos directos o indirectos al liberar moléculas de adhesión celular, proinflamatorias y vasoconstrictores sistémicos (Rinkel, 2005; Lisakowski 2001).

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

Es frecuente encontrar descrito, dentro de las alteraciones anatomopatológicas de la pared arterial con vasoespasmo, la presencia de fenómenos inflamatorios con células propias de este proceso (Paoletti P, 1988). Por este motivo recientes trabajos tanto clínicos como experimentales mencionan al factor de activación plaquetaria (PAF), como un potente mediador involucrado en la inflamación (Mc Manus, 1986), fenómeno que jugaría un rol importante en el desarrollo de este estrechamiento luminal, manifestado como vasoespasmo.

El PAF es producido por una variedad de células, destacando los neutrófilos, plaquetas y células endoteliales, y a la vez tiene un amplio espectro de actividad biológica que estimula las plaquetas (Marcus A.J, 1981) neutrófilos (Nishizawa, S, 1992), aumenta la permeabilidad capilar (Humphrey D.M, 1984), contrae el músculo liso (Findlay S.R, 1981), e induce hipotensión (involucrado en el shock endotóxico) (Blank M.L, 1979). A nivel plaquetario promueve su agregación y estimula la secreción del factor de crecimiento plaquetario. Su concentración es regulada por la PAF acetil hidrolasa.

Los neutrófilos activados pueden dañar las células endoteliales y promover, como consecuencia, la formación de trombos en la interfase entre la sangre y la pared arterial (Mantovani A, 1992). Por otra parte, se ha encontrado un aumento de los niveles de algunas citoquinas, como la Interleukina 6, en el LCR luego de una HSA (Mathiesen T, 1993). En relación a éste hallazgo, se ha determinado que las citoquinas, como el Factor de necrosis tumoral-alfa, la Interleukina 1 beta y la Interleukina 6, y el PAF aumentan sus niveles en un efecto feed-back positivo (Pickard, 1989).

Un trabajo clínico publicado por Hirashima y cols, demostró que la concentración de PAF en el LCR de pacientes con HSA que sufrieron infarto cerebral por vasoespasmo fue más alta que en el grupo de pacientes que no tuvieron infarto. Por otra parte, la actividad de acetil hidrolasa fue menor en el grupo de pacientes con infarto cerebral que en el grupo que no lo presentó. Los autores sugieren que el PAF puede jugar un rol importante en la génesis del vasoespasmo cerebral (Hirashima Y, 1994).

Si examinamos la fisiología y fisiopatología de la membrana intimal, existen varios factores derivados de las células endoteliales que juegan un rol importante en la regulación del tono vascular. Una revisión de Frank Faraci de la Universidad de

Iowa (Faraci F.M, 1993), determinó la importancia de estos factores, mencionando al factor relajante derivado del endotelio (EDRF), que ha sido identificado como el NO. En respuesta a una serie de agonistas que actúan sobre receptores del endotelio (acetil colina, ADP, Sustancia P , 5 HT, Calcio intracelular, Calmodulina, NADP-H) se activa la oxido nitroso sintetasa que actúa sobre el sustrato L-arginina para producir NO; éste difunde al espacio extracelular hacia el músculo liso vascular, donde estimula la guanil ciclasa del músculo liso, al unirse al núcleo hem de ésta enzima, la cual cataliza la producción de GMP cíclico desde el Guanosintrifosfato(GTP), y el GMP cíclico produce relajación del músculo liso vascular y así vasodilatación.

El NO durante la HSA es rápidamente oxidado por radicales libres del O₂ (esencialmente O₂⁻), producidos durante la autooxidación de oxihemoglobina a metahemoglobina.

En el endotelio además se producen potentes péptidos vasoconstrictores de larga duración, las endotelinas 1,2 y 3 (Faraci F.M, 1993), siendo la más estudiada la gran endotelina o ET-1, la cual produce constricción del músculo liso arterial que es dependiente del Calcio extracelular. El endotelio sintetiza endotelina en su forma de pre-pro ET-1 en respuesta a una serie de agonistas estimulantes incluidas la serotonina y la hemoglobina, La pre-pro ET-1 es convertida en gran ET-1 por una endopeptidasa y es secretada desde el endotelio para ser convertida mediante una enzima convertidora a ET-1 en el espacio extracelular. El NO normalmente ejerce un efecto inhibitorio sobre la síntesis de ET-1 (Boulanger C, 1990; Faraci FM, 1992).

Se han encontrado en estudios clínicos niveles elevados de mediadores inflamatorios como IL-1 beta, factor de necrosis tumoral e IL-6 en LCR asociados con pobre pronóstico neurológico (Le Roux, 1998). Existe evidencia de que estos factores pueden desarrollar vasoespasmo en modelos animales, sin que se pueda demostrar aún lo mismo en humanos.

A la luz de lo expuesto hasta ahora, y como una forma de ordenar los conceptos, podemos decir que todos estos factores se han asociado con el desarrollo de lesiones inflamatorias de la vasculatura cerebral e incluyen:

- La oxihemoglobina de los eritrocitos lisados.
- Productos de la activación de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa.
- Endotelina 1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y citocinas proinflamatorias.
- Acción protrombótica y proinflamatoria del complemento y la trombina en el endotelio.
- Interacción de granulocitos y macrófagos perivasculares e intramurales con las moléculas de adhesión.

Es posible que en un mismo paciente se encuentren todos estos mecanismos conjugados en mayor o menor medida para originar el vasoespasmo (Vora, 1999; De Gans, 2002).

2.5 PREDICCIÓN DEL VASOESPASMO

Infortunadamente, la predicción del desarrollo de vasoespasmo después de la HSA es imprecisa por los medios disponibles actualmente. Los parámetros que se han postulado como factores de predicción de vasoespasmo después de HSA serán discutidos brevemente a continuación.

2.5.1 VOLUMEN DE SANGRE Y PRESENCIA DE HSA:

La mayoría de los autores consideran que la cantidad de sangre ubicada en el espacio subaracnoideo en la tomografía cerebral inicial de pacientes con HSA, es el

factor de predicción más poderoso del desarrollo de vasoespasmo (Doersch, 2002; Rosenwasser, 1999).

Fisher definió como factor de predicción de riesgo mayor a la presencia de coágulos de sangre de más de 5 por 3 mm en el espacio subaracnoideo medidos en la TAC (Fisher III); en un estudio publicado por su grupo, se describió que estos pacientes tenían mayores posibilidades de desarrollar vasoespasmo clínico en el territorio arterial correspondiente. En ausencia de sangrado o distribución en forma de capa delgada y difusa, el vasoespasmo sintomático ocurría en 1 de 18 pacientes (Doersch 2002), (ver anexos).

A pesar de las falencias ampliamente discutidas en la clasificación de Fisher como factor de predicción de vasoespasmo, es el parámetro más ampliamente aceptado para clasificar los pacientes con alto riesgo de desarrollar vasoespasmo sintomático; se incluyen en este último grupo a aquellos clasificados como Fisher III.

Además de la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo, el número y la gravedad de los episodios de sangrado han sido correlacionados con la incidencia de vasoespasmo. En experimentos de laboratorio se ha observado que repetidas inyecciones de sangre en el espacio subaracnoideo empeoran el vasoespasmo. Los estudios angiográficos en humanos demuestran que los episodios de resangrado inducen el desarrollo de vasoespasmo más tempranamente que un episodio único (Rinkel, 2005).

Estado clínico: Otro medio que se ha utilizado como factor de predicción de vasoespasmo es el grado clínico de compromiso neurológico del paciente admitido con una HSA, con base en una de las clasificaciones propuestas para medir este aspecto.

En el estudio de Graf y Nebbelink que incluyó 274 pacientes con HSA, se encontró una clara correlación entre la evidencia angiográfica de vasoespasmos y el pobre estado clínico de ingreso. Esto significaría que la frecuencia y la gravedad del vasoespasmos se incrementarían con la gravedad del grado clínico inicial.

Las escalas más comunes para la evaluación del grado clínico y la predicción del pronóstico de pacientes con HSA son: la escala de Hunt y Hess, la escala de Fisher, la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (WFNS), y la escala de resultados clínicos de Glasgow (ver anexos). Estas escalas pueden ser imprecisas dependiendo del momento en que se apliquen durante el evento hemorrágico, lo cual influye para que los resultados de grandes cohortes con cada una de ellas reporten tasas de predicción variables, poco reproducibles y, por consiguiente, no se consideren como buenos factores de predicción de déficit neurológico tardío después de HSA por ruptura aneurismática (ver anexos).

Localización del aneurisma: Un tercer factor potencial que influye en la ocurrencia de vasoespasmos es la localización del aneurisma. La evidencia clínica de una correlación entre la localización del aneurisma roto y la incidencia del vasoespasmos no es concluyente. Algunos reportes han sugerido que la incidencia de vasoespasmos varía con la localización del aneurisma. Por ejemplo, Fisher y colaboradores encontraron una alta incidencia de vasoespasmos después de aneurismas rotos de la arteria cerebral anterior comparada con los de la arteria cerebral media. Graf y Nibbelink encontraron que 50% de los pacientes con aneurisma de la arteria carótida interna, 44,7% de pacientes con aneurisma de la arteria cerebral media y 35,2% de los pacientes con aneurisma de la arteria cerebral anterior presentaban vasoespasmos difusos o localizados. Otros autores han demostrado que la arteria cerebral con tendencia a sufrir mayor vasoespasmos es la cerebral media (Greenberg, 2006).

Estudios han documentado más incidencia de vasoespasmos en aneurismas de la circulación anterior del polígono de Willis, como los de la arteria carótida interna, en relación a los de la arteria cerebral media. Otras publicaciones refieren que las arterias del polígono son la de mayor incidencia de vasoespasmos comparando con arteria cerebral media, pero si las comparan a cada una por separado es la cerebral media la más espasmogénica (Greenberg, 2006).

McGirt y colaboradores encontraron que los pacientes con ruptura de aneurisma de la arteria cerebral posterior tenían 20 veces menos probabilidad de desarrollar vasoespasmos ($P < 0,005$). Otros estudios encontraron que no existe relación alguna entre la localización del aneurisma y la posibilidad de desarrollar vasoespasmos. Al igual que la localización, el tamaño del aneurisma no es concluyente como factor de predicción de vasoespasmos. MacDonald y colaboradores analizaron datos obtenidos de 3.547 pacientes con HSA mediante una prueba de regresión logística multivariada y mono variada para determinar los factores que precedían vasoespasmos sintomáticos. Encontraron una correlación directa con el tamaño del aneurisma (Rinkel, 2005).

2.6 FACTORES DE RIESGO:

2.6.1 FACTORES INTRÍNSECOS DE RIESGO DE LA HSA PARA DESARROLLO DEL VASOESPASMO

Presencia de coágulo de sangre en los primeros 9cm de la arteria cerebral anterior y de la arteria cerebral media.

Mayor grado de la escala de Hunt-Hess: HH I: 22%; HH II: 33%; HH III: 52%; HH IV: 53% Y HH V: 74%.

Pacientes con edad < de 55 años.

Pacientes clasificados como Fisher III.

Pacientes con hipertensión arterial durante el curso del tratamiento de HSA.

Hipovolemia.

(Greenberg, 2006).

2.6.2 ANTECEDENTES PERSONALES COMO POSIBLES FACTORES EXTRÍNSECOS DE RIESGO DE LA HSA PARA DESARROLLO DEL VASOESPASMO

Uso de cocaína: La cocaína y sus metabolitos son potentes vasoconstrictores arteriales cerebrales y causan hipoperfusión crónica cerebral tanto en modelos animales como en humanos. Podría predisponer a la ruptura del aneurisma por su efecto vasoconstrictor y facilitar el desarrollo de vasoespasmo, sin que esto se haya podido demostrar (Rinkel, 2005).

Sexo: Aunque las mujeres tienden a ser más susceptibles a la formación de aneurismas y a su ruptura que los hombres, no hay indicios que demuestren una mayor tendencia de ruptura de aneurismas cerebrales en mujeres que en hombres. Las series más grandes no encuentran relación del sexo con la aparición de vasoespasmo (Rinkel, 2005).

Los investigadores concluyen que los pacientes mayores tienen una menor incidencia de vasoespasmo sintomático que los pacientes jóvenes. Rabb y colaboradores hicieron un análisis estadístico y demostraron una predicción mayor

para desarrollar vasoespasmo en pacientes menores de 35 años. Charpentier y colaboradores demostraron que los pacientes mayores de 50 años tienen una probabilidad menor de ocurrencia de vasoespasmo. La baja incidencia de vasoespasmo en pacientes mayores se explica por aterosclerosis de los vasos craneales que resulta en una falla en la elasticidad y contractilidad de la pared muscular de las pequeñas arterias y arteriolas, que lleva a una respuesta incompleta de vasodilatación compensadora (Rinkel, 2005).

Cigarrillo: Otro estudio prospectivo de 75 pacientes evaluó el riesgo de desarrollo de vasoespasmo por factores de predicción diferentes al grosor del coágulo de la hemorragia subaracnoidea. En el análisis multivariado se encontró que el consumo de cigarrillo aumenta el riesgo de vasoespasmo sintomático después de una HSA aneurismática independientemente del grado de Fisher ($P=0,033$).

Weir y colaboradores encontraron en un estudio prospectivo de 3.500 pacientes, alta significancia ($P<0,005$) de correlación entre el consumo de cigarrillo y vasoespasmo angiográfico (Rinkel, 2005).

Hipertensión: La hipertensión ha demostrado incrementar independiente de otros factores, el riesgo de infarto cerebral después de una HSA. El estudio de Ohman y colaboradores logró demostrar que los pacientes hipertensos presentaban infartos cerebrales en la escanografía en mayor porcentaje que los no hipertensos (Rinkel, 2005). La fisiopatología que explique lo anterior aún continúa sin esclarecerse.

Diagnóstico del Vasoespasmo:

El diagnóstico de vasoespasmo después de HSA es clínico en la mayoría de los casos y está dado por la aparición de nuevo déficit neurológico. Esta alteración neurológica está dada por aparición de nuevo deterioro de la conciencia, afasia o déficit motor que puede ocurrir entre los 3-9 días del evento inicial (Pickard, 1989).

También se ha definido como un déficit neurológico persistente o de comienzo tardío, que se puede presentar entre los días 4 y 20 postsangrado, es un déficit que se corresponde con los territorios de las arterias correspondientes y se debe descartar otras causas de deterioro (resangrado, hidrocefalia, edema cerebral, convulsiones, alteraciones metabólicas, hiponatremia, hipoxia, sepsis); y se debe realizar estudios diagnósticos como: Eco Doppler Transcraneal, Arteriografía cerebral, SPECT (Greenberg, 2006).

Estos hallazgos pueden ser fácilmente identificados en pacientes concientes con buen estado clínico después del sangrado, pero es más difícil en aquellos con compromiso establecido de la conciencia (Cardentey-Pereda, 2002; Haley, 1997; Lanzino, 1999).

Tanto para los primeros, y con mayor razón para los segundos, el apoyo en los estudios neurorradiológicos son de gran utilidad para definir el riesgo de vasoespasmo, caracterizar la localización del aneurisma, organizar el plan de intervención quirúrgica y monitorizar al paciente, en aras de descartar el desarrollo de vasoespasmo o de diagnosticarlo tempranamente, todo con el objetivo de optimizar la terapia de intervención (Haley, 1997).

2.7 IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

Se acepta ampliamente que la prueba de referencia para el diagnóstico del vasoespasma es la arteriografía cerebral. El Doppler transcraneal es un estudio con menor sensibilidad y especificidad que la arteriografía, con importantes ventajas por ser no invasivo, de fácil acceso y menos costoso, razones por las que se propone como método principal en el seguimiento de estos pacientes (Hoh, 2002).

2.7.1 ANGIOGRAFÍA CONVENCIONAL:

La angiografía cerebral continúa siendo la prueba de referencia en el diagnóstico definitivo de vasoespasma cerebral (figura 6) y todos los métodos de monitoreo son comparados directamente con ella (Findlay, 1995).

En muchos centros a nivel mundial es rutinario tomar angiografías cerebrales después de la cirugía de aseguramiento del aneurisma dentro de los primeros 7 días de evolución al sangrado inicial, para observar cambios en el diámetro de los vasos de la base del cerebro que sugieran vasoespasma y evaluar posibles complicaciones postquirúrgicas como: oclusiones incompletas del aneurisma (5-7%), oclusión del vaso del aneurisma (5-7%) o infartos cerebrales (2 -8%). Se considera, en general, un método de monitorización seguro, asociado a una relativa baja morbilidad con laceraciones arteriales en 1% de los casos (Roos, 2000).

Las limitantes más importantes son: la baja pero significativa tasa de complicaciones asociadas, acceso no disponible para todos los casos y el alto costo comparado con otros métodos. Todo esto sumado al hecho de que no todos los vasoespasmos angiográficos son vasoespasmos clínicos y que el vasoespasma confinado a vasos más distales y pequeños en el parénquima cerebral no son

evaluables. En nuestro medio, generalmente, no se utiliza la angiografía cerebral como método de evaluación del resultado post-intervención quirúrgica.

2.7.2 DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC):

Con este método es posible realizar un registro de los cambios de la velocidad sanguínea a nivel del segmento arterial espástico. Conocido el hecho de que en condiciones de flujo sanguíneo cerebral global estable, el incremento de velocidades registrados mediante sonografía Doppler es directamente proporcional al estrechamiento de la luz del vaso, puede inferirse que el DTC es capaz no solo de establecer que dicho espasmo existe, sino cuantificar las velocidades y en consecuencia evaluar la evolución del vasoespasmo (VEP) que acompaña a la HSA (Jones AM, 1996). Se propone una velocidad media mayor de 120 cm/seg como el límite inferior para el diagnóstico de vasoespasmo (Leipzig, 1997). Se consideran como valores normales de velocidad de flujo en la arteria cerebral media entre 33 y 90 cm/seg (Hoh 2002, Findlay, 1995).

En el análisis espectral se debe evaluar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (VFSC) para identificar y diagnosticar vasoespasmo sonográfico. Se deben precisar las siguientes variables de forma automática: velocidad sistólica (VS), velocidad diastólica (VD) y velocidad media (VM), índice de pulsatilidad (IP), índice resistencia (IR). Se calculó el índice de Lindergaard (IL) (Lindergaard, 1989). Para diferenciar si el incremento de la VM se debió a VEP o a aumento del FSC global se utilizó el IL. En condiciones fisiológicas esta relación de velocidades se sitúa en torno a 1.7 ± 0.4 . Basado en este dato se hizo el siguiente esquema diagnóstico:

En una revisión sistemática reciente con recopilación de los mejores estudios disponibles, se compara el Doppler transcraneal con la angiografía cerebral, se encontró que para vasoespasmo de la arteria cerebral media (ACM) la sensibilidad

del Doppler transcraneal comparada con aquélla es de 67% (95% IC 48% - 87%), especificidad de 99% (98% - 100%), valor predictivo positivo (VPP) de 97% (95% - 98%) y valor predictivo negativo (VPN) de 78% (65% - 91%). Para la arteria cerebral anterior, se reportó una sensibilidad de 42% (11% - 72%), especificidad de 76% (53% a 100%), Valor Predictivo Positivo de 56% (27% a 84%) y Valor Predictivo Negativo de 69% (43% a 95%).

2.7.3 ARTERIOGRAFÍA

La arteriografía, como se ha dicho, es la prueba estándar para el diagnóstico de vasoespasmio, así que comparado con ella, la mayoría de los estudios encuentra una sensibilidad entre el 60% y el 100% y una especificidad del 80% al 100% (Koivisto, 2000); sin embargo, es un método no apropiado para hacer mediciones seriadas, mientras que el DTC nos permite hacer mediciones a repetición sin la necesidad de trasladar al paciente (Niskanen, 2004).

Esto implica que resulta un método útil y recomendado para monitorear la arteria cerebral media, pero no para el seguimiento de la arteria cerebral anterior. Los autores, además, concluyen que no existe evidencia suficiente para recomendar su uso como monitoreo de la circulación posterior (Hoh, 2002).

La limitante más importante con este estudio es la dependencia del operador, el porcentaje de pacientes en los que resulta imposible encontrar el flujo del vaso sanguíneo a estudiar (puede llegar al 10% de los casos), el porcentaje importante de falsos negativos en pacientes que teniendo compromiso del flujo sanguíneo cerebral tienen trastornos de autorregulación y desarrollan vasodilatación distal al vaso comprometido, esto puede impedir un aumento relevante de las velocidades de flujo medidas, además, todo trastorno del tono de vasos arteriales distales escapa al alcance

de la evaluación de este método imagenológico, aunque muchos autores consideran que esto último es infrecuente y tiene poca importancia en la práctica clínica (Paul, 2004).

2.7.4 TOMOGRAFÍA CEREBRAL SIMPLE, IMAGEN DE PERFUSIÓN POR ESCANOGRAFÍA CEREBRAL O RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR:

La tomografía cerebral simple (*ver anexos*) se utiliza como estudio inicial del paciente con HSA, tanto para al diagnóstico como para la predicción del vasoespasmos en estos pacientes (Oliveira-Filho, 2001). La cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo es factor de predicción de infartos producidos por 15 vasoespasmos. Así mismo, este método permite evaluar con aceptable calidad el desarrollo de complicaciones concomitantes al vasoespasmos, como resangrado y aparición de nuevas áreas de isquemia.

La escanografía de perfusión ha demostrado ser una buena alternativa para evaluar el flujo sanguíneo cerebral; además, es un método de amplia disponibilidad y menor complejidad que otros, como la resonancia magnética. La escanografía de perfusión contrastada con xenón ayuda a distinguir entre la isquemia reversible y el infarto irreversible. El límite considerado de vasoespasmos por este método es de 20 cm³ de sangre por cada 100 gramos de tejido. Las desventajas de este estudio son: radiación del cráneo, alteraciones en el estado mental y efectos secundarios del xenón en la perfusión cerebral.

Estas técnicas son cada vez más utilizadas a nivel mundial para el diagnóstico temprano de déficit neurológico tardío y seguimiento.

2.7.5 LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTONES (SPECT)

La tomografía computarizada por emisión de fotones (SPECT) (figura 7 y 8) se haya bien establecida en la valoración del flujo sanguíneo cerebral. A diferencia del DTC, el SPECT puede valorar la perfusión cerebral a nivel celular. Es utilizado en pacientes con pobre estado neurológico que no pueden ser evaluados adecuadamente por deterioro clínico. Proporciona sensibilidad (89%) y especificidad (75%) para la detección del vasoespasma. El SPECT de perfusión cerebral proporciona un mapa semicuantitativo de la perfusión cerebral regional, permitiendo establecer correlación con la actividad metabólica de la zona y valora alteraciones focales o difusas de la perfusión cerebral (Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 1994; Pérez J, 1994). Se trata de una técnica más sencilla y económica que la PET. El desarrollo del SPECT ha sido posible por analogía con trabajos previos de investigación utilizando PET, (el cual puede evaluar flujo sanguíneo, transporte de membrana, metabolismo, síntesis e interacción con receptores) y el método de "clearance" de gases inertes como el Xenon-133. La comparación entre PET y SPECT demuestra que, tanto bajo condiciones fisiológicas como patológicas, se conserva un paralelismo entre el metabolismo cerebral analizado con PET y 18F-Fluor Desoxi Glucosa (FDG), y la perfusión cerebral con radiotrazadores como la 123I-Iodoanfetamina o el ^{99m}Tc -HMPAO y recientemente con el ^{99m}Tc -ECD, agente actual de elección para los estudios de SPECT (Mut F., 1994). El ^{99m}Tc -ECD es un diéster de un complejo neutro de tecnecio ópticamente activo. El isómero muestra la deseada captación cerebral y una retención prolongada. Esto lo hace atravesando la barrera hematoencefálica, y reaccionando específicamente con un determinado lugar de fijación, conocido de antemano (enzima esterasa específica). Esta enzima que hidroliza los dos grupos ésteres, se convierte rápidamente en un complejo ácido,

consecuentemente, el ácido hidrosoluble queda atrapado en el interior de la células neuronales de forma prolongada (Pérez J, 1994).

Hoy en día está generalmente aceptado que, para poder elaborar estudios funcionales exhaustivos obtenidos mediante SPECT de perfusión cerebral, es deseable un conocimiento de la relación entre las regiones funcionales y anatómicas del cerebro. El SPECT y RMN representan una referencia clara y sencilla para los médicos. Esto se logra sobreponiendo las imágenes de acuerdo a su corte correspondiente (Guerra U, 1998).

2.8 BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO. USO DE LA NIMODIPINA, ESTATINAS Y SULFATO DE MAGNESIO.

Existen dos tratamientos ampliamente utilizados para vencer esta complicación de la HSA; cirugía temprana y antagonistas del Calcio. La cirugía precoz es la indicada en las primeras 72 horas tras el ictus para limpiar los coágulos en las cisternas, prevenir el vasoespasmio y cerrar el aneurisma (Taneda, 1982). En el estudio cooperativo de Kassell, 1990, los pacientes tratados por este procedimiento no tuvieron una incidencia menor que los tratados en otros días. La morbimortalidad entre la considerada cirugía precoz y la tardía ha sido similar. Otros autores incluyen la instauración de la terapia triple H como principales medidas.

2.8.1 TERAPIA ENDOVASCULAR MECÁNICA

Consiste en angioplastia directa de las arterias comprometidas (sólo deben incluirse las arterias proximales de la base cerebral) con catéteres endovasculares que tienen características particulares; el objetivo terapéutico se consigue puesto que la

dilatación vascular revierte la aumentada velocidad de circulación de la sangre a través de los vasos comprometidos, mejorando así la perfusión (Springdorf J, 2005; Oskouian R, 2002).

El mecanismo íntimo por el que mejora el flujo vascular no es totalmente claro; en estudios experimentales en animales y humanos usando técnicas de microscopía electrónica, se encontró que la lámina elástica interna vascular se encuentra arrugada con proliferación del tejido conectivo y del músculo liso, ello conlleva a estrechamiento físico de la luz; la angioplastia mostró quitar las arrugas de la lámina elástica y estrechar el espacio ocupado por el tejido conectivo y muscular engrosado, con mínima o ninguna lesión endotelial, lo que se tradujo en dilatación efectiva del vaso comprometido (Springdorf J, 2005; Moppet I, 2004). Los materiales disponibles para el tratamiento endovascular son catéteres con balón distal dirigidos por flujo o bien catéteres sobre guía que fueron introducidos en la práctica clínica en forma más reciente. La característica más importante de estos dispositivos es que el material del balón distal es silicona y que están especialmente diseñados para aceptar altos volúmenes y crear bajas presiones de contacto con el vaso a dilatar y con ello reducir la posibilidad de ruptura que es la complicación más frecuente del procedimiento y la de mayor morbilidad (Treggiari M, 2003; Moppet I, 2004). Para este procedimiento se recomienda anticoagulación plena con heparina no fraccionada para obtener tiempos de coagulación activados de dos a tres veces el basal como principio terapéutico.

El objetivo es hacer angioplastia a los vasos estrechos que se estén correlacionando con el deterioro clínico y aquéllos que en comparación con el estudio basal angiográfico, tengan una estrechez mayor de 50% siempre y cuando sea técnicamente posible abordarlos (Treggiari M, 2003).

Las mayores dificultades para lograr el paso del catéter se encuentran con las arterias cerebrales posteriores y la arteria cerebral anterior (menos de 10% de éxito); estos segmentos arteriales podrían ser tratados con agentes químicos. La recomendación es la dilatación del vaso hasta un 25% de la luz normal y, luego, se continúa inflando muy suave y lentamente hasta que llegue a la apariencia previa al espasmo para, entonces desinflar rápidamente el balón (Treggiari M, 2003).

Está descrita una tasa de éxito hasta de 55% a 100% para mejoría inmediata del vasoespasmo angiográfico con angioplastia utilizando balón o combinada con medicamentos, comparada con el 40% encontrado en pacientes con angioplastia química, con tasas de mejoría clínica que oscilan entre 50% y 76% y de 35% a 50%, respectivamente como dijimos, se ha descrito que influyen en el resultado del tratamiento en forma adversa la edad avanzada y el estado clínico del paciente al ingreso al hospital (Kim D, 2003; Newell D, 1990; Prat R, 1997).

La falla clínica se encuentra entre 16% y 69% de los casos (Treggiari M, 2003). Se reportó alto índice de prevención de vasoespasmo en algunas series con tratamiento profiláctico con angioplastia mecánica aunque con riesgos altos de ruptura vascular (Ekelund A, 1996). La mortalidad con este procedimiento es de 2-5% y la morbilidad de 4-8% en series relativamente pequeñas de casos (Kasuya H, 1991; Mayberg H, 1994). La evolución a largo plazo de pacientes con angioplastia no está disponible. Se citan como desventajas de este método la ruptura vascular, desplazamiento del clip, oclusión completa del vaso comprometido o resangrado de aneurismas no “clipados” (Polin, 1998), lo que hace necesario que sea realizado por personal experto y suficiente donde se disponga de una adecuada cantidad de tiempo (Treggiari M, 2003).

Una reciente revisión de artículos publicados, en los que se utilizó terapia endovascular para vasoespasmo con angioplastia mecánica, reunió un total de 530

pacientes, de los cuales, 62% mejoró clínicamente, con una mortalidad asociada de 5% y 1,1% de ruptura vascular. Se estudió en un subgrupo de pacientes las velocidades de flujo arterial medidas con

Doppler Transcraneal, se reportó mejoría de 69%. En otro subgrupo en el que se evaluó el flujo sanguíneo regional medido por tomografía con Xe radiactivo o SPECT, se encontró mejoría de 85% (Springdorf J, 2005).

2.8.2 TERAPIA TRIPLE H (HIPERVOLEMIA, HIPERTENSIÓN Y HEMODILUCIÓN)

Se trata de la inducción de hipervolemia, hipertensión y hemodilución como medidas que aumenten el flujo sanguíneo cerebral tanto en forma profiláctica como terapéutica para vasoespasma cerebral (Rinkel, 2005; Haley E, 1997) con un nivel de evidencia III a V, grado C4; esto implica que el peso de la evidencia que respalda su uso en la práctica clínica no es muy grande; sin embargo, es ampliamente utilizado a nivel mundial y una serie de estudios de pequeño tamaño ha mostrado su utilidad práctica. Actualmente algunos autores llaman a esta intervención terapia de 4 H por la inclusión voluntaria o no de hiperdinamia. La terapia se instaura en forma escalonada, esto depende del momento de llegada del paciente en relación a la fecha de sangrado inicial, clasificación de riesgo de desarrollar vasoespasma (según clasificación de Fisher) y si el aneurisma ha sido o no asegurado.

Lo anterior es importante para decidir la intensidad de la terapia triple H. El método consiste en lograr metas específicas para cada uno de estos parámetros de acuerdo con el momento de evolución, teniendo en cuenta que, según lo anterior, podrá ser más o menos agresiva durante la evolución de cada paciente y, por tanto, esta decisión se basa en la evaluación clínica y paraclínica de cada momento del

tratamiento; la implementación completa de todas estas metas en todos los pacientes podría traer riesgos importantes en algunos ellos (por ejemplo, riesgo de resangrado en aquéllos con aneurismas no asegurados).

En la actualidad, esta terapia se considera benéfica y es ampliamente utilizada en clínica a pesar de no tener soporte de evidencia suficiente (Rinkel, 2005; Reilly C, 2004; Mariak Z, 2002).

El siguiente orden es el recomendado para la instauración escalonada de la terapia, pasando de la menor intervención a la mayor, si no hay mejoría rápida de los síntomas.

En todos los pacientes, previo al aseguramiento del aneurisma, se conservará normovolemia y normonatremia y el primer parámetro deberá ser monitorizado con un catéter venoso central, manteniendo una presión venosa central (PVC) entre 8 y 10 cm de H₂O. Se mantendrá la PAM en valores cercanos a 100 o 110 mmHg, dado que la mayoría de los pacientes por autorregulación ingresan con tensiones arteriales cercanas a este nivel para mantener la presión de perfusión cerebral; si el paciente se encuentra hipotenso, ingresará a un protocolo de normalización de la tensión arterial con líquidos endovenosos, inotrópicos o vasoconstrictores de ser el caso, para evitar el riesgo de isquemia cerebral.

En pacientes con hipertensión severa (TAM>140mmHg) se utilizarán betabloqueadores si no están contraindicados o vasodilatadores sistémicos, en ese orden, con el fin de disminuir la posibilidad de resangrado inmediato. Se tendrá como ideal una hemodilución con hematocrito entre 30 y 40%; sin embargo, esta no se forzará y en estos casos se logrará sólo con la administración de líquidos endovenosos necesarios para mantener normovolemia (Cardentey-Pereda, 2002). Una vez que el aneurisma ha sido asegurado con clips o coils de colocación endovascular se

procederá a incluir al paciente según factores de riesgo en el grupo de alto o bajo riesgo para continuar la terapia.

Pacientes de bajo riesgo y aneurisma asegurado: monitoría con catéter venoso central, línea arterial, mantener normovolemia con PVC de 8 y 10 cm/H₂O, TAM alrededor de 110 mmHg, hemodilución con hematocrito entre 30 y 40% instaurada en el transcurso de los siguientes 3 días como mínimo (Cardentey-Pereda, 2002, Haley E, 1997).

Pacientes de alto riesgo y aneurisma asegurado: los pacientes de alto riesgo recibirán al máximo la terapia triple H nuevamente de forma escalonada. En el postoperatorio inmediato se colocará un catéter de arteria pulmonar dado que una agresiva hipervolemia puede llevar a complicaciones asociadas a la terapia (del 3,5 a 17% de desarrollo de edema pulmonar sintomático) (Cardentey-Pereda, 2002, Haley E, 1997), más en aquellos pacientes con comorbilidades como disfunción cardíaca o pulmonar, se mantendrán PVC entre 10 a 12 y presión de oclusión en la arteria pulmonar entre 12 y 14, se instalará una línea arterial para mantener TAS entre 150 y 170 mmHg.

En pacientes en los que se ha comprobado vasoespasmo clínicamente o por arteriografía cerebral o doppler transcraneal, se recomienda llevar la presión de oclusión de la arteria pulmonar estrictamente a niveles superiores a 14 cm H₂O; de no lograrse mejoría clínica en una hora, (Haley E, 1997) se llevará la tensión arterial sistólica a 180 mmHg o incluso 200 mmHg en sintomáticos, lo que generalmente necesitará de vasopresores; algunos autores prefieren iniciar con fenilefrina en dosis de 10-30 µg/min de infusión continua y sólo con noradrenalina (0,05 - 0,2 µg/kg/m) cuando la infusión de fenilefrina no logra los objetivos deseados. Por último, si no se consiguen los objetivos establecidos en una hora, se procederá al uso de inotrópicos como Dobutamina, Dopamina o Milrinone para aumentar el gasto cardíaco (Okada Y,

1999), y con ello, el flujo sanguíneo en las áreas cerebrales comprometidas, siendo el objetivo un índice cardiaco mayor de 3,5 l/min/m² (Haley E, 1997).

En caso que la terapia con calcioantagonistas sistémicos y la terapia triple H sean insuficientes para mejorar clínicamente al paciente, se procederá a instaurar otros métodos de manejo como la angioplastia percutánea temprana del vaso comprometido, idealmente dentro de las primeras 2 horas de evolución o, al menos, dentro de las primeras 24 horas de vasoespasmo (Haley E, 1997; Suarez J, 2002).

Habitualmente se prefieren los coloides o la mezcla de coloides y cristaloides para lograr la meta de hipervolemia en terapia triple H, por la mayor facilidad para lograr dichas metas en corto tiempo. Con mucha frecuencia es difícil mantener hipervolemia e hipertensión dada la natriuresis y, por tanto, la poliuria que presentan los pacientes en terapia triple H con función renal normal. Varios medicamentos se han utilizado para lograr estos objetivos. La vasopresina ejerce efectos sobre el volumen sanguíneo total al favorecer la retención de agua libre en el túbulo contorneado distal y túbulo colector de la nefrona. Al administrarse a pacientes sometidos a terapia triple H, favorece el mantenimiento del estado hipervolémico al reducir la diuresis. Las dosis usualmente utilizadas van entre 1 y 4 UI cada 6 a 8 horas, ajustando la dosis según necesidad por vía subcutánea. Un aspecto importante del uso de vasopresina es que dado su mecanismo de acción, es necesario mantener un estricto control de la natremia, por el riesgo de hiponatremia al usar este medicamento y mantener control estricto de los signos vitales, por la posibilidad de una respuesta hipertensiva importante (Grosset D, 1992).

Otro método utilizado para evitar las pérdidas urinarias altas es la administración de Fludrocortisona a dosis de 0,1 - 0,3 mg cada 12 horas por vía oral (Haley E, 1997); en reportes recientes se documenta el uso de Hidrocortisona, 100 mg cada 8 horas endovenosa, que tendría las ventajas teóricas de tener una vida media

más corta y ser, por tanto, más titulable y con efectos adversos menos serios, su uso no se acompañó de complicaciones como aumento de infecciones o sangrado gastrointestinal (Kim D, 2003).

Recomendamos la utilización de vasopresina, sin olvidar la necesidad de monitoreo estricto de los niveles de sodio sérico. Un aparte que no se debe dejar de lado es la posibilidad que un paciente presente a la vez más de un aneurisma, en cuyo caso estaríamos ante el dilema de provocar la ruptura del aneurisma no roto; la recomendación basada en una serie de casos amplia es instalar la terapia triple H sin restricciones dado que la posibilidad de ruptura del otro aneurisma es muy baja durante este tratamiento (Lanzino G, 1999). Las contraindicaciones más comunes para el uso de terapia triple H son: edema cerebral, infarto cerebral establecido, edema pulmonar de cualquier etiología, anemias moderadas o graves, síndrome de dificultad respiratoria agudo e hipertensión endocraneana. Las complicaciones más frecuentes son el edema pulmonar, extensión del infarto cerebral o edema cerebral por hipervolemia.

En la medicina basada en la evidencia encontramos tres estudios controlados aleatorios que también se discutieron en metaanálisis antes (Rinkel 2004, Treggiari, 2003). El grupo de control en el primer estudio fue tratado con fármacos antihipertensivos, que era una práctica común en ese tiempo, pero que es una modalidad de tratamiento que pueda afectar a la diferencia entre los tratados y los controles pacientes (Rosenwasser, 1983). Excluyendo este proceso reduce el número de pacientes en los que hemodinámica la terapia ha sido bien estudiado a 146 (73 con tratamiento y 73 del grupos control) (Egge, 2001). Estos ensayos no demuestran que la mejora de resultados es por hipervolemia, o allá reducido la incidencia de retraso en la isquemia cerebral, y se observó que las complicaciones fueron más común en los pacientes tratados con hipervolemia. Allí parece que no hay pruebas para apoyar el uso de profilácticos hipervolemia en pacientes con HSA por aneurisma.

2.8.3 USO DE CALCIOANTAGONISTAS

Terapia que ha demostrado claramente disminuir la posibilidad de eventos adversos desfavorables por vasoespasmo, como son discapacidad grave, estado vegetativo y muerte. La Nimodipina a dosis de 60 miligramos cada 4 horas por vía oral o por sonda nasogástrica por un período de 21 días, desde el inicio de la hemorragia subaracnoidea (Polin R, 2000); de ser utilizada por vía endovenosa, la dosis varía de 0,5 a 2 mg/h; esta última vía de administración no logró demostrar el mismo grado de efectividad, por la mayor asociación de hipotensión cuando se utilizó.

En una revisión sistemática de la literatura reciente mostró que la terapia con calcioantagonistas redujo el riesgo de resultado desfavorable (signos de focalización o infarto cerebral confirmado por imágenes) con un riesgo relativo (RR) de 0,82, intervalo de confianza (IC) del 95% (0,72 - 0,93), reducción del riesgo absoluto de 5,1%, y un número necesario a tratar (NNT) de 20. Cuando se utilizó Nimodipina oral como único calcioantagonista el RR de eventos adversos fue de 0,7 (0,58-0,84). Para todos los calcioantagonistas el RR de muerte fue 0,9 (IC de 95%: 0,76 - 1,07). Para la Nimodipina el RR de signos de focalización es de 0,65 (IC de 95%: 0,51 - 0,82), (NNT) de 8 y el de infarto confirmado por imágenes de 0,7 (IC de 95%: 0,58 - 0,85), con un NNT de 7 (Polin R, 2000; Murayama Y, 2003).

Esta terapia es utilizada como una intervención preventiva en pacientes con HSA sin importar la clasificación o si pertenece o no al grupo de alto riesgo para vasoespasmo.

El evento adverso más frecuente con Nimodipina fue hipotensión; se encontró en 2,1% en el grupo de tratamiento contra 1,4% en el grupo control (Polin R, 2000). Como se mencionó antes, la revisión sistemática de la colaboración Cochrane encuentra mejor el uso de Nimodipina por vía oral que por vía endovenosa por el desarrollo más frecuente de hipotensión cuando se utiliza esta última; por ello, el seguimiento y probablemente la necesidad de inotrópicos y vasopresores para mantener las metas hemodinámicas debe ser más estricto al utilizar esta vía (Polin R, 2000; Murayama Y, 2003).

Allen et al. (Adams, 1992) observaron que la Nimodipina administrada por vía oral reducía la gravedad de los déficit causados por isquemia, lo cual condujo a realizar estudios más amplios, como los de Philippon, 1986; Mee, 1988 y Petruk, 1998. Todos estos estudios demostraron la eficacia de la Nimodipina y disminuyeron la morbilidad secundaria a isquemia cerebral retardada, pero no demostraron influir en la mortalidad. El estudio de Pickard, 1989 consiguió demostrar por primera vez una reducción de la mortalidad, confirmada posteriormente por Öhman et al. 1991. En el metaanálisis realizado por Barker et al. (1996), que analizó 1.202 pacientes procedentes de siete estudios clínicos, entre los que se incluyeron los anteriormente mencionados, resulta estadísticamente significativa la mejoría clínica en el grupo tratado con Nimodipina frente a placebo ($p = 0,004$). Un estudio reciente indica que la Nimodipina produce un aumento de actividad fibrinolítica en plasma (Roos, 2001). El mecanismo de acción consiste en una disminución del inhibidor del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). El trabajo demuestra que existen diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados con Nimodipina. Se trata, sin embargo, de una muestra corta.

En estudios de metanálisis George Weyer realizado en el 2006, se incluyeron 10 ensayos de antagonistas de los canales de calcio en los que se estudiaba la Nimodipina o Nicardipina., ya que estos agentes tienen como mecanismos de acción

el antagonismo de los canales de Calcio voltaje-dependientes. Hay pruebas razonables de que la Nimodipina oral reduce el riesgo del deterioro neurológico debido a vasoespasmos, así como frecuencia de infarto, aunque los pobres resultados de disminución sobre la mortalidad no sea concluyente, sin embargo, el uso de la Nicardipina no mejoró en ningún resultado. En el estudio principal, 906 pacientes con reciente HSA por aneurisma clasificados en todos los grados fueron aleatorizados para recibir o Nicardipina placebo (Haley, 1993). Se constató que 32% de los pacientes en el grupo Nicardipina experimento un retraso en isquemia cerebral en comparación con el 46% del grupo placebo, una diferencia significativa. Las tasas de infarto fueron 129 (48%) de los 267 pacientes tratados y 148 (51%) de 289 en los dado un placebo, que no fue significativamente diferente. Por angiografía se obtuvieron 7 a 11 días después de la HSA en 103 (23%) de 449 pacientes que recibieron Nicardipina y en 121 (26%) de 457 pacientes que recibieron un placebo. En este estudio seleccionado, por tanto, potencialmente sesgadas subconjunto de pacientes, 33% de aquellos tratados con Nicardipina vasoespasmos angiográficos moderados a graves en comparación con el 51% en el grupo de placebo. Resultado fue idéntico entre los grupos, con un 57% de los pacientes lograr una buena recuperación y 18% muertos. Las posibles conclusiones son las siguientes: 1) El vasoespasmos no causa infarto o pobres resultados, 2) La Nicardipina tiene efectos perjudiciales, o 3) La terapia de rescate mejora el resultado en los pacientes que recibieron un placebo en la misma medida de ayuda que los pacientes tratados con Nicardipina. Sugerimos que la última conclusión es correcta, porque el retraso de la isquemia cerebral es menos común en los tratados nicardipina. Se comprobó que la Nicardipina si era perjudicial, que la mayoría presentó complicaciones debido a la hipotensión, y a continuación, a pesar del retraso de la isquemia cerebral fue menos común de lo que se esperaba, en estos pacientes se experimentó el uso más frecuente de hipertensión inducida y/o rescate (Weyer, 2006).

2.8.4 TERAPIA CON AHORRADORES DE OXIDO NÍTRICO. ESTATINAS

Las propiedades neuroprotectores de las Estatinas pueden incluir la mejora de reactividad vasomotora cerebral y la actividad fibrinolítica combinada con la reducción de potencial trombogénico, la activación de las plaquetas, citoquinas y las respuestas a isquemia cerebral (Sterzer, 2001; Delante, 1997). De interés en el contexto de la fisiopatología del aneurisma en la HSA (aSAH) es la capacidad de las Estatinas asociadas con el aumento de número de receptores NO sintasa endotelial para mejorar la reactividad vasomotora, incrementando el flujo sanguíneo cerebral (CBF), y modula potencialmente el desarrollo de la vasculopatía cerebral proliferativa (Endres, 1998). Las Estatinas suministradas 24 horas después de la isquemia cerebral puede experimentar un aumento el FVC, la angiogénesis, neurogénesis, y mejorar sinaptogénesis y recuperación neurológica (Chen, 2003). Por lo tanto, el tratamiento agudo con estatinas puede ser beneficioso después de HSA, cuando hay un potencial terapéutico de varios días entre el ictus y el desarrollo de vasoespasmio cerebral y retardo de déficit isquémico (Findlay, 1991).

Los resultados prometedores de dos ensayos con Estatinas fueron corroborados por un estudio de cohortes retrospectivo de 20 pacientes con HSA, que fueron ingresados en el hospital al tiempo que se trataron con Estatinas, y 40 casos de control de pacientes con HSA (Parra, 2005). Los que recibieron tratamiento con Estatinas tuvieron un mejor resultado funcional y tenían menos probabilidades de sufrir retraso en la isquemia cerebral, aunque no hubo efecto sobre la tasa de mortalidad. Sin embargo, Singhal, et al. 2005, señaló en un estudio similar; observacional, retrospectivo que los pacientes con HSA, que fueron admitidos mientras eran tratados con Estatinas tenían un mayor riesgo de vasoespasmio, y especularon que esto podría ser debido a la interrupción brusca de la droga de ingreso en el hospital de HSA. Las Estatinas tienen una serie de efectos bioquímicos que

pueden beneficiar a los pacientes con HSA, incluido el aumento de NO sintetasa endotelial, el aumento de la biodisponibilidad de NO, disminuye el estrés oxidativo, la inhibición de trombogenesis, inflamación, (Liao, 2005) y la reducción de los riesgos son bajos y en definitiva los ensayos clínicos se recomienda encarecidamente.

2.8.5 TERAPIA CON SULFATO DE MAGNESIO

Dentro de las de las funciones más importantes del Mg es la de constituir complejos con fosfolípidos que estabilizan las membranas. El déficit de este ión incrementa la permeabilidad de la membrana plasmática, aumentando los niveles intracelulares de Ca y P, y disminuyendo los de K y fosfato, mediante la formación de nucleótidos difosforilados (NAD) y trifosforilados (NADP); y en la formación de flavín nucleótidos (FMN y FAD) disminuyendo el daño hipóxico celular. (Aranda et al., 2000; Laires et al., 2004).

Existen reportes que indican que el Mg actúa como anticonvulsivante bloqueando los canales de N-metil-D-aspartato (NMDA), receptor de aminoácidos excitatorios que, cuando es estimulado el receptor NMDA esta involucrado en las características patofisiológicas de una variedad de desordenes neurológicos, la disfunción endotelial puede producirse también por daños mediados por radicales libres. Ha sido demostrado in vitro que el Mg puede actuar como agente protector contra este tipo de daño en células endoteliales (Dickens et al., 1992). Otro hecho que también se conoce con respecto a este agente, es que es capaz de disminuir la vasoconstricción inducida por peróxidos (Dickens BF, 1992)

La vía de excreción del Mg es renal, una reducción de la filtración glomerular favorece alcanzar rápidamente tanto los niveles terapéuticos como tóxicos del Mg. Por ello, si la creatinina es $> 1,5$ mg/dL o la diuresis mantenida es < 1 mL/min por 4

h, se debe readecuar la dosis de Mg e idealmente medir sus niveles plasmáticos frecuentemente. Por otro lado, la aparición de toxicidad por Magnesio se debe antagonizar con 1 g de gluconato de Ca IV (Valdés, 2002)

Una hipermagnesemia puede manifestarse por adormecimiento muscular, hipotensión, cambios en el electrocardiograma, sedación y confusión. El peligro potencial es la parálisis respiratoria. La abolición del reflejo patelar es un signo de uso clínico para detectar el inicio de una intoxicación por magnesio. En casos de intoxicación se debe proceder a dar respiración artificial hasta que se le sea administrada una inyección de calcio intravenosa al paciente. En adultos, la administración EV de 5-10 mEq de gluconato de calcio al 10% es suficiente para revertir la depresión respiratoria o el bloqueo cardíaco debido a la intoxicación por Magnesio. En casos de extrema hipermagnesemia se requiere de diálisis peritoneal o hemodiálisis (MD Consult Drug Information 2001).

En Investigaciones tendientes a buscar medios terapéuticos tempranamente sobre los mecanismos implicados en la isquemia cerebral, han destacado los beneficios del empleo precoz del Sulfato de Magnesio como una alternativa potencial. Trabajos recientes han reportado que 25 % de los pacientes tratados con 4 g intravenoso dentro de las primeras horas del comienzo de los síntomas, seguido por 16 g distribuidos en dosis divididas en las 24 horas siguientes, han experimentado una dramática mejoría con recuperación de los síntomas relacionados con el proceso neurológico y actualmente, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos conduce un extenso programa en el cual se aspira incluir 1 250 pacientes en un estudio doble ciego, para evaluar este fármaco. El mecanismo exacto de acción de este ión no ha sido precisado, pero se especula que pudiera producir beneficios a través del incremento del flujo sanguíneo cerebral, acción antivasoconstrictora, antagonismo de la entrada de Calcio intracelular e incluso, facilitar la recuperación de funciones

celulares Magnesio-dependientes tales como los niveles de ATP y síntesis proteica (Peck, 2008).

En la revisiones bibliograficas se evidencia que hubo tres estudios de corte terapéutico con infusiones de Magnesio en pacientes con aneurisma HSA (Boet, 2005; Van den Bergh, 2005; Veyna, 2002). En el más grande, 283 pacientes fueron randomizados dentro de los primeros 4 días de HSA recibiendo Sulfato de Magnesio vía intravenosa (64 mmol/L/día, que es un estándar de la toxemia dosis) en solución 0,9% intravenosa. (Van den Bergh, 2005). El primer resultado, demostró que el retraso de la isquemia cerebral, se redujo en un 34% después de la perfusión de Magnesio (cociente de riesgo 0,66, IC 95% 0.38-1.14). También fueron favorables las tendencias en el tratamiento de Magnesio en un grupo estudiado a términos de reducción de resultados a los 3 meses (el 23% de reducción del riesgo, riesgo relativo 0,77, IC del 5% 0.54-1.09). Hubo dos estudios, que incluyó 4066 y 45 pacientes (Boet, 2005). Estos estudios proporcionan algunas pruebas de la seguridad y la viabilidad de mantener elevado en el suero los niveles de Magnesio.

Aunque la eficacia del Sulfato de Magnesio se encuentra todavía en cuestión. La evidencia de un ensayo clínico randomizado a doble ciego (por vía intravenosa Sulfato de Magnesio en la HSA por aneurisma). Un ensayo clínico, con un total de 500 pacientes aleatorizados. Aunque en este ensayo clínico el Sulfato de Magnesio para el ictus isquémico no ha demostrado la eficacia, (Muir, 2004) existen numerosas posibilidades de efectos beneficiosos del Sulfato de Magnesio, incluida la vasodilatación y la neuroprotección. El costo es bajo, la terapéutica índice es amplia, y la administración es simple. En HSA, el tratamiento puede comenzar antes de la aparición de la isquemia, por lo que es una justificación convincente en la prueba de hemorragia subaracnoidea por aneurisma para el uso terapéutico de Sulfato de Magnesio intravenoso.

2.8.6 TERAPIA ANTIFIBRINOLÍTICA

Ya no es usada porque si bien reduce el riesgo de sangrado se ha encontrado que incrementa el riesgo de déficit isquémico por vasoespasmo y la incidencia de hidrocefalia (Kassell, 1984), tiene por tanto un efecto desfavorable porque aumenta la tasa de infarto cerebral.

Findlay, et al. 1991, realizado el único estudio aleatorizado de la fibrinólisis intracisternal con activador tisular del plasminógeno. Aunque no hubo efecto significativo en el punto principal preespecificados al confirmado vasoespasmo angiográficamente, hubo una tendencia del vasoespasmo de ser menos graves en los pacientes tratados. En el subgrupo de pacientes con admisión de TAC hubo una reducción del espesor de la HSA, y una disminución del 56% en el RR de vasoespasmo grave en pacientes tratados con la fibrinólisis ($p = 0,02$).

2.8.7 OTRAS TERAPIAS

Otras terapias consisten en: bloqueadores de los receptores de la endotelina (BQ-123), inhibidores de la proteincinasa C (Hans, 1996) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Inoue, 1996).

El Mesilato de Tirilazad es un 21-aminoesteroide no glucocorticosteroide que presenta una acción antioxidante, quelante de Hierro e inhibidora de la peroxidación lipídica. Kassel et al. 1996 realizaron un estudio clínico aleatorizado comparando placebo y la Nimodipina intravenosa frente a la Nimodipina intravenosa y Tirilazad en dosis de 0,2 mg/kg de peso o 6 mg/kg de peso en 1.023 pacientes. Observaron que el grupo tratado con Tirilazad en dosis de 6 mg/kg de peso disminuía el vasoespasmo, la mortalidad y mejoraba la situación funcional a los 3 meses, aunque estos resultados

sólo fueron significativos en hombres, sin encontrar diferencias en los otros grupos. En otro estudio, llevado a cabo por Haley et al. 1997, se analizaron 897 pacientes distribuidos en tres grupos en los que se comparó placebo, Tirilizad 2 mg/kg de peso y 6 mg/kg de peso, y todos ellos recibieron además la Nimodipina oral. El tratamiento se inició en las primeras 48 horas y se mantuvo durante 10 días. No se encontraron diferencias en cuanto a morbimortalidad o en la incidencia de isquemia cerebral retrasada en los tres grupos ni a los 14 días ni a los 3 meses, excepto una disminución en la frecuencia de vasoespasmos en el grupo de 6 mg/kg de peso de Tirilizad en pacientes varones con grados IV y V de Hunt y Hess. Los resultados diferentes en ambos estudios han intentado explicarse por los distintos criterios de inclusión de los pacientes y por los protocolos de tratamiento, fundamentalmente por el uso o no de anticonvulsivos.

Varios estudios no controlados demuestran una importante mejoría de la situación neurológica tras angioplastia transluminal en aquellos pacientes con vasoespasmos resistentes al tratamiento farmacológico. Existe mejoría en el 60-80% de los pacientes y en la gran mayoría no se observa recurrencia del vasoespasmos. El 5% de los casos puede complicarse con rotura vascular (Newell, 1989; Eskridge, 1990). Es necesario todavía realizar estudios controlados.

Otro captador de radicales libres, en este caso sin efecto vasoactivo, es el Nicaraven (AVS [±]-N, N'-propilendinicotinamida). (Asano et al. 1996) realizaron un estudio multicéntrico doble ciego en el que se incluyeron 162 pacientes con HSA a los que se administraron 4 g de AVS por vía intravenosa o placebo en los primeros 5 días tras el episodio hasta completar 10-14 días. La isquemia cerebral retrasada se redujo en el 34,5% ($p < 0,05$); hubo una mejoría en la escala de Glasgow significativa a los 30 días y una reducción en la mortalidad a los 3 meses.

En otro estudio, llevado a cabo por Haley et al. (1997), se analizaron 897 pacientes distribuidos en tres grupos en los que se comparó placebo, Tirilizad 2 mg/kg de peso y 6 mg/kg de peso, y todos ellos recibieron además la Nimodipina oral. El tratamiento se inició en las primeras 48 horas y se mantuvo durante 10 días. No se encontraron diferencias en cuanto a morbimortalidad o en la incidencia de isquemia cerebral retrasada en los tres grupos ni a los 14 días ni a los 3 meses, excepto una disminución en la frecuencia de vasoespasma en el grupo de 6 mg/kg de peso de Tirilizad en pacientes varones con grados IV y V de Hunt y Hess. Los resultados diferentes en ambos estudios han intentado explicarse por los distintos criterios de inclusión de los pacientes y por los protocolos de tratamiento, fundamentalmente por el uso o no de anticonvulsivos.

2.8.8 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLO DE VASOESPASMO SINTOMÁTICO

Se ha descrito una serie de factores de riesgo para predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar esta complicación y requerir una terapia más agresiva.

De todos ellos, el más consistente para anticipar un episodio de vasoespasma es la presencia de sangrado masivo en las cisternas de la base o el llenado de ambos ventrículos laterales, (Cardentey-Pereda, 2002) así mismo, aquellos pacientes que en el seguimiento de Doppler transcraneal presentan una elevación continuada de las velocidades de flujo sanguíneo o aumento en la velocidad sistólica pico medida en 24 horas de 25 - 65 cm/seg entrarían en el protocolo de tratamiento agresivo como pacientes de alto grado de sospecha de vasoespasma cerebral, (Leipzig, 1997). Los dos anteriores parámetros deberían ser tomados como medio de estratificación y con

uno solo de ellos el paciente pasaría al grupo de alto riesgo para desarrollo de vasoespasmo sintomático.

CAPITULO III: MARCO METODOLOGICO

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El nivel metodológico empleado en esta investigación según la profundidad o amplitud de las variables es retro-prospectivo descriptivo, analítico, comparativo y según el marco en el que tienen lugar y su naturaleza; es un estudio de campo de observación directa a realizarse en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui). Para ello se estudiarán de manera retrospectiva las historias clínicas de 44 pacientes ingresados en ésta área desde Enero 2006 hasta Diciembre 2006; denominados grupo retrospectivo (esquema de tratamiento; solo recibe tratamiento preventivo de vasoespasmos con Nimodipina (ver anexos, pág 132). Así como 42 pacientes ingresados desde Enero 2007 hasta Mayo 2008 en el cual se incluyó el uso de Estatinas más Sulfato de Magnesio, denominados grupo prospectivo, determinaremos las características clínicas (Hunt y Hess), antecedentes personales de importancia (HTA, tabaco, alcohol), clasificación tomográfica según Fisher, así como la aparición de vasoespasmos clínicos en el cual comprende un estudio de descarte de patologías de tipo: Respiratorias: neumonías, edema pulmonar neurogénico, distress respiratorio. Gastrointestinales: sangramientos por úlceras, hepatitis reactiva. Genitourinarias: infecciosas. Epilepsias: Se observa en un 13-15 % pacientes con HSA. Aumenta a un 30% en aquellos con aneurismas de la arteria cerebral media. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de estas crisis es el pobre estado neurológico (33%), contra un 2.5 % en los de gradación de I-II de la WFNS. Infecciones: De forma general en los pacientes en estado grave y/o encamados existen disímiles vías a través de las cuales pueden penetrar microorganismos patógenos, los cuales constituyen causa importante de morbi-mortalidad. Dentro de estas las de mayor frecuencia son: respiratorias, urinarias,

cutáneas, digestivas entre otras. Trombosis venosas y tromboembolismos: Se presentan en el 2% de los pacientes con HSA y en la mitad de aquellos que desarrollan embolismos pulmonares. Se han determinados factores que incrementan el riesgo de estas complicaciones como son: encamamiento prolongado, obesidad, edad avanzada, defectos motores, deshidratación, poliglobulias. Endocrinas: Yoshimoto y Ouzumi en un estudio de 53 pacientes con HSA por ruptura de aneurismas demostraron disfunciones a través de mediciones séricas y periódicas de las hormonas adenohipofisarias, sobre todo en aquellos aneurismas ubicados en el territorio de la arteria comunicante anterior, presentándose en estos cuadros importante deterioro del nivel de conciencia. Las más frecuentes fueron la Prolactina (11%), GH (52%), hormona luteinizante (15%), hormona tiroestimulante (45,6%) y Adrenocortical (23%). Diabetes Insípida: Este cuadro es de aparición frecuente como resultado de injurias al hipotálamo de varias etiologías dentro de las cuales son las más frecuentes secundarias a traumas, cirugía de la región optoquiasmática, hemorragias cerebrales, tumores locales, entre otros; así como descartar otras complicaciones como hidrocefalia aguda o subaguda esta frecuentemente asociada a la presencia de sangre en el interior de los ventrículos o en el espacio subaracnoideo, de la misma forma que el vasoespasma para este último espacio. Esta situación se considera por lo general de mal pronóstico, pues tiende a profundizar el estado neurológico del paciente con todas las consecuencias negativas que esto implica. Tal complicación se ocurre con una frecuencia de 15-27% de los pacientes en las primeras 24 horas, valor que se eleva a 34% durante la primera semana del episodio hemorrágico. En caso de aquellas de presentación subaguda o tardía ocurren en el 15-20 % de los pacientes, y de estas son evidente clínicamente solo el 10-1 % y de estos requieren la derivación entre un 5-10 %. Por lo general el curso de esta variante es más benigno. Resangrado: Existe una posibilidad de resangrado de un 4% durante las primeras 24 horas y que aumenta 1.5% por día. De forma general la incidencia alcanza un 19% durante las primeras 2 semanas, 64% al final del primer mes y 78% al final del segundo.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

Los pacientes denominados grupo prospectivo se les aplicaran desde el momento del ingreso el siguiente esquema de tratamiento:

1-Reposo absoluto en cama, evitar stress y dolor, especialmente en las primeras 6-8 horas del sangrado. Probar tolerancia oral. Dieta blanda previa al quirófano, o sonda nasogástrica si no tolera.

2-Mantener adecuadas volemia y estricto balance electrolítico. Vía central (DRUM),

Si hay buena tolerancia oral: Fisiológico 1500 cc/día

Si no hay buena tolerancia oral:

Glucosado 10% 1000 cc/día.

Fisiológico (salino 0,9%) 2000 cc/día.

40-60 cc KCL repartidos.

3-Pravastatina: 40mg V.O al día. La Pravastatina sódica es un agente antilipemiente o hipolipemiente (disminuye los lípidos sanguíneos); Pertenece al grupo de las Estatinas; es conocida en el ámbito químico-farmacológico con el nombre de Epstatin sódico o 3-Hidroxicompactin sódico; es inhibidora de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, por ser similar estructuralmente y competir con este compuesto por la interacción con la HMG-CoA reductasa. Indicaciones: Tiene uso hipolipemiente o hipolipidémico es decir, baja o disminuye los niveles de lípidos sanguíneos (colesterol, triglicéridos y apolipoproteínas). Es útil en hipercolesterolemia primaria, dislipidemia mixta, prevención primaria de eventos coronarios,

prevención secundaria de eventos cardiovasculares (Drug Facts Comparisons, 2001).

4-Sulfato de Magnesio: 1 gr (8 mEq) c/8 horas diluidos en 100 cc de solución 0,9% a pasar en 30 a 60 min, por 21 días.

Tratamiento Sintomático.

6-Dipirona: 2 gr. VIV cada 8 horas. Para la cefalea y la hipertermia. Actúa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la COX en sus isoformas 1 y 2. Las acciones de la droga son tanto centrales como periféricas, hay evidencia que Metamizol actúa centralmente sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura para reducir la fiebre.

7-Morfina: 10mg diluidos en 10cc solución. 0,9% de manera stat. Luego se esquematiza: administra 2cc VIV cada 8 horas SOS. Solo utiliza como dosis de mantenimiento de acuerdo a la severidad del dolor y la respuesta del paciente. La Morfina es un potente agonista de los receptores opiáceos μ . Los receptores opiáceos incluyen los μ (mu), κ (kappa), y δ (delta), todos ellos acoplados a los receptores para la proteína G y actuando como moduladores, tanto positivos como negativos de la transmisión sináptica que tiene lugar a través de estas proteínas. Los sistemas opioides-proteína C incluyen el AMP-cíclico y el fosfolipasa 3C-inositol-1, 4,5-trifosfato. Los opioides no alteran el umbral del dolor de las terminaciones de los nervios aferentes a los estímulos nociceptivos, ni afectan la transmisión de los impulsos a lo largo de los nervios periféricos. La analgesia se debe a los cambios en la percepción del dolor a nivel espinal que ocasionan al unirse a los receptores m^2 , δ y κ , y a un nivel más elevado, a los receptores $m1$ y $\kappa3$. La Morfina, al igual que otros opiáceos no muestra un efecto "techo" analgésico. Los opioides actúan como

agonista de los receptores k cerrando los canales de potasio voltaje-dependientes y abriendo los canales de potasio calcio-dependientes (agonista de los receptores m y d) lo que ocasiona una hiperpolarización y una reducción de la excitabilidad de la neurona. La unión de los opiáceos a sus receptores estimula el intercambio de guanosina trifosfato (GPT) del complejo de la proteína G, liberándose una subunidad de dicho complejo que actúa sobre el sistema efector.

8-Diazepam: 10mg VIV cada 12 horas SOS agitación. Uso como anticonvulsivantes profilácticos, se recomienda como sedación ligera a fin de disminuir el cuadro ansioso que con frecuencia se presenta en los pacientes con HSA. Las benzodiazepinas potencian el efecto inhibitorio del ácido gamma aminobutírico (GABA) sobre las neuronas del SNC por unión a los receptores de las benzodiazepinas. Estos receptores se localizan cerca de los receptores GABA en los canales del cloro dentro de la membrana celular neuronal. La combinación GABA ligando/receptor mantiene un canal abierto de cloro produciendo hiperpolarización de la membrana quedando la neurona resistente a la excitación.

9-Vitamina C: 1gr VIV. O.D. Actúa en las reacciones de óxido-reducción: por su capacidad de óxido reducción actúa en el transporte de electrones, pasando de la forma oxidada a la reducida, en múltiples sistemas en los que participa también el NADP, glutatión y los citocromos. Actúa en el Metabolismo de los corticoides: la vitamina C participa en el proceso de hidroxilación y oxidación de los corticoides.

10-Benutrex: 2cc VIV. O.D. La Cobalamina (vitamina B¹²) esta constituida por un núcleo tetrapirrólico (anillo de la corrina, semejante a las porfirinas),

con un átomo de cobalto en el centro del anillo corrinoide unido a los cuatro nitrógenos tetrapirrólicos. El quinto enlace, se realiza con un nitrógeno de un núcleo benzimidazólico. En el sexto enlace tiene origen a las distintas formas de la cobalamina: un ion cianuro (cianocobalamina), un grupo hidroxilo (hidroxicobalamina), un grupo metilo (metilcobalamina), un resto 5' desoxiadenosilo (desoxiadenosilcobalamina). Las dos primeras y especialmente la cianocobalamina son fundamentalmente formas comerciales, mientras que la metilcobalamina y la desoxicobalamina tienen naturaleza enzimática y son las formas biológicamente activas de la vitamina B¹². La vitamina B¹², al igual que las otras vitaminas del complejo B, desempeña un papel importante en el metabolismo, ayuda a la formación de glóbulos rojos en la sangre y al mantenimiento del sistema nervioso central que incluye el cerebro y medula espinal.

11- Omeprazol: 40 mg /24 h VEV. Se usan para reducir el riesgo de úlcera de estrés.

3.3 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Mediante un formato de recolección de datos que comprende: Identificación, edad, sexo, antecedentes, factores de riesgo, características clínicas (Hunt y Hess), angiografía y ubicación topográfica, presencia de complicaciones de vasoespasmos.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes ingresados en la emergencia del hospital universitario Dr. "Luis Razetti" de Barcelona (Anzoátegui) con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea no traumática, entre Enero 2007 - Mayo 2008.

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes ingresados con diagnóstico de HSA traumática.

Embarazo, tratamiento previo con Estatinas y contraindicaciones de uso (por ejemplo, historia de disfunción hepática o renal o alanina aminotransferasa [ALT] 50 U / L).

3.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables recogidas:

Edad.

Sexo.

Antecedentes como posibles Factores de riesgo HSA: Fueron considerados los antecedentes familiares de HSA, HTA previa, el hábito de fumar y el antecedente de alcoholismo, uso de AINES, uso de ASA, y anticoagulantes previos al evento

Factores de riesgo para vasoespasm: resultado de la escala de Fisher y Hunt - Hess

Inicio de la terapia médica: comprende los días desde el inicio de la HSA no traumática hasta el inicio del tratamiento.

Resultado de la angiografía: localización del aneurisma y presencia de vasoespasm.

Vasoespasm sintomático: fue considerado si entre los 4 y 14 días de evolución se presentaba: confusión, disminución del nivel de conciencia acompañado de signos

motores focales con o sin disturbio del lenguaje en el contexto (signos de focalización).

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se codificarán y etiquetarán en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables serán ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión Windows (español); mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas, como: Chi cuadrado X^2 , se utiliza para determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. En segundo lugar, nos interesará cuantificar dicha relación y estudiar su relevancia clínica. El hecho de que las diferencias entre los valores observados y esperados estén elevadas al cuadrado, convierte cualquier diferencia en positiva. El test X^2 es así un test no dirigido (test de planteamiento bilateral), que nos indica si existe o no relación entre dos factores pero no en qué sentido se produce tal asociación. Metodo T Student utilizado para comparar dos grupos independientes de observaciones con respecto a una variable numérica, la aplicación de un contraste paramétrico requiere la normalidad de las observaciones para cada uno de los grupos. La comprobación de esta hipótesis puede realizarse tanto por métodos gráficos (por medio de histogramas, diagramas de cajas o gráficos de normalidad) como mediante tests estadísticos (test de Kolmogorov-Smirnov, test de Shapiro-Wilks). Así mismo, este tipo de metodología exigirá que la varianza en ambos grupos de observaciones sea la misma. En primer lugar se desarrollará el test T Student para el caso en el que se verifiquen ambas condiciones, discutiendo posteriormente el modo de abordar formalmente el caso en el que las varianzas no sean similares. Métodos de regresión logística binaria estadística para determinación de riesgo odds ratios, así como modelo de ROC para medir la sensibilidades de la terapéutica medica que es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la

prueba, razón por la que también es denominada fracción de verdaderos positivos (FVP) y la especificidad que es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo. Es igual al resultado de restar a uno la fracción de falsos positivos (FFP), estos serán reportados en tablas y gráficos.

3.7 INSTITUCIONES Y PERSONAL PARTICIPANTES

Servicio de emergencia del hospital universitario Dr. “Luis Razetti”.

Biblioteca “Dr. Nieves Granados” del hospital universitario Dr. “Luis Razetti”.

Asesores de la tesis: Dra. Maria Ovalles. medico internista y docente Universidad de Oriente (tutor); y Msc. Alfonso Cáceres, Prof. docente Universidad de Oriente (Cotutor).

Residentes de emergencia y desastres del HULR- Barcelona, Dra. Karen Cedeño y médicos especialistas de emergencia y desastres, adjuntos Dra. Alba González.

Tesistas: Bres. Ramos Odionnys y Dumoulins Wilber.

3.8 ACTIVIDADES PREPARATORIAS

De acuerdo a las características y naturaleza de esta investigación, se concibieron un conjunto de acciones para el logro de los objetivos propuestos, entre las cuales se citan:

Asistencia a la charla introductoria dictada por la comisión de trabajo de grado.

Elección de la especialidad médica en la que se realizo el trabajo de investigación de grado.

Selección del tema de la especialidad médica.

Revisión de literatura y análisis critico de la información principal y apropiada.

Elección de la población y muestra a estudiar.

Elaboración un registro progresivo de información expresado en una matriz contentiva de una serie de variables.

Entrega de una copia del anteproyecto y consentimiento informado a la comisión de bioética del hospital universitario Dr. "Luis Razetti".

Envío de un comunicado a jefe de servicio de emergencia y desastres del hospital universitario Dr. "Luis Razetti" de Barcelona con copia a dirección, solicitando permiso para la recolección de la muestra.

CAPITULO IV: ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS

4.1 ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Cuadro 1. Distribución de la frecuencia por sexo de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

	Frecuencia	%
Masculino	28	32,6
Femenino	58	67,4
Total	86	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: La población esta representada por 74 pacientes con HSA no traumática con una relación aproximada de femenina con respecto al masculino de 2:1.

Cuadro 2. Distribución de la frecuencia por grupo etario de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Edad	Frecuencia	%
21-30 años	4	4,7
31-40 años	10	11,6
41-50 años	34	39,5
51-60 años	30	34,9
≥ 61 años	8	9,3
Total	86	100,0

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: se evidencia que la población estudiada el mayor porcentaje en alrededor de $\frac{3}{4}$ partes estuvo comprendido por entre las edades de 41 años a los 60 años.

Cuadro 3. Características generales de distribución porcentual de los antecedente de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Antecedentes	Población	N	%
Hipertensión arterial	86	68	79,07
Uso de AINES	86	46	53,49
Uso de aspirina	86	38	44,19
Consumo de tabaco	86	20	23,26
Consumo de alcohol	86	18	20,93
Uso de anticoagulante	86	12	13,95
Evento vasculocerebral previo	86	10	11,63

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: se observa que las tres primeros antecedentes presente en la muestras de pacientes con HSA fueron hipertensión arterial, consumo de AINES y aspirinas con una incidencia aproximada o mayor al 45%.

Cuadro 4. Características generales de la escala de Hunt y Hess, y Fisher en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Hunt y Hess	Frecuencia	%
Grado I	6	7,0
Grado II	50	58,1
Grado III	14	16,3
Grado IV	14	16,3
Grado V	2	2,3
Total	86	100,0
Fisher		
Grado I	2	2,3
Grado II	32	37,2
Grado III	30	34,9
Grado IV	22	25,6
Total	86	100,0

Fuente. Registro de historias clínicas

Análisis: se evidencia que la población de estudio aproximadamente el 90% de los pacientes de acuerdo a las manifestaciones clínicas presentes se encontraban en grado II-III-IV a predominio del grado II; Según la escala de Fisher al momento del ingreso el 25,6% correspondió al grado IV, 72,1% al grado III- II y 2,3% al grado I.

Cuadro 5. Relación del sexo de acuerdo a la incidencia de vasoespasmo clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

	Evolución		Evolución
	Sin Vasoespasmo	Con Vasoespasmo	
Masculino	25 89,3%	3 10,7%	28 100,0%
Femenino	41 70,7%	17 29,3%	58 100,0%
Total	66 76,7%	20 23,3%	25 89,3%

Fuente: Registro de historias clínicas. P=0,050

Análisis: se evidencia que el sexo femenino tiene mayor incidencia de vasoespasmo clínico. P<0,05

Cuadro 6. Relación de los antecedentes personales estudiados de acuerdo con el advenimiento de vasoespasma clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

		Evolución		Total
		Sin Vasoespasma	con Vasoespasma	
Evento vasculocerebral previo	ausente	58 / 76,3%	18 / 23,7%	0,795
	presente	8 / 80,0%	2 / 20,0%	
Hipertensión arterial	ausente	14 / 77,8,0%	4 / 22,2%	0,907
	presente	52 / 76,5%	16 / 23,5%	
Consumo de tabaco	ausente	52 / 78,8%	14 / 21,2%	0,415
	presente	14 / 70,0%	6 / 30,0%	
Consumo de alcohol	ausente	48 / 70,6,0%	20 / 29,4%	0,009
	presente	18 / 100,0%	0 / 0,0%	
Uso de aspirina	ausente	32 / 66,7%	16 / 33,3%	0,013
	presente	34 / 89,5%	4 / 10,5%	
Uso de AINES	ausente	30 / 75,0%	10 / 25,0%	0,721
	presente	36 / 78,3%	10 / 21,7%	
Uso de anticoagulante	ausente	58 / 78,4%	16 / 21,6%	0,373
	presente	8 / 66,7%	4 / 33,3%	

Fuente: Registro de historias clínicas.

Análisis: dentro de las variables de antecedentes estudiadas en el estudio se evidencio que los EVC previos, HTA, tabaco, AINES y uso de anticoagulantes no son factores predictores de vasoespasma ($p > 0,05$), no obstante, los factores consumo de alcohol y ASA la ausencia de estos aumenta la incidencia de vasoespasma en estos pacientes ($P < 0,05$).

Cuadro 7. Relación del grupo etario de acuerdo a la incidencia de vasoespasmo clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Edad	Evolución		Evolución
	Sin Vasoespasmo	Con Vasoespasmo	
≤ 55 años	45 78,9%	12 21,1%	57 100,0%
> 55 años	21 72,4%	8 27,6%	29 100,0%
Total	66 76,7%	20 23,3%	86 100,0%

Fuente: Registro de historias clínicas. P=0,498

Análisis: Se observa la homogeneidad de las series según la edad punto de corte 55 años como factor predictor de vasoespasmo, no se evidencia diferencias significativas entre los grupos ($p>0,05$).

Cuadro 8. Relación de la escala de Hunt y Hess según la aparición de vasoespasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Hunt y Hess	Pacientes con HSA		Total
	sin vasoespasmo	con vasoespasmo	
Grado I	6	0	6
Grado II	44	6	50
Grado III	10	4	14
Grado IV	6	8	14
Grado V	0	2	2
Total	42	44	86

Fuente: Registro de historias clínicas. P=0,001

Análisis: al relacionar los pacientes de acuerdo a la clasificación de Hunt y Hess que caracteriza las manifestaciones clínicas de los pacientes con HSA con el advenimiento de vasoespasmo clínico. Se evidencia que a mayor grado mayor frecuencia de vasoespasmo experimentan los pacientes ($P < 0,05$).

Cuadro 9. Relación de la escala Fisher según la aparición de vasoespasmos en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Fisher	Pacientes con HSA		Total
	sin vasoespasmos	con vasoespasmos	
Grado I	2	0	2
Grado II	30	2	32
Grado III	17	13	30
Grado IV	17	5	22
Total	42	44	86

Fuente: Instrumento de recolección de datos por entrevista clínica. P=0,001

Análisis: al relacionar los pacientes de acuerdo a la clasificación de Fisher se evidencia que el grado III es el de mayor incidencia de vasoespasmos clínicos experimentados por los pacientes en el estudio ($P < 0,05$).

Cuadro 10. Comparación de los días de aparición de la clínica del vasoespasmo e inicio de tratamiento médico de acuerdo con el grupo en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Grupos		N	Media	Desviación Típica	P	Mínimo	Máximo
Ingreso hospitalario	Retrospectivo	42	1,71	1,419	0,017	0	6
	Prospectivo	44	3,57	4,747		0	20
	Total	86	2,66	3,638		0	20
Inicio Terapéutico	Retrospectivo	42	3,43	1,902	0,048	1	8
	Prospectivo	44	4,98	4,633		1	20
	Total	86	4,22	3,634		1	20

Fuente: historia clínica. $P < 0,05$

Análisis: según el ingreso hospitalario de los pacientes con HSA no traumática, el promedio general de los pacientes fue de 2,6 días, teniendo un rango de 0-20 días; se evidencio diferencia estadística significativa entre los grupos estudiados (retrospectivo 1,7 días vs. prospectivo 4,7 días) ($p < 0,05$), igual condición se dio en el inicio de la terapéutica médica en ambos grupos de pacientes.

Cuadro 11. Relación del inicio de la terapéutica médica con el grupo de tratamiento de acuerdo a la evolución clínica del vasoespasma en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Inicio Terapéutico	Grupo	Pacientes con HSA		
		Sin vasoespasma	con vasoespasma	
≤ 3 días	Retrospectivo	23	6	29
		79,3%	20,7%	100,0%
	Prospectivo	28	1	29
		96,6%	3,4%	100,0%
Total		51	7	58
		87,9%	12,1%	100,0%
> 3 días	Retrospectivo	3	10	13
		23,1%	76,9%	100,0%
	Prospectivo	12	3	15
		80,0%	20,0%	100,0%
Total		15	13	28
		53,6%	46,4%	100,0%

Fuente: historia clínica.

Análisis: el inicio de la terapéutica médica los primeros tres (3) días postsangrado evidencia que tiene un alto grado de seguridad porcentual al disminuir la incidencia del daño por vasoespasma clínico en ambos grupos de pacientes, demostrando que la ventana terapéutica es un factor predictor de vasoespasma en pacientes con HSA ($P>0,05$).

Cuadro 12. Relación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

	Evolución		Total
	con vasoespasmo	sin vasoespasmo	
Grupo retrospectivo	16 38,1%	26 61,9%	42 100,0%
Grupo prospectivo	4 9,1%	40 90,9%	44 100,0%
Total	20 23,3%	66 76,7%	86 100,0%

Fuente: historia clínica. $P < 0,001$

Análisis: se evidencia que existe una diferencia porcentual significativa entre las dos series de pacientes en la presencia de vasoespasmo como complicación de la evolución de la enfermedad de 38,1% vs. 9,1% de pacientes del grupo control con respecto al grupo con esquema de tratamiento actual, siendo estas diferencias validas estadísticamente mediante el modelo de correlación de Chi cuadrado de Pearson con una ($p < 0,05$).

Tabla 13. Modelo de regresión logística. Asociación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

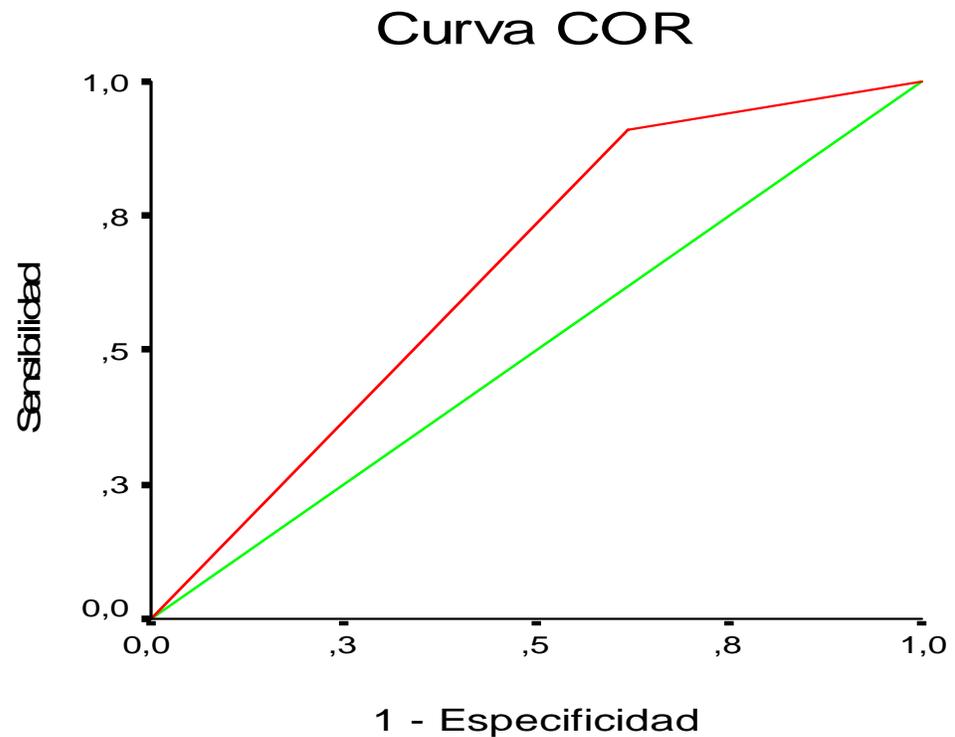
	B	E.T.	Wald	gl	p	Exp(B)	I.C. 95,0% para	
							Exp(B)	
							Inferior	Superior
sin vasoespasmo	1,817	,613	8,782	1	,003	6,154	1,850	20,468
constante	-1,386	,559	6,150	1	,013	,250		

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EVOLUCION.

Fuente: Instrumento de recolección de datos por entrevista clínica. $P < 0,05$

Análisis: En la regresión logística se asociaron la evolución del paciente con HSA para la presencia o no de vasoespasmo donde se obtuvo que los pacientes con el esquema actual tiene una tendencia a la disminución en la aparición de vasoespasmo de 6,1 veces e IC Exp (B) 1,8-20,4; con respecto al otro grupo de serie estudiada con una significancia estadística ($p < 0,05$).

Grafica 1. Curva COR. Asociación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)-Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: prevención de vasoespasm

sensibilidad	1-especificidad	área	Error		intervalo de confianza	
			típ.(a)	p	asintótico al 95%	límite superior
			límite inferior		límite inferior	límite superior
,909	,619	,645	,060	,021	,527	,763

La variable (o variables) de resultado de contraste: ausencia de vasoespasm tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Los estadísticos pueden estar sesgados. a) Bajo el supuesto no paramétrico; b) Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Análisis: La discriminación evalúa en que grado el modelo distingue a los pacientes que no presentan vasoespasm de los que lo desarrollan. Como medida de discriminación se utiliza el área bajo la curva de características operativas del receptor (COR) que representa, para todos los pares posibles formados por un paciente, la proporción en la que el paciente que se inicio con el esquema actual de tratamiento tenía un riesgo de asociación de aparición de vasoespasm inferior, según el modelo, con respecto a la otra serie de pacientes. Si el área bajo la curva COR vale 0,5 el modelo no se comporta mejor que el lanzamiento de una moneda. A partir de 0,6 el modelo se considera aceptable. Por lo tanto se demuestra que el modelo presenta una sensibilidad para prevenir el vasoespasm de 91% siendo estadísticamente casi significativo $p=0,06$.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

1. En el presente estudio se encontro que el género más afectado es el femenino, con una frecuencia del 67%, muy similar a la reportada de 54 a 61% por Cardentey 2002 y de 69% de Héctor Rodolfo-Castro 2005 y con respecto a la edad fue similar a la edad promedio de ingreso de 47,35 años (16 a 79 años); en nuestro estudio fue de 49,4 años con rango de 27-69 años, evidenciándose el 74% en edades comprendidas de 40-60 años de edad.
2. Dentro de los factores de riesgo modificables, se encuentran el tabaquismo que según el estudio de Broderick 2003, no demostró que fuera un factor de riesgo para un peor pronóstico, aún cuando ya es conocido como factor de riesgo para vasoespasma en HSA; en nuestro estudio la incidencia fue de 23,3% (20 pacientes) ligeramente menor al estudio Héctor Rodolfo-Castro 2005, donde el antecedente de tabaquismo lo presentaron el 37% (64 pacientes). El 36% (63 pacientes) presentaron antecedentes de alcoholismo; aunque ellos resaltan que el consumo de alcohol se presentó como factor protector de los pacientes con HSA, nuestra incidencia fue del 21% para el consumo de alcohol con resultados similares de neuroprotección al igual que el uso de ASA como antecedentes modificables.
3. El antecedente de hipertensión arterial en nuestro estudio fue 79,1% vs. 41% de estudio Héctor Rodolfo-Castro 2005, ya se sabe que está muy relacionado con la ruptura aneurismática pero al igual que el tabaquismo no demostró influencia en el pronóstico del paciente.

4. El Hunt y Hess de alto riesgo (grados III, IV y V), resangrado, neumonía, presencia de infarto cerebral, ventilación mecánica y la presencia de complicaciones durante el ingreso, fueron estadísticamente significativas como factores que empeoraron el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (Jiménez 2002); en nuestro estudio se evidencia que la población de estudiada aproximadamente el 56% de los pacientes de acuerdo a la escala Hunt y Hess (Manifestaciones clínicas) fueron grado II y un 32% III-IV, solo un 2% se encontraban en severidad clínica grado V, encontramos que a mayor grado de HH aumenta el riesgo de vasoespasmos clínicos ($p < 0,05$). Según la escala de Fisher al momento del ingreso el 25,6% correspondió al grado IV, 72,1% al grado III- II y 2,3% al grado I, siendo el grado III el de mayor riesgo de incidencia para vasoespasmos clínicos, resultados que han sido obtenidos en otros estudios (Fisher, 1980).

5. La terapéutica médica menor a los tres (3) días posterior al ictus hemorrágico, sirve como factor de riesgo y por consiguiente de pronóstico en los pacientes, para la disminución de incidencia de vasoespasmos clínicos en ambos grupos estudiados ($P < 0,05$). Se obtuvo que de acuerdo al inicio de la terapéutica médica con el uso de Estatinas más Sulfato de Magnesio en la aparición de vasoespasmos fue inferior al grupo de pacientes que usó Nimodipina, reduciendo la incidencia en 3% del grupo prospectivo versus un 20% que arrojó el grupo retrospectivo en pacientes con menos de tres (3) días post ictus para el inicio de la terapéutica médica y de 20% versus 77% de aquellos que inician la terapéutica tardía ($p < 0,05$) anexo pág 116.

6. Dentro de la situación de comparación del esquema de tratamiento seguido en la unidad de emergencia y desastre del HULR; al estudiar los factores de riesgo como: el sexo, la edad, manifestaciones clínicas, escala de Fisher,

HTA, consumo de alcohol y tabaco, consumo de AINES, ASA y anticoagulante no se evidencia diferencias significativas entre las series $p>0,05$ situación que demuestra la homogeneidad de las muestra de los dos grupos de paciente estudiados con HSA, por lo tanto demuestra la validez del ajuste del modelo de regresión logística como comparación de las series como factor pronostico en la aparición de vasoespasmio como complicación, demostrándose un mejor pronóstico en el grupo prospectivos (uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio) de 6 veces con respecto al grupo retrospectivo (uso de Nimodipina) con una significancia estadística de $p<0,05$ y con una sensibilidad del 91% al realizar la curva ROC.

7. La ubicación topográfica y angiografica del evento vascular encontramos una alta incidencia en el grupo control en las arterias comunicante anteriores (19 pacientes), arterias comunicantes posteriores (14 pacientes), arterias cerebrales media (12 pacientes), arterias cerebrales posteriores (11 pacientes) y aneurismas múltiples (10 pacientes), la no realización de la misma fue alta (10 pacientes) tomando en cuenta la importancia de este estudio como diagnóstico. No se logró realizar el seguimiento completo a los 6 y 12 meses de haber sido dados de alta.

5.2 RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que todos los pacientes sean evaluados dentro de los primeras 48 horas, e iniciar la terapéutica médica dentro de los primeros tres (3) días para prevención de vasoespasmos, con el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio y/o Nimodipina.
2. Todo paciente considerado Fisher grado III y Hunt y Hess superior al grado III se debe inicial el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio; no obstante la Nimodipina sigue siendo una opcion válida debido a su respaldo por estudios fundamentados. Y para estudios de investigación posteriores deben ser considerados como criterios de inclusión en la selección de la muestra por su alto riesgo de vasoespasmos clínico en este tipo de pacientes.
3. Se recomienda el estudio de investigación posterior con la inclusión de un grupo con el uso combinado de Estatinas, Sulfato de Magnesio y Nimodipina

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A Transcranial Doppler Method in the Evaluation of Cerebrovascular Spasm. *Neuroradiology* 1986; 28:11-6.
2. Adams Hp Jr, Gordon Dl. Non Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 461-462.
3. Adams Hp Jr. Prevention of Brain Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. in: *Cerebral Ischemia: Treatment and Prevention. Neurologic Clinics* 1992; 10: 251-268.
4. Adams Hp, Jergenson Dd, Kassell Nf, Sahs Al. Pitfalls in the Recognition of Subarachnoid Haemorrhage. *J Am Med Assoc* 1980; 224: 794-796.
5. Adams Hp. Antifibrinolytics in Aneurysmal Subarachnoid Hamorrhage. Do they have a Role? *May Be. Arch Neurol* 1987; 44: 114-115.
6. Arauz A, López M, Cantú C, Barinagarrementeria F. Hemorragia Subaracnoidea no Aneurismática. Estudio De Seguimiento A Largo Plazo. *Neurología* 2007; 22(8):502-506.
7. Asano T, Takakura K, Sano K, Et Al. Effects of a Hydroxyl Radical Scavenger on Delayed Ischemic Neurological Deficits Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Results Of Multicenter, Placebo-Controlled Double-Blind Trial. *J Neurosurg* 1996; 84: 792-803.

8. Asano T., Matsui T., Takawa Y.: Reappraisal of The Role of Lipid Peroxidation in the Pathogenesis of Vasospasm: Relevance to Protein Kinase Col.Tivation, In Sano K., Takakura K., Kassell Nf, Et Al (Eds): Cerebral Vasospasm. Proceedings of the Ivth International Conference on Cerebral Vasospasm, Tokyo, 1990.Tokyo: University of Tokyo Press, 1990, Pp 65-70.
9. Asano T.; Tanishima T. Y Col.: Possible Participation of Free Radical Reactions Initiated By Clot Lysis in the Pathogenesis of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. In Cerebral Arterial Spasm. Proceedings of the Second International Workshop, (Wilkins R. H. Ed) Baltimore: Williams and Wilkins 1980; Pp 190-201
10. Asbury Ak, Aldredge H, Heshberg R, Fisher Cm. Oculomotor Palsy In Diabetes Mellitus: A Clinical Pathological Study. Brain 1970; 93: 555-566.
11. Aranda P, Planelis E, Llopis J. Magnesio. Ars Pharmaceutica 2000, 41: 91-100.
12. Awad I, Barnett G. Acute Management of Subarachnoid Hemorrhage. EuroSurgical Topics 1994; 1:137-149.
13. Bambakidis N, Selman W. Subarachnoid Hemorrhage En: Suarez J. Critical Care Neurology and Neurosurgery. New Jersey. 2004; 20:365 77.
14. Bamford J 1991, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and Natural History Of Clinically Subtypes Of Cerebral Infarction. Lancet 1991; 337: 1521.

15. Barker F, Ogilvy C. Efficacy of Prophylactic Nimodipine for Delayed Ischemic Deficit after Subarachnoid Hemorrhage. A Metanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84:405-414.
16. Barker Ii Fg, Ogilvy Cs.: Efficacy of Prophylactic Nimodipine for Delayed Ischemic Deficit After Subarachnoid Hemorrhage: A Metaanalysis. *J Neurosurg* 84:405-414, 1996.
17. Bederson Jb, Awad Ia, Wiebers Do, Et Al. Recomendatioos for the Management of Patients with Unruptured Intracranial Aneurysms. A Statement for Healthcare Professionals from the Stroke Council of the American Herat Association. *Circulation* 2000; 102: 2300-2308.
18. Bendok B.R., Getch C, Malish Timothy W., Batjer H.H. Treatment of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *Seminars in Neurology* 1998, 18:521-531.
19. Blank M.L.; Snyder F. Y Col.: Antihypertensive Activity of an Alkyl Ether Analog of Phophatidylcholine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1979; 90: 1194-1200.
20. Boet R, Chan Mt, Poon Ws, Wong Gt, Gin T: Intravenous Magnesium Sulfate to Improve Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Interim Report from a Pilot Study. *Acta Neurochir* 2005; Suppl 95:263–264.
21. Botia E, Vivancos J, León T, Segura T, Fernández-García C, López-López F. Factores Predictores De Mortalidad Y De Desarrollo De Complicaciones Neurológicas en la Hemorragia Subaracnoidea no Traumática. *Rev Neurol* 1996; 24 (126): 193-198.

22. Boulanger C., Lüscher Tf: Release of Endothelin from Porcine Aorta: Inhibition by Endothelium Derived Nitric Oxide. *J Clin Invest* 1990; 85:587-590
23. Broderick J, Viscoli C, Brott T. Major Risk Factors for Aneurismal Subarachnoid Hemorrhage in the Young is Modifiable. *Stroke* 2003; 34:1375-81.
24. Broderick Jp, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The Risk Ofsubarachnoid and Intracerebral Hemorrhages in Blacks as Compared Withwhites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-736.
25. Cardentey-Pereda A, Pérez-Falero L. Hemorragia Subracnoidea. *Revista de Neurología*. 2002; 34:954-66.
26. Castañuela C. Hipertensión Endocraneana. *Acta Neurobiológica Colombiana* 2001; 17:126-139.
27. Chen J, Zhang Zg, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, Zhang C, Lu M, Katakowski M, Feldkamp Cs, Chopp M. Statin Induce Angiogenesis, Neurogenesis, and Synaptogenesis after Stroke. *Ann Neurol*. 2003; 53: 743–751.
28. Claassen J, Bernardini Gl, Kreiter K, Et Al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited. *Stroke* 2001; 32:2112-20.

29. De Gans, Niewkamp D, Rinkel G, Et Al. Timing of Aneurysm Surgery in Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Literature. *Neurosurgery*. 2002; 50: 336-42.
30. Delanty N, Vaughan Cj. Vascular Effects of Statin in Stroke. *Stroke*. 1997; 28:2315–2320.
31. Deuschman CJ, Haines SJ: Anticonvulsant Prophylaxis in Neurological Surgery. *Neurosurgery* 17:510-517, 1985.
32. Dickens BF, Weglicki WB, Li YS, Mak IT. Magnesium deficiency in vitro enhances free radical-induced intracellular oxidation and cytotoxicity in endothelial cells. *FEBS Lett*. 1992, 311: 187-191.
33. Duke Bj, Breeze Re, Rubenstein D Et Al. Induced Hypervolemia and Inotropic Support for Acute Cerebral Arterial Insufficiency: An Underused Therapy. *Sur Neurol* 1998; 49:51-57.
34. Dumont A, Dumont R, Chow M, Et Al. Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Putative Rol of Inflammation. *Neurosurgery*. 2003; 53:123-35.
35. Edlow Ja, Capland Lr. Avoiding Pitfalls in the Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 29-36.
36. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingelbrigtsen T, Romner B: Prophylactic Hyperdynamic Postoperative Fluid Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: a Clinical, Prospective, Randomized, Controlled Study. *Neurosurgery* 2001; 49: 593–605

37. Ekelund A, Saveland H, Romner B, Et Al. Is Transcranial Doppler Sonography Useful in Detecting Late Cerebral Ischaemia after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage? *Br J Neurosurg*.1996; 10:19-25
38. Ellis E.F.; Nies A.S. Y Col.: Cerebral Arterial Smooth Muscle Contraction by Thromboxane A₂, *Stroke* 1977; 8: 480-482
39. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz Ma, Liao Jk. Stroke Protection by 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl (Hmg)-CoA Reductase Inhibitors Mediated by Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:8880–8885.
40. Eskridge Jm, Newell Dw, Pendleton Ga. Transluminal Angioplasty for Treatment of Vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 387-399.
41. Fandiño J, Kaku Y, Schuknecht B, Et Al. Improvement of Cerebral Oxygenation Patterns and Metabolic Validation of Superselective Intraarterial Infusion of Papaverine for the Treatment of Cerebral Vasospasm. *J Neurosurg* 1998; 89:93-100.
42. Fandiño, J., Wieser, H.G., Krayner, S., et al.: Barbiturate coma for intractable cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*; 88:192A, 1998.
43. Fathi., A.R., Graupner, T., Hidalgo, T., Rohrer, J., Schroth, G., Fandiño, J.: Norepinephrine induces dilatation in the rabbit basilar artery after subarachnoid hemorrhage in vivo *Schweiz Arch Neurol Psych*; 156: 382, 2005.

44. Faraci F.M.: Endothelium-Derived Vasoactive Factors and Regulation of the Cerebral Circulation. *Neurosurgery* 1993; 33: 648-659.
45. Faraci Fm., Heistad Dd.: Endothelium- Derived Relaxing Factor Inhibits Constrictor Response of Large Cerebral Arteries to Serotonin. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1992; 12: 500- 506.
46. Findlay J, Kassell N, Weir K, Et Al. A Randomized Trial on Intraoperative, Intracisternal, Tissue Plasminogen Activator for the Prevention of Vasospasm. *Neurosurgery.* 1995; 37:168-78.
47. Findlay Jm, Macdonald Rl, Weir Bk. Current Concepts of Pathophysiology and Management of Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1991; 3: 336–361.
48. Findlay S.R.; Lichtenstein L.M. Y Col.: Contraction of Guinea Pig Ileal Smooth Muscle by Acetyl Glycerol Ether Phosphorylcholine. *Am. J. Physiol.* 1981; 241:C130-C133
49. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoidhemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery.* 1980; 6:1-9.
50. Fisher Cm. Clinical Syndromes in Cerebral Thrombosis, Hypertensive Hemorrhage, and Ruptured Saccular Aneurysm. *Clini Neurosurg* 1975; 22: 117-147.

51. Fu J.Y., Masferrer JI., Seibert K., Raz A., Needleman P.: The Induction And Supresión of Prostaglandin H2 Synthase (Cyclooxygenase) in Human Monocytes .J. Biol. Chem. 1990; 265:16737-16740
52. Fuji S., Fujitsu K.: Experimental Vasospasmv in Cultured Arterial Smooth-Muscle Cells. Part 1 Contractile and Ultrastructural Changes Caused by Oxyhemoglobin. J. Neurosurg 1988; 69: 92-97.
53. Gasser, S., Kahn, N., Yonekawa, Y., Imhof, H.G., Keller, E.: Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: Feasibility and intensive care complications. J Neusurg Anesthesiol; 15: 240-248, 2003.
54. Gorman F.F.; Bunting S. Y Col.: Modulation of Human Platelet Adenylate Cyclase by Prostacyclin (Pgx): Prostaglandins 1977; 13:377- 388
55. Graff-Redford Nr, Torner J, Adams Hp, Kassell Nf. Factors Associated with Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage. A Report of the Cooperative Aneurysm Study. Arch Neurol 1989; 46: 744-752.
56. Graves Ej. Detailed Diagnoses and Procedures, National Hospital Discharge Survey, 1990. Vital Health Stat 13 1992; 113: 1-225.
57. Grosset D, Straiton J, Du T, Et Al. Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage by Paridly Increasing Transcranial Doppler Velocity and Cerebral Blood Flow Changes. Stroke.1992; 23:674-9
58. Haley E, Kassel N, Apperson-Hansen C. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Aneurysmal

Subarachnoid Hemorrhage. A Cooperative Study in North America. *J Neurosurg.* 1997; 86:467-74

59. Haley Ec Jr, Kassell Nf, Apperson-Hansen C, Maile Mh, Alves Wm. A Randomized, Double-Blind, Vehicle- Controlled Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Cooperative Study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86: 467-474.
60. Haley Ec Jr, Kassell Nf, Torner Jc: A Randomized Controlled Trial of High-Dose Intravenous Nicardipine in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78:537–547
61. Haley Ec Jr., Kassell Nf., Torner Jc., y col: A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J. Neurosurg.* 80:788-796,1994.
62. Hans P. Pharmacological Therapeutic Prospects of Cerebral Vasospasm. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 374-381.
63. Harada T., Mayberg Mr.: Inhibition of Delayeterial Narrowing by the Iron-Chelating Agent Deferoxamine. *J .Neurosurg.* 1992; 77:763-767
64. Harrod C, Bendok B, Batjer H, Et Al. Prediction of Cerebral Vasospasm in Patients Presenting with Aneurysmal Subrachnoid Hemorrhage: A Review. *Neurosurgery.* 2005; 56:633-51
65. Hijdra A, Browsers Pjam, Vermeulen M, Van Gijn J. Grading The Amount of Blood on Computerized Tomography after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1987; 21: 1156-1161.

66. Hijdra A, Van Gijn J. Early Death from Rupture of Intracranial Aneurism. *J Neurosurg* 1983; 57: 7
67. Hijdra A, Vermeulen M, Van Gijn J, Van Crevel H. Respiratory Arrest in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology* 1984; 34: 1501-1505
68. Hirashima Y., Endo S. Y Col.: Plateletactivating Factor (Paf) Concentration and Paf Acetylhydrolasa Activity in Cerebrospinal Fluid of Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1994; 80: 31-36
69. Hoh B, Carter B, Ogilvy C. Risk of Hemorrhage of Unsecured, Unruptured Aneurysms during and after Hypertensive, Hypervolemic Therapy. *Neurosurgery.* 2002; 50:1207-1212
70. Horsky LI, Pluta Rm Y Col.: Role of Ferrous Iron Chelator 2, 2' - Dipyridyl in Preventing Delayed Vasospasm in a Primate Model of Subarachnoid Hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1998; 88:298- 303
71. Humphrey D.M.; Mc Manus L.M. Y Col.: Morphologic Basis of Increased Vasculopermeability Induced by Acetyl Glycerol Aether Phosphorilcholine. *Lab. Invest.* 1984; 50: 16-25.
72. Ignarro Lj.: Biosynthesis and Metabolism of Endothelium-Derived Nitric Oxide. *Annu .Rev. Pharmacol.Toxicol.* 1990; 30:535- 560.
73. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 1995; 26: 761-766.

74. Ingall Tj, Wiebers Do. Natural History of Subarachnoid Hemorrhage. En: Whisnant Jp, Ed. Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials. Boston: Butterworth Heinemann; 1993. P. 174-186.
75. Inoue T, Shimizu H, Kaminuma T, Tajima M, Watabe K, Yoshimoto T. Prevention of Cerebral Vasospasm by Calcitonin Gene-Related Peptid Slow-Release Tablet After Subarachnoid Hemorrhage in Monkeys. Neurosurgery 1996; 39: 984 -990.
76. Iwaza K.; Bernanke D.A. Y Col.: Nonmuscle Arterial Constriction after Subarachnoid Hemorrhage: Role of Growth Factor Derived from Platelets. Neurosurgery 1993; 32: 619-624
77. Janjua N, Mayer Sa. Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. Current Opinion in Critical Care 2003; 9:113-119.
78. Jiménez C. Tratamiento del Vasoespasmo Cerebral Asociado a Hemorragia Subaracnoidea Espontánea Mediante Angioplastía Percutánea con Balón. Iatreia 2002; 15(1):164-9.
79. Kassel Nf, Haley Ec Jr, Apperson-Hansen C, Alves Wm. Randomized, Double-Blind, Vehicle- Controlled Trial of Tirilazad Mesylate in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Cooperative Study in Europe, Australia and New Zealand. J Neurosurg 1996; 84: 221-228.
80. Kassell N, Torner J, Adams H: Antifibrinolytic Therapy in the Acute Period Following Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. J. Neurosurg 1984; 61:225-230

81. Kassell Nf, Sasaki T, Colohan Art, Nazar G. Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1985; 16(4): 562-72
82. Kasuya H, Shimizu H, Kagawa M: The Effect of Continuous Drainage of Cerebrospinal Fluid in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Analysis of 108 Patients. *Neurosurgery*.1991; 28:56–59
83. Kikuchi T., Okuda Y., Kaito N., Abe T.: Cytokine Production in Cerebrospinal Fluid after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol. Res.* 1995; 17:106- 108
84. Kim D, Joseph M, Ziadi S, Et Al. Increases of Cardiac Output can Reverse Flow Déficit from Vasospasm Independent of Blood Pressure: A Study Using Xenon Computed Tomographic Measurement of Cerebral Blood Flow. *Neurosurgery*. 2003; 53:1044; 52.
85. Kiwak K.; Moskowitz M.A.: Leukotrine Production in Gerbil Brain after Ischemic Insult, Subarachnoid Hemorrhage, and Concussive Injury. *J.Neurosurg.* 1985; 62: 865-869
86. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, Et Al. Incidence and Prognosis of Subarchnoid in Japanese Rural Community. *Stroke* 1989; 20: 1150-1155.
87. Kleinpeter G, Lehr S. Characterization of Risk Factor Differences in Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg* 2003; 46:142-8

88. Klingelhofer J, Dander D, Holzgraefe M, Bischoff C, Conrad B. Cerebral Vasospasm Evaluated by Transcranial Doppler Ultrasonography at Different Intracranial Pressures. *J Neurosurg* 1991; 75:752-8.
89. Koivisto T, Nanninen N, Hurskainen H, Et Al. Outcomes of Early Endovascular versus Surgical Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms. *Stroke*. 2000; 31:2369-77.
90. Koos Y, Start P, Study Group. Antifibrinolytic Treatment in Subarachnoid Hemorrhage. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Neurology* 2000; 54: 77-82.
91. Kopitnik Ta, Samson Ds. Management of Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 947-959.
92. Laires MJ, Monteiro CP, Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease. *Front. Biosci*, 2004, 9: 262-276.
93. Lance Jw. Headache Related Sexual Activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1226-1230.
94. Lanzino G, Kassell N, Dorsch N, Et Al. Double-Blind Randomized, Vehicle-Controlled Study of High-Dose Tirilazad Mesylate in Women with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Part 2. A Cooperative Study in Northamerica. *J Neurosurg*.1999; 90:1011-17.
95. Le Roux P, Elliott J, Eskridge J, Et Al. Risks and Benefits of Diagnostic Angiography after Aneurysm Surgery: A Retrospective Analysis of 597 Studies. *Neurosurgery*. 1998; 42:1248-54.

96. Leipzig T, Redelman K, Horner T. Reducing the Risk of Rebleeding Before Early Aneurysm Surgery: A Possible Role for Antifibrinolytic Therapy. *Journal Neurosurg.* 1997; 86:220-5.
97. Lindegaard Kf, Nornes H, Bakke Sj, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage Investigated by Means of Transcranial Doppler Ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wein).* 1988; 42:81-4.
98. Lisakowski C, Walder B, Costanza M, Et Al. Transcranial Doppler versus Angiography in Patients with Vasospasm Due to a Ruptured Cerebral Aneurysm. A Systematic Review. *Stroke.* 2001; 32:2292-8.
99. Macdonald, R.L., Zhang, Z.D., Curry, D., Elias, M., Aihara, Y., Halpern, H., Jahromi, B.S., Johns, L.: Intracisternal sodium nitroprusside fails to prevent vasospasm in nonhuman primates. *Neurosurgery* 51: 761-768; discussion 768-770, 2002.
100. Macdonald R.L., Weir Bka. : A Review of Hemoglobin and the Pathogenesis of Cerebral Vasospasm. *Stroke* 1991; 22:971-982.
101. Mantovani A., Bussolino F., Dejanae: Cytokine Regulation of Endothelial Cell Function. *Faseb J.* 1992; 6: 2591- 2599.
102. Marcus A.J.; Safier L.B. Y Col.: Effects of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine on Human Platelet Function in Vitro. *Blood* 1981; 58: 1027-1031.

103. Masferrer JL, Zweifel Bs y col.: Selective inhibition of inducible Cyclooxygenase 2 in vivo is anti-inflammatory and nonulcerogenic. Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91:3228-3232, 1994.
104. Mariak Z, Krejza J, Swiercz M Y Cols. Seguridad de la Ultrasonografía Doppler Transcraneal para el Diagnóstico de Espasmo de la Arteria Cerebral Media Determinado por Análisis Roc (Receptor Operating Characteristic Análisis). J Neurosurg 2002; 96:23–30.
105. Mathiesen T., Andersson B., Loftenius A., Von Holst H.: Increased Interleukin-6 Levels in Cerebrospinal Fluid Following Subarachnoid Hemorrhage. J. Neurosurg. 1993; 78:562-567.
106. Mayberg H, Batjer H, Dacey R, Et Al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Herat Association. Circulation.1994; 90:2592-605.
107. Mayberg. Warning Leaks and Subarachnoid Hemorrhage. West J Med 1990; 153: 549-550.
108. Mc Manus, Lm: Pathobiology of Platelet- Activating Factors. Pathol. Inmunopathol. Res. 1986; 5:104- 117.
109. MDConsult Drug Information. Magnesium sulfate 2001.<http://home.mdconsult.com/das/drug/body/0/1/1689.html> - D001689. Recuperado 01/02/2009.

110. Mee E, Dorrance D, Lowe D, Neil-Dwyer G. Controlled Study of Nimodipine in Aneurysm Patients Treated Early after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 484-491.
111. Minami, N.; Tani, E Y Col.: Effects of Inhibitors of Proteinkinase C and Calpain in Experimental Delayed Cerebral Vasospasm. *J.Neurosurg.* 1982; 76: 111-118.
112. Misra, A.P., Fridovich, I.: The Generation of Superoxide Radical during the Autoxidation of Hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1972; 247: 6960-6962.
113. Moppet I, Mahajan R. Transcranial Doppler Ultrasonography in Anesthesia and Intensive Care Unit. *Bja* 2004; 93:710-24.
114. Muir Kw, Lees Kr, Ford I, Davis S: Magnesium for Acute Stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial): Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2004; 363:439–445.
115. Muizeelar J, Zwienenberg M, Rudisill N, Et Al. The Prophylactic use of Transluminal Ballon Angioplasty in Patients with Fisher Grade 3 Subarachnoid Hemorrhages: A Pilot Study. *J Neurosurg.*1999; 91:51-8.
116. Murayama Y, Song J, Uda K, Et Al. Combined Endovascular Treatment for Both Intracranial Aneurysm and Symptomatic Vasospasm. 2003. *Ajnr*; 24:133–139.
117. Mut F. New Treatment Options in Migraine Neurology Treatment Updates - © 2000 Medscape, Inc. *Cme*, 38, 1994.

118. Nader Se, Trobe Jd. Pupil Sparing in Oculomotor Palsy: A Brief Review. *Ann Neurol* 1983; 13: 143-148 65-768.
119. Neil-Dwyer G., Mee Y Col.: Early Intervention with Nimodipine in Subarachnoid Hemorrhage. *Eur. Heart J.* 1987; (Suppl. K):41-47.
120. Newell D, Grady M, Eskridge J, Et Al. Distribution of bangiographic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Implications for Diagnosis by Transcranial Doppler Ultrasonography. *Neurosurgery.*1990; 27:574-7.
121. Newell Dw, Eskridge Jm, Mayberg Mr, Grady Ms, Winn Hr. Angioplasty for the Treatment of Symptomatic Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg* 1989; 71: 654-660.
122. Nishizawa, S.; Nezu, N. Y Col.: Direct Evidence for a Key Role of Proteinkinase C in the Development of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1992; 76:635-639.
123. Niskanen M, Koivisto T, Ronkainen A, Et Al. Resource Use after Subarachnoid Hemorrhage: Comparisson between Endovascular and Surgical Treatment. *Neurosurgery.* 2004; 54:1081-88.
124. Noro M, Katayama Y, Kojima J, Et Al. Prophylactic Management of Excessive Natriuresis with Hidrocortisona for Efficient Therapy after Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2003; 34:2807; 11.
125. Öhman J, Servo A, Heiskanen O. Long-Term Effects of Nimodipine on Cerebral Infarcts and Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Surgery. *J Neurosurg* 1991; 74: 8-13..

126. Okada Y, Shima T, Nishida M, Et Al. Comparison of Transcranial Doppler Investigation of Aneurysmalvasospasm with Digital Subtraction Angiographic and Clinical Findings. *Neurosurgery* 1999; 45:443–50.
127. Oliveira-Filho J, Ezzeddine M, Segal A, Et Al. Fever in Subarachnoid Hemorrhage: Relationship to Vasospasm and Outcome. *Neurology* 2001; 1299-304.
128. Osaka K.: Prolonged Vasospasm Produced by the Breakdown Products of Erythrocytes. *J.Neurosurg.* 1977; 47:403- 411.
129. Oskouian R, Martin N, Hong J, Et Al. Multimodal Quantitation of the Effects of Endovascular Therapy for Vasospasm on Cerebral Blood Flow, Transcranial Doppler Ultrasonographic Velocities, and Cerebral Artery Diameters. *Neurosurgery* 2002; 51:30-43.
130. Paoletti P.; Gaetano, P. Y Col.: Csf Leukotrienes C4 Following Subarachnoid Hemorrhage. *J.Neurosurg.* 1988; 69: 488-493.
131. Pareda-Cardentey Ai, Falero-Pérez Ar. Hemorragia Subaracnoidea. *Rev Neurol* 2002; 34(10):954-66.
132. Parra A, Kreiter Kt, Williams S, Sciacca R, Mack Wj, Naidech Am, Et Al: Effect of Prior Statin Use on Functional Outcome and Delayed Vasospasm after Acute Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Matched Controlled Cohort Study. *Neurosurgery* 2005; 56: 476–484.

133. Paul K, Kestle J, Macdonald J, Et Al. Marked Reduction on Cerebral Vasospasm with Lumbar Drainage of Cerebrospinal Fluid after Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg.*2004; 100; 215-24 .
134. Paulson Gw. Weightlifter'S Headache. *Headache* 1983; 23: 193-19.
135. Peck P, Del Negro A. Can We Avoid Losing Patients to Stroke En [Www.Medscape.Com](http://www.Medscape.Com). Recuperado 01/02/2008.
136. Perez J, Labanda J, Secales I "Medicina Nuclear Clínica" Primera Edición 1994. Madrid, España 252-295. Editorial Marban, S.L.
137. Petruk Kc, West M, Mohr G, Et Al. Nimodipine Treatment in Poor Grade Aneurysm Patients. Results of a Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505- 517.
138. Philippon J, Grobb R, Dageou F, Guggiani M, Rivierez M, Viars P. Prevention of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage. A Controlled Study with Nimodipine. *Acta Neurochir* 1986; 82: 110-114.
139. Philips Lh Ii, Whisnant Jp, O'Fallon Wm, Stundt Tm. The Unchanging Pattern of Subarachnoid Hemorrhage in a Community. *Neurology* 1980; 30: 1034-1040.
140. Pickard J, Murray G, Illingworth R, Et Al. Effect of Oral Nimodipine on Cerebral Infarction and Outcome after Subarachnoid Haemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. *Bmj.* 1989; 298:636-42.

141. Pickard Jd, Murray Jd, Illingworth R, Et Al. Effect of Oral Nimodipine on Cerebral Infarction and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. *Br Med J* 1989; 298: 636-642.
142. Pickard, J.D.; Murray, S.D. Y Col.: Effect of Oral Nimodipine on Cerebral Infarction and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage. *British Aneurysm Nimodipine Trial. Br.Med.J.* 1989; 98: 636- 642.
143. Pirisino R., Di Simplicio P., Ignesti G Y Col.: Sulfhydryl Groups And Peroxidase- Like Activity Of Albumin as Scavenger of Organic Peroxides. *Pharmacol. Res. Commun.* 1988; 20:545- 552.
144. Pluta Rm., Oldfield Eh., Boock Rj: Reversal And Prevention of Cerebral Vasospasm by Intracarotid Infusions of Nitric Oxide Donors in a Primate Model of Subarachnoid Hemorrhage. *J. Neurosurg.* 1997; 87:746-751.
145. Pluta, R., Boock, R.J., Afshar, J.K., Clouse, K., Bacic, M., Ehrenreich, H., Oldfield, E.H.: Source and cause of endothelin- 1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 87: 287-293, 1997.
146. Polin R, Apperson H, German P, Et Al. Intra-Arterially Administered Papaverine for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery.* 1998; 42:1256–67.
147. Polin R, Coenen V, Hansen C, Et Al. Efficacy of Transluminal Angioplasty for the Management of Symptomatic Cerebral Vasospasm

- Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92:284–90.
148. Pradilla, G., Vargas, D.L., Thai, Q.A., Legnani, F.G., Clatterbuck, R.E., Mankowski, D.V.M., Essa, A.M., Tamargo, R.J.: Endothelial expression of icam-1 and vcam-1 after subarachnoid hemorrhage in monkeys treated with locally-delivered ibuprofen (abstract). Congress of Neurological Surgeons, 55th Annual Meeting. Boston, 2005.
149. Prat R, Misra M, Dujovny M. Endovascular Treatment of Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Rev Neurosurg*. 1997; 7:149–55.
150. Quintana Marín, Leonidas Cerebral Vasospasm during Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Physiopathological Bases and Treatment *Rev. Neurocirugía*. 2002; Vol V N° 1, Pág. 1-23.
151. Rabinstein Aa, Friedman Ja, Weigand Sd, Mcclelland Rl, Fulgham Jr, Manno Em, Atkinson Jd, Wijdicks Ef. Predictors of Cerebral Infarction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35:1862-6.
152. Reilly C, Amidey C, Tolentino J, Et Al. Clot Volumen And Clerance Rate as Independent Predictor Of Vasospasm alter Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurgery*. 2004; 101:255.
153. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: The Utility of Neuroimaging in the Evaluation of Headache in Patients with Normal Neurological Examinations *Neurology* 1994; 44:1353-4.

154. Rinkel G, Feigin V, Algra A, Et Al. Calcioantagonistas para la Hemorragia Subaracnoidea por Aneurisma (Revisión Cochrane Traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible A: [Http://Www.Update-Software](http://www.update-software). Recuperado 04/02/2008
155. Rinkel Gje, Wijdicks Efm, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers Pj, Van Gijn J. the Clinical Course of Perimesencephalic Non Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Ann Neurol 1991; 29: 463-468.
156. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, Et Al. Antifibrinolytic Therapy for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Sigue 2. Oxford: Update Software.
157. Roos Y. Antifibrinolytic Treatment in Subarachnoid Haemorrhage: A Randomized Placebo-Controlled Trial. Star Study Group. Neurology. 2000; 54:77-82.
158. Roos Ybwem, Levi M, Carrol Ta, Beenen Lfm, Vermeulen M. Nimodipine Increases Fibrinolytic Activity in Patients with Subarachnoid Cerebral Hemorrhage. Stroke 2001; 32: 1860-1862.
159. Rosen Ds, Macdonald Rl. Grading of Subarachnoid Hemorrhage: Modification of the World World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the Basis of Data for a Large Series of Patients. Neurosurgery 2004; 54: 566-75.

160. Rosenwasser Rh, Delgado Te, Buchheit Wa, Freed Mh: Control of hypertension and Prophylaxis Against Vasospasm in Cases of Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Report. *Neurosurgery* 1983; 12:658–661.
161. Ross N, Hutchinson Pj, Seeley H, Kirkpatrick Pj. Timing of Surgery for Supratentorial Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Report of a Prospective Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72:480–484.
162. Ruigrok Ym, Rinkel Gj, Van Gijn J. Ct Patterns and Long-Term Outcome in Patients with an Aneurysmal type of Subarachnoidhemorrhage and Repeatedly Negative Angiograms. *Cerebrovasc Dis* 2002; 14:221-7
163. Sano, K.: Timing of Surgery. The Japanese Experience. In: Calcium Antagonists: Possible Therapeutic Use in Neurosurgery. Proceedings of a Workshop Held in Dorado Beach, Puerto Rico, June 10-11, 1983, P. 3-42 (Battye R.Ed Cerebral Blood Flow Changes. *Stroke*.1992; 23:674-9).
164. Sarner M, Rose Fc. Clinical Presentation of Ruptured Intracranial Aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30: 67-70.
165. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Harva Ev, Et Al.Epidemiology Of Subarachnoid Hemorrhage in Finland from 1983 To 1985. *Stroke* 1991; 22: 848-853.
166. Shibuya, M., Satoh, S.: Effects of fasudil HCL (Ca pro-teín kinase inhibitor) on cerebral vasospasm and infarction. In: McDonald R, ed. cerebral vasospasm. New York, NY: Thieme Medical Publishers; 2003.

167. Singhal Ab, Topcuoglu Ma, Dorer Dj, Ogilvy Cs, Carter Bs, Koroshetz Wj: Ssri and Statin Use Increases the Risk for Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology* 2005; 64: 1008–1013.
168. Smith T, Enterline D. Endovascular Treatment of Cerebral Vasospasm. *Jvir.* 2000; 11:547-58.
169. Sonobe, M.; Suzuki, J.: Vasospasmogenic Substance Produced Following Subarachnoid Hemorrhage and Its Fate. *Acta Neurochir.* 1978; (Wien) 44: 97-106.
170. Springdorf J, Fredericksen M, Eskessen V, Et Al. Trends in Monitoring Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Bja* 2005; 94:259-70.
171. Sterzer P, Meintzschel F, Roßler A, Lanfermann H, Steinmetz H, Sitzer M. Pravastatin Improves Cerebral Vasomotor Reactivity in Patients with Subcortical Small-Vessel Disease. *Stroke.* 2001; 32:2817–2820.
172. Suarez J, Qureshi A, Yaia A, Et Al. Symptomatic Vasospasm Diagnosis after Subarachnoid Hemorrhage: Evaluation of Transcranial Doppler Ultrasound and Cerebral Angiography as Related to Compromised Vascular Distribution. *Crit Care Med.* 2002; 30:1348-55.
173. Taneda M. Effect of Early Operation for Ruptured Aneurysms on Prevention of Delayed Ischemia Symptoms. *J Neurosurg* 1982; 57: 622-628.
174. Teasdale G. Assesment of Coma and Impaired Consciousness. *Acta Neurochir* 1976; 34:45.

175. Topcuoglu Ma, Ogilvy Cs, Carter Bs, Buonanno Fs, Koroshetzwj, Singhal Ab. Subarachnoid Hemorrhage Without Evidentcause on Initial Angiography Studies: Diagnostic Yield of Subsequent Angiography and Other Neuroimaging Tests. *J Neurosurg* 2003; 98:1235.
176. Torner Jc, Kassell Nf, Wallace Rb, Adams Hp. Preoperative Prognosis Factors for Reebleding and Survival in Aneurysm Patient Receiving Antifibrinolytic Therapy: Report Of The Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1981; 9: 506-513.
177. Treggiari M, Walder B, Suter P, Et Al. Systematic Review of the Prevention of Delayed Ischemic Neurological Deficits with Hypertension, Hipervolemia, and Hemodilution Following Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98:978-86.
178. Treggiari-Venzi Mm, Suter Pm, Romand Ja. Review of Medical Prevention of Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Problem of Neurointensive Care. *Neurosurgery* 2001; 48:249-62.
179. Tseng My, Czosnyka M, Richards H, Pickard Jd, Kirkpatrick Pj. Effects of Acute Treatment with Pravastatin on Cerebral Vasospasm, Autoregulation and Delayed Ischemic Deficit after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. A Phase Ii Randomised Placebp-Controlled Trial. *Stroke.* 2005; 36: 1627-32.
180. Vajkoczy, P., Meyer, B., Weidauer, S., et al.: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin a receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase iia study. *J Neurosurg.* 103: 9-17. 2005.

181. Valdés, G; Roessler, E. Recommendations for the management of hypertensive crisis. A consensus document of the Chilean Society of Hypertension. *Rev. Méd. Chile*, Mar. 2002v.130 n.3.
182. Valone Fh, Epstein Lb.: Biphasic Platelet-Activating Factor Synthesis by Human Monocytes Stimulated with Il-1-Beta Tumor Necrosis Factor, or Ifn-Gama. *J. Immunol.* 1988; 141: 3945- 3950.
183. Van Den Bergh Wm, Algra A, Van Kooten F, Dirven Cm, Van Gijn J, Vermeulen M, Et Al: Magnesium Sulfate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2005; 36:1011–1015.
184. Van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks Efm, Vermeulen, Van Crevel. Acute Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg* 1985; 63: 355-362.
185. Van Gijn J, Rinkel Gj. Subarachnoid Haemorrhage: Diagnosis, Causes and Management. *Brain* 2001; 124:249-78.
186. Vermeulen M, Lindsay Kw, Murray Gd. Antifibrinolytic Treatment in Subarchnoid Hemorrhage. *N Eng J Med* 1984; 311: 432-437.
187. Verweij Rd, Wijdick Efm, Van Gijn J. Warning Headache in Aneurismal Subarachnoid Haemorrhage and Ruptured Aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg* 1980; 82: 11-24.

188. Veyna Rs, Seyfried D, Burke Dg, Zimmerman C, Mlynarek M, Nichols V, Et Al: Magnesium Sulfate Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 96: 510–514.
189. Voldby, B;Y Col.: Regional Cbf, Intraventricular Pressure, and Cerebral Metabolism in Patients with Ruptured Intracranial Aneurysms. *J. Neurosurg.* 1985; 62:48- 58.
190. Vora Y, Suarez-Almazor M, Steinke D, Et Al. Role of Transcranial Monitoring in the Diagnosis of the Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 1999; 44:1237-48.
191. Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Donald Easton. *Enfermedades Cerebrovasculares, Harrison, Principios de Medicina Interna. Decimosexta Edición. Editorial Mcgraw-Hill Interamericana. Madrid 2005. 349.*
192. Weir B. Antifibrinolytics in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. Do they Have a Role? *No. Arch Neurol* 1987; 44: 116-117.
193. Winn Hr, Richardson Ae, Jane Ja. The Long-Term Prognosis in Untreated Cerebral Aneurysms. The Incidence of Late Hemorrhage in Cerebral Aneurysms: A Ten Year Evaluation Of 364 Patients. *Ann Neurol* 1977; 1: 358-370.
194. Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T. Long-Term Follow-Up Study of Unruptered Intracranial Aneurysms. *Neurosurg* 1997; 40:1155-60
195. .

ANEXOS

CLASIFICACIÓN DE HUNT Y HESS.

GRADO*	CUADRO CLINICO
0	Aneurisma integro
I	Asintomático, leve cefalea o rigidez de nuca.
II	Cefalea moderada a severa, rigidez de nuca, compromiso de nervios craneanos (Ej: III, VI)
III	Somnolencia , confuso, con déficit focal leve
IV	Estupor moderado a profundo, hemiparesia moderada a severa, posible rigidez de descerebración precoz y alteraciones vegetativas.
V	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo.

ESCALA DE FISHER

GRADO	HSA en la TAC
I	No se visualiza sangre.
II	Sangre difusa en el espacio subaracnoideo, sin coágulos, en capas verticales de menor de 1 mm de espesor.
III	Coágulos localizados en el espacio subaracnoideo o una capa vertical de sangre mayor o igual a 1 mm.
IV	Sangre intraparenquimatosa o intraventricular.

CLASIFICACIÓN DE LA FEDERACION MUNDIAL DE CIRUJANOS (WFNS).

GRADO*	Escala de Glasgow	Presencia de defecto motor
I	15 puntos	No
II	14-13 puntos	No
III	14-13 puntos	Si
IV	12-7 puntos	Puede tener o no
V	7-3 puntos	Puede tener o no

RANGOS DE VFS POR ECO DOPPLER TRANSCRANEAL

Velocidad media de la arteria cerebral media	ACM : ACI (Relación de Lindegaard)	interpretación
<120	<3	Normal
120-200*	3-6	Vasoespasma leve
>200	>6	Vasoespasma severo

*Nota: Las velocidades en este rango son específicas para el vasoespasma, pero son solo 60% sensibles (Greenberg, 2006).

CLASIFICACIÓN DE LA ESCALA DE RESULTADOS DE GLASGOW

ESCALA DE COMA DE GLASGOW

Puntuación Verbal	PUNTOS
Paciente orientado que conversa	5
Desorientado que conversa	4
Palabras inteligentes, pero sujeto que no conversa	3
Sonidos inteligentes, quejidos	2
No habla no con aplicación de estímulos dolorosos	1
Puntuación Apertura Palpebral	
Abertura palpebral espontánea	4
El sujeto abre los ojos solo con estímulos verbales	3
El sujeto abre los ojos solo con estímulos dolorosos	2
No hay apertura palpebral	1
Puntuación motora	
Cumple ordenes	6
Localiza e intenta la zona corporal del estímulo	5
Retira la zona corporal del estímulo	4
Postura de flexión	3
Postura de extensión	2
Ningún movimientos de las extremidades	1

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR LUIS RAZETTI
DEPARTAMENTO DE EMERGENCIA Y DESASTRES
POSGRADO DE EMERGENCIA Y DESASTRE
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD

Los pacientes denominados grupo retrospectivo se les aplicaran desde el momento del ingreso el siguiente esquema de tratamiento:

1-Reposo absoluto: Decúbito supino con ángulo de cabecera de 30°

2-Mantener adecuadas volemia: Fisiológico 1500 cc/día

3-Oxigenoterapia: 4-6 lts/min por cateter nasal.

4-Dihidropiridinas (Nimodipina): Dosis de 0,5 mg/kg/hora, que se aumenta progresivamente de acuerdo con la tolerancia, hasta llegar a una dosis de 2 mg/kg/h. Se mantiene el tratamiento durante 21 días. La Nimodipina es un antagonista del Calcio perteneciente al grupo de las 1,4 - dihidropiridinas. Los procesos contráctiles de las células musculares lisas dependen de los iones Calcio que penetran en estas células durante las despolarizaciones como corrientes iónicas transmembranales lentas. La Nimodipina inhibe el transporte de iones Calcio a estas células y, por lo tanto, inhibe las contracciones del músculo liso vascular. En experimentos animales, la Nimodipina ejerció un efecto mayor sobre las arterias cerebrales que sobre las arterias de otras partes del organismo. Por su gran lipofilia, que le permite atravesar la barrera hematoencefálica se han detectado concentraciones elevadas de Nimodipina de hasta 12,5 ng/ml en el líquido cefalorraquídeo de pacientes (HSA) tratados con esta. El bloqueo selectivo de los canales de Ca²⁺ de las neuronas de determinadas áreas cerebrales, como el hipocampo y la corteza, puede explicar posiblemente el efecto positivo de la Nimodipina sobre el déficit de aprendizaje y memoria observados en varios modelos animales. El mismo mecanismo farmacológico subyace probablemente al efecto estimulante del flujo sanguíneo y antivasoconstrictor

cerebral de la Nimodipina observado en animales y en el hombre. La Nimodipina disminuye significativamente la lesión neurológica isquémica en pacientes con vasoespasmio secundario a hemorragia subaracnoidea, mejora la sintomatología clínica y disminuye la mortalidad.

5-Dexametasona : 16-32 mgs. Cada 12 horas VIV

6-AINES (ketoprofeno) : 100 mg r. VIV cada 8 horas.

7-Morfina: 10mg diluidos en 10cc solución. 0,9% de manera stat. Luego se esquematiza: administra 2cc VIV cada 8 horas SOS.

8-Vitamina C: 1gr VIV. O.D.

9-Benutrex: 4 cc VIV. O.D.

10-Ranitidina: 50 mg c /8 h VEV.

Cuadro. Clasificación de las estrategias terapéutica en le vasoespasma cerebral inducido por HSA

<i>Tipo de terapia</i>	<i>estrategia</i>
Prevención del vasoespasma	Extracción del coagulo Bloqueo de respuesta inflamatorias. Inactivación o bloqueo de espasmógenos Bloque de la contracción del músculo liso vascular Disrupción del mecanismo contráctil
Reversión del vasoespasma	Angioplastia mecánica vascular Angioplastia farmacológica Bloque de la contracción del músculo liso vascular Vasodilatadores cerebrales
Aumento de la perfusión cerebral	Mejoramientos de factores hemodinámicos Factores reológicos
Neuroprotección y rescate	Medicamentos específicos para el tratamiento del ACV(en investigación) Hipotermia Coma barbitúrico

Cuadro. Resumen de medicamentos y terapias de vasoespasmo cerebral en estudio y desarrollo

<i>Agente/ tratamiento</i>	<i>Estado de la investigaciones</i>
Antagonista de Rc tipo A de la endotelina – 1 (Clazosentan) Vajkoczy et al, 2005	Estudios experimentales positivos Estudios fase IIa y IIB finalizado 2005, con resultados positivos. Estudios fase III en desarrollo
Donadores de NO intratecal (Nitroprusiato Sódico, Nitroglicerina) Macdonald et al, 2002	Polémicos Estudios experimentales con Nitroprusiato Sódico negativos Estudios experimentales con Nitroglicerina positivos
Antiinflamatorios (Ibuprofeno) Pradilla et al, 2005	Bases celulares ICAM-1 Estudios experimentales positivos Estudios clínicos no existentes
Aminoesteroide no glucocorticosteroide (Mesilato de Tirilazad) Haley et al. 1997	Combinado con Nimodipina a dosis 6 mg/kg de peso de disminución en la frecuencia de vasoespasmo en pacientes varones con grados IV y V de Hunt y Hess
Inhibidores de la Ca ⁺⁺ <u>Protein Kinasa C</u> (Fasudil HCL) Shibuya et al, 2003	Resultados clínicos positivos
Catecolaminas	Efecto en vasos cerebrales poco estudiado

(Noradrenalina) Fathi et al, 2003	Posible vasodilatación de vasos cerebrales en modelos de HSA/ vasoespasm cerebral
Coma barbitúrico Fandiño et al, 2003 o Hipotermia inducida Gasser et al, 2003	Mas seguro debido a mejor monitoreo/terapia intensiva Efectos neuroprotectores. Estudios controlados no existentes Solo en vasoespasmos intratables Resultados clínicos positivos.

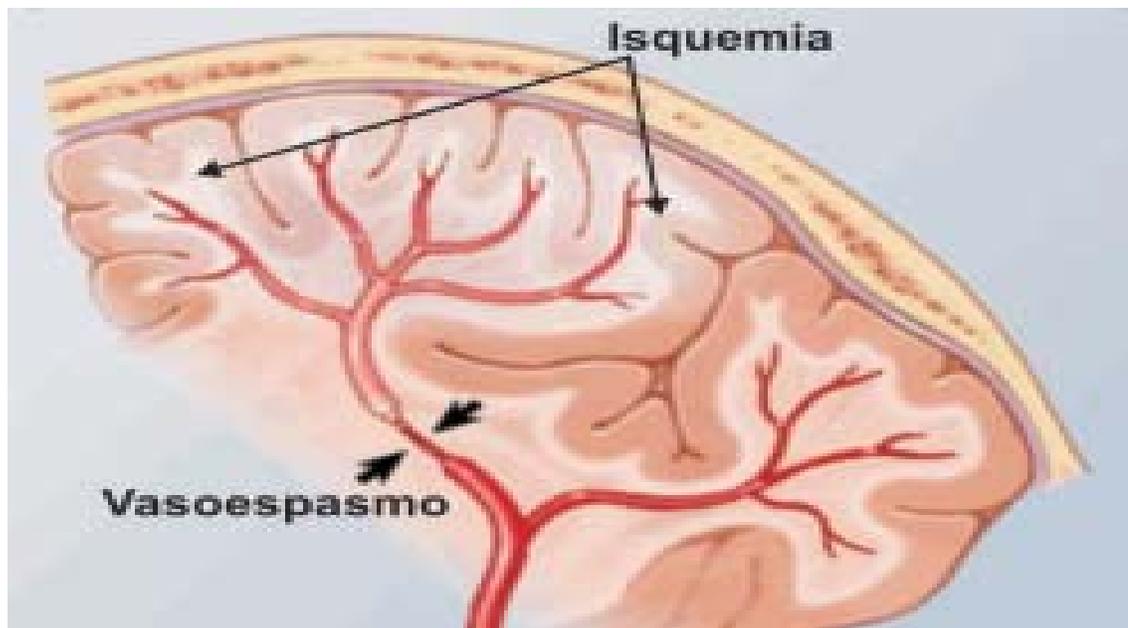


Figura 1.

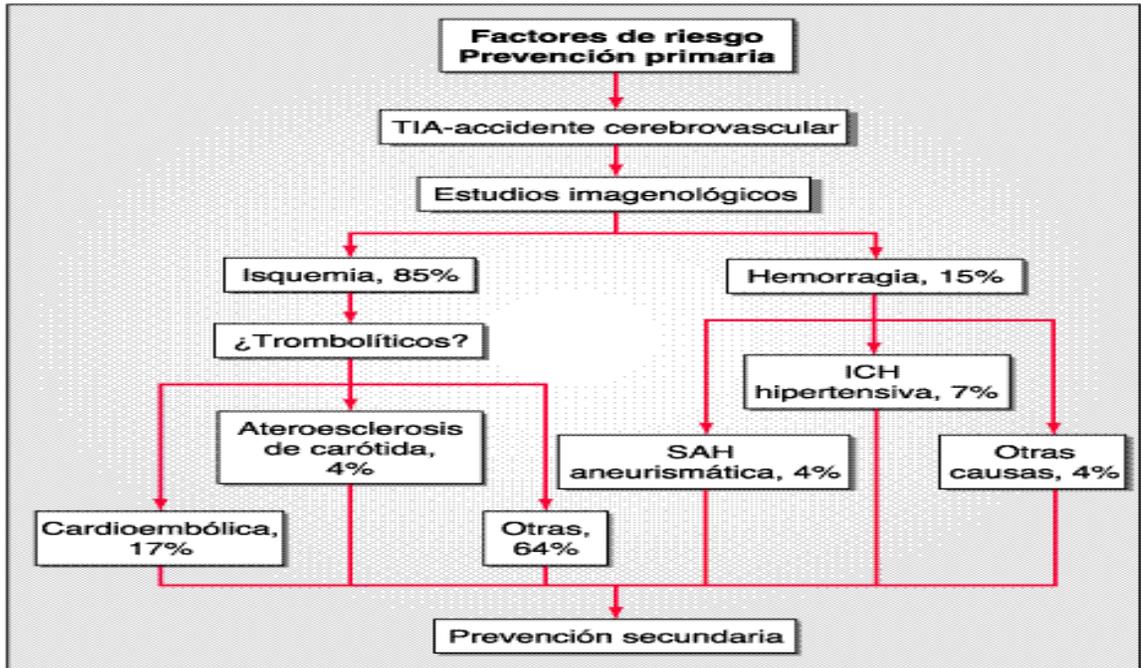


Figura 2.



Figura 3. Punción lumbar en un paciente con Hunt y Hess grado I. Tercer día post HSA

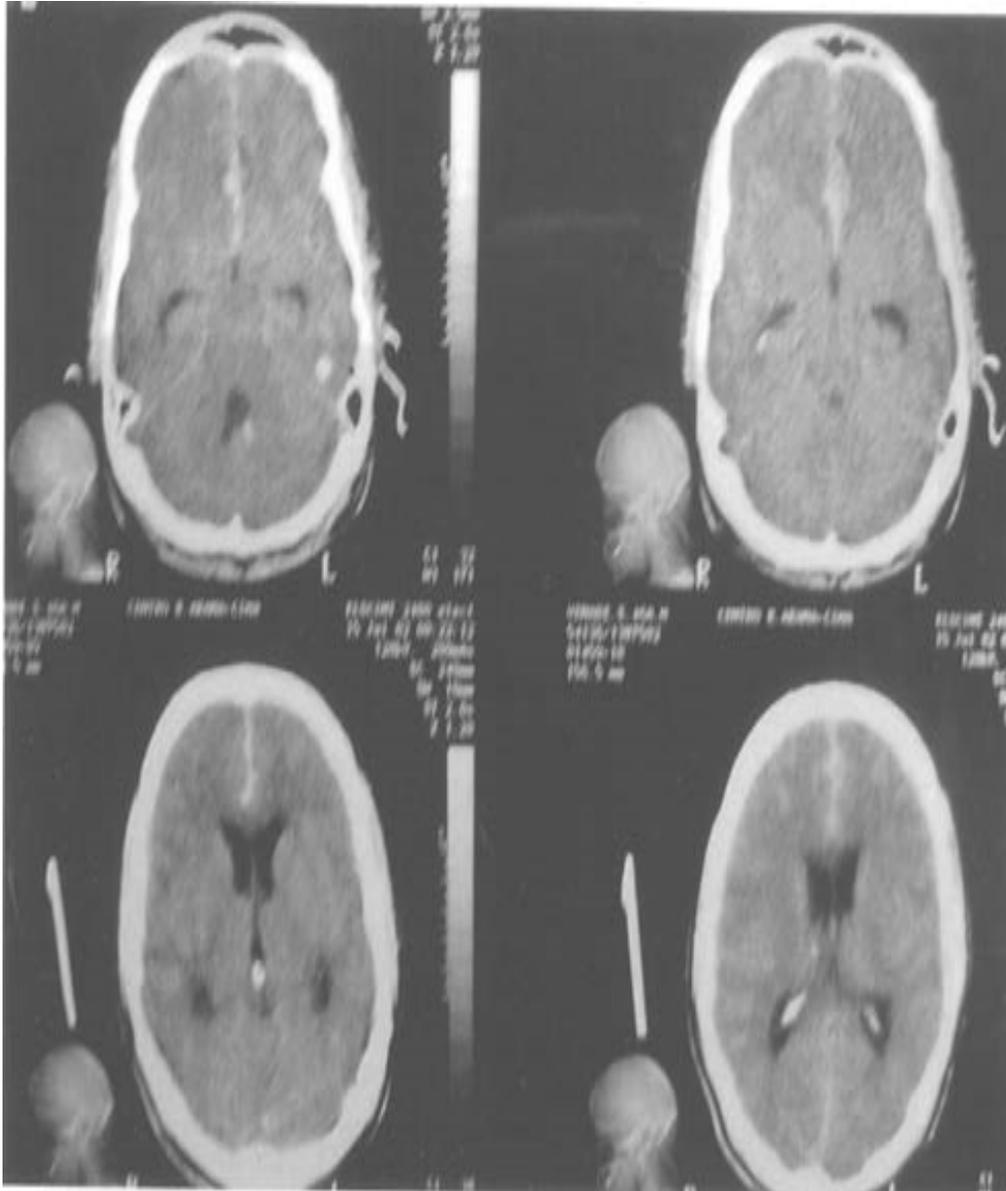


Figura 4. Tomografía axial computarizada de cráneo. Se evidencia una hemorragia subaracnoidea a predominio en la cisterna interhemisférica anterior.

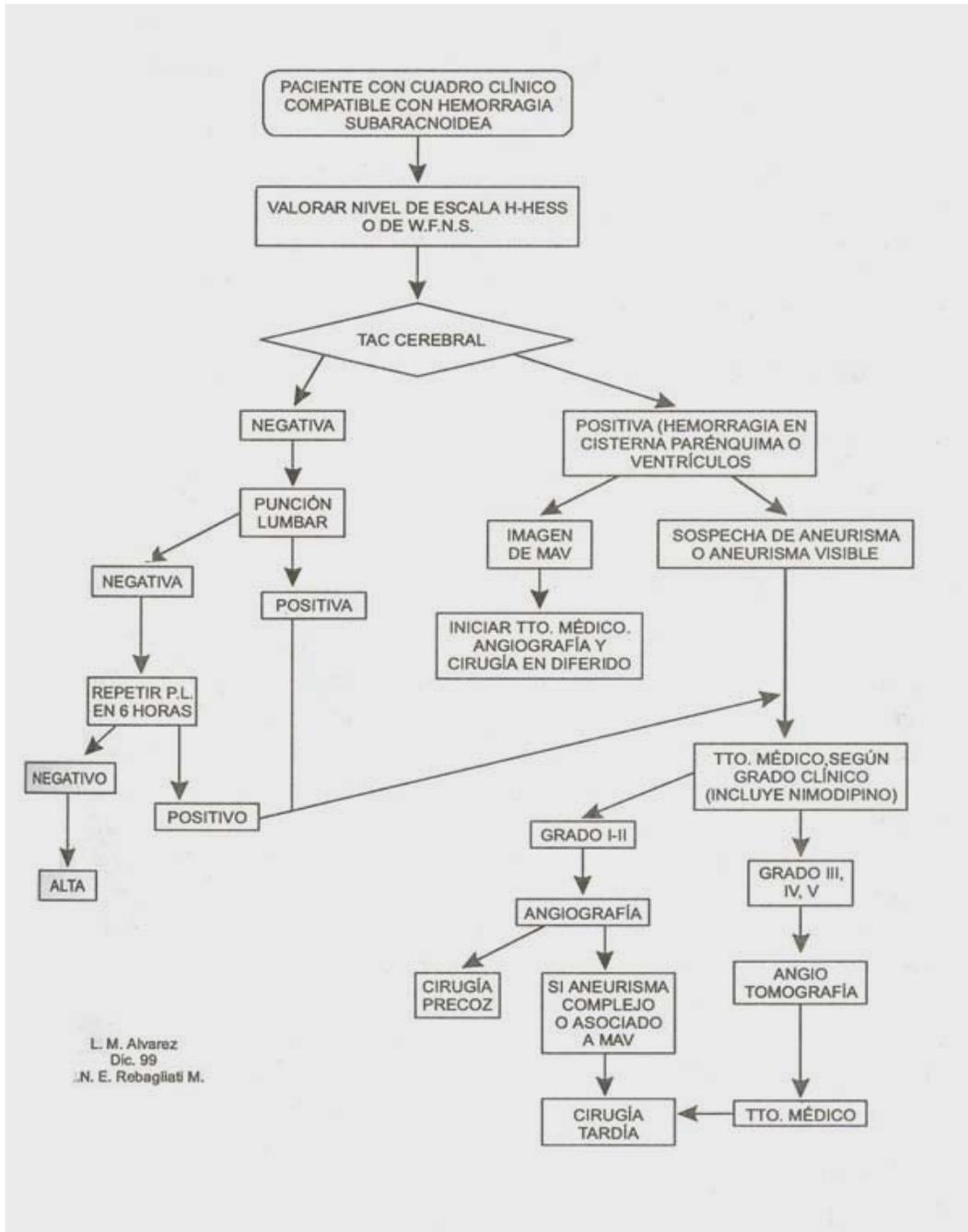


Figura 5. Flujograma de manejo de la hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma o malformación arteriovenosa cerebral.

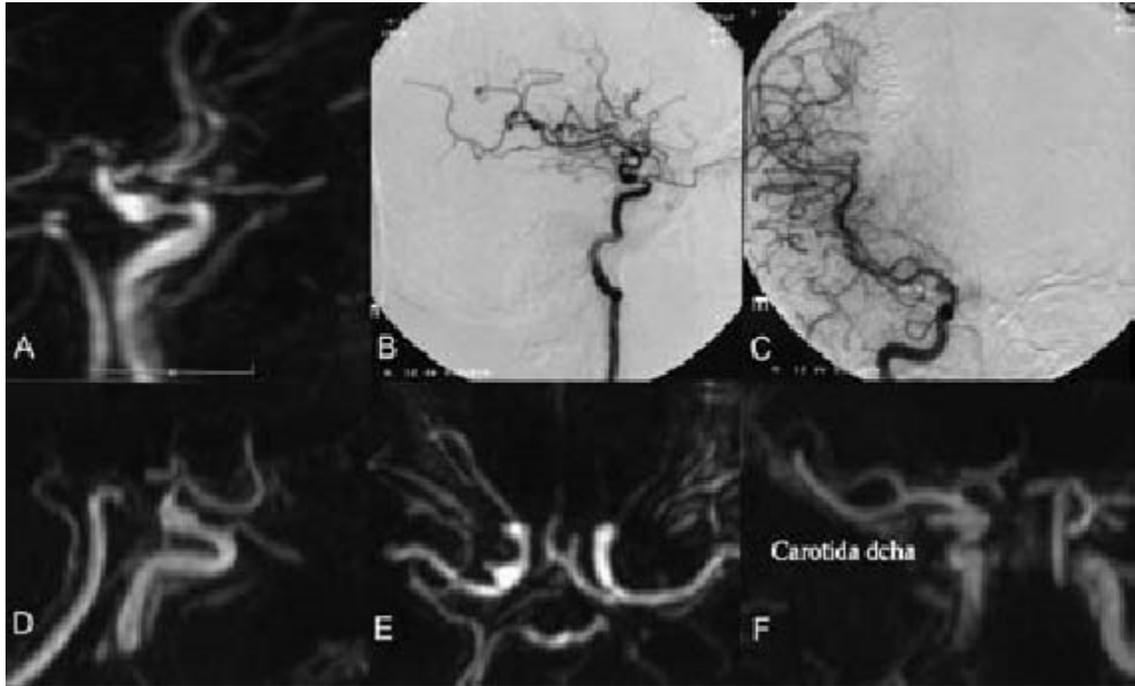


Figura 6. Angio-RM(A) que muestra importante estenosis de la carótida derecha asociada a dilatación post-estenótica concéntrica. Angiografía cerebral en proyección lateral (B) y AP (C) que muestra estenosis de la carótida derecha con dilatación postestenótica. En la proyección AP se muestra pequeña formación sacular en la cara lateral. Angio-RM una semana más tarde en proyección sagital (D), axial (E) y coronal (F) que muestra aumento importante de tamaño de la formación sacular en la cara lateral de la carótida derecha, manteniéndose la dilatación concéntrica de la misma.

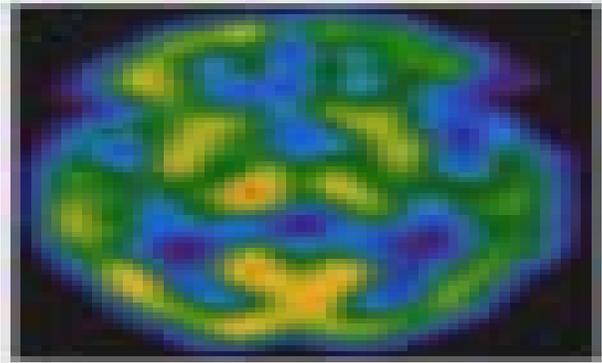


Figura 7. La tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) determina la distribución cerebral de un marcador (trazador) radioactivo inyectado en la sangre. Una vez el marcador radioactivo ha penetrado en el tejido cerebral, permanece transitoriamente localizado. La cantidad de marcador en cada punto del cerebro se determina mediante una cámara. Esta técnica es útil en el estudio de la enfermedad cerebrovascular, epilepsia, tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades cerebrales degenerativas.

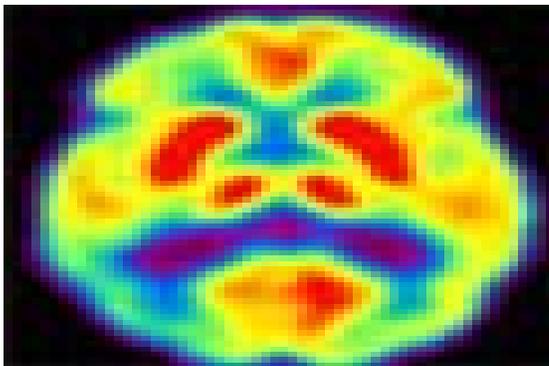


Figura 8. La tomografía por emisión de positrones (PET) permite obtener imágenes del funcionamiento de procesos biológicos que ocurren en el interior del cuerpo humano. Esto permite diferenciar el funcionamiento del tejido enfermo del tejido sano. El contraste que se inyecta al paciente es una solución de azúcar (FDG). Una cámara recoge las señales emitidas por el contraste a lo largo de su recorrido por el cuerpo. Un ordenador analiza las señales y reproduce en imágenes los procesos biológicos detectados. La duración del estudio es de aproximadamente una hora. El estudio debe realizarse en ayunas, exceptuando líquidos como agua o té sin azúcar. Esta técnica es útil para el estudio de pacientes con cuadros de

deterioro intelectual, enfermedad de Parkinson, epilepsia y tumores cerebrales. Además de su aplicación en neurología, esta técnica se utiliza para el diagnóstico del cáncer.



UNIVERSIDAD DE ORIENTE.
NUCLEO DE ANZOATEGUI
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD

Paciente:		Caso N°:	
Edad:		Sexo:	
Fecha de ingreso		Fecha de egreso	
Antecedentes personales	Si	No	
1-EVC			
2-HTA			
3-Tabaco			
4-Alcohol			
5-AINES			
6-Uso De Anticoagulantes			
6-Tto Previo			
7-Tto De HTA			
CLASIFICACIÓN HUNT Y HESS		Grado:	
ESCALA DE FISHER		Grado:	
DIAGNÓSTICO TOPOGRÁFICO			
COMPLICACIÓN	Si	No	

1-Vasoespasmos

2 Fallecimiento

Instrumento de recolección de datos para realizar el trabajo de investigación:

Estudio comparativo del uso de Estatinas más Sulfato de Magnesio versus Nimodipina como tratamiento para la prevención del vasoespasmos clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática atendidos en la emergencia del hospital universitario Dr. "Luis Razetti". Barcelona, Estado Anzoátegui, Enero 2006-Mayo 2008.

Cuadro. Características generales del promedio de edad de los pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Edad media (en años)	49,40
Desviación Típica (en años)	9,444
Edad máxima (en años)	27
Edad mínima (en años)	69

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: se evidencia que la edad promedio de los pacientes fue de 49,4 años con un rango entre 27 y 69 años.

Cuadro. Relación del sexo de acuerdo al grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Edad	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Grupo retrospectivo	12	30	42
	28,6%	71,4%	100,0%
Grupo prospectivo	16	28	44
	36,4%	63,6%	100,0%

Total	28	58	86
	32,6%	67,4%	100,0%

Fuente: Registro de historias clínicas. P=0,441

Análisis: en este cuadro se observa la homogeneidad de la muestra de los pacientes con HSA según el sexo no evidenciándose diferencias significativas entre las series $p > 0,05$

Cuadro. Relación de los antecedentes de acuerdo al grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

		Pacientes con HSA		
		Grupo retrospectivo	Grupo prospectivo	p
Evento vasculocerebral previo	ausente	38 / 90,5%	38 / 86,4%	0,552
	presente	4 / 9,5%	6 / 13,6%	
Hipertensión arterial	ausente	8 / 19,0%	10 / 22,7%	0,675
	presente	34 / 81,0%	34 / 77,3%	
Consumo de tabaco	ausente	30 / 71,4%	36 / 81,2%	0,254
	presente	12 / 28,6%	8 / 18,2%	
Consumo de alcohol	ausente	34 / 81,0%	34 / 77,3%	0,675
	presente	8 / 19,0%	10 / 22,7%	
Uso de aspirina	ausente	20 / 47,6%	28 / 63,4%	0,135
	presente	22 / 52,4%	16 / 36,4%	
Uso de aines	ausente	24 / 57,1%	16 / 36,4%	0,053
	presente	18 / 42,9%	28 / 63,4%	
Uso de anticoagulante	ausente	34 / 81,0%	40 / 90,9%	0,185
	presente	8 / 19,0%	4 / 9,1%	

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: al analizar la relación de los antecedentes del los pacientes se evidencia la homogeneidad de las muestra, no se evidencia diferencias significativas entre las series mediante la correlación de Chi cuadrado de Pearson $p > 0,05$

Cuadro. Relación del promedio de edad mediante la Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra y la prueba T Student según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

		EDAD
N		86
Parámetros normales(a,b)	media	49,40
	desviación típica	9,444
Diferencias más extremas	absoluta	,075
	positiva	,075
	negativa	-,075
Z de Kolmogorov-Smirnov		,694
Sig. Asintót. (bilateral)		,721

a La distribución de contraste es la normal.

b Se han calculado a partir de los datos.

	Prueba de Levene		Prueba T para la igualdad de medias			Desviación típ.
	F	Sig.	N	Media	p	
Grupo retrospectivo	,367	,546	42	50,76	,191	8,667
Grupo prospectivo			44	48,09		10,055

Fuente: Registro de historias clínicas

Análisis: al analizar las edades de los pacientes como variable paramétrica se realiza la prueba KS para ver la normalidad de la variable, ($p > 0,05$) lo cual demuestra el ajuste adecuado de la prueba T Student para muestras independientes en el modelo, se utiliza, donde se evidencia la homogeneidad de las muestra. No se evidencia diferencias significativas entre las series mediante la correlación ($p > 0,05$).

Cuadro. Relación de la escala de Hunt y Hess según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Hunt y Hess	Pacientes con HSA		Total
	Grupo retrospectivo	Grupo prospectivo	
Grado I	6	0	6
Grado II	24	26	50
Grado III	4	10	14
Grado IV	6	8	14
Grado V	2	0	2
Total	42	44	86

Fuente: Registro de historias clínicas.

Análisis: al relacionar los pacientes de acuerdo a la clasificación de Hunt y Hess que caracteriza las manifestaciones clínicas de los pacientes con HSA se evidencia la equidad y/o igualdad de las series en los grados II-III-IV.

Cuadro. Relación de la escala de Fisher según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

Fisher	Pacientes con HSA		Total
	Grupo retrospectivo	Grupo prospectivo	
Grado I	0	2	2
Grado II	18	14	32
Grado III	13	17	30
Grado IV	11	11	22
Total	42	44	86

Fuente: Instrumento de recolección de datos por entrevista clínica. P=0,550

Análisis: al relacionar los pacientes de acuerdo a la clasificación de Fisher se evidencia que los grupos en estudios que la distribución aleatoria realizada, los grupos son estadísticamente homogéneos.

Cuadro. Relación de la escala de Fisher y el grupo de tratamiento en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática que presentaron vasoespasmo en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)-Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008

Fisher		Pacientes con HSA		Total
		Grupo retrospectivo	Grupo prospectivo	
Pacientes con Vasoespasmo	Grado II	2	0	2
	Grado III	10	3	13
	Grado IV	4	1	5
	Total	16	4	20

Fuente: historia clínica. P=0,749

Análisis: se evidencia que la mayor prevalencia de vasoespasmo se encuentra en pacientes con escala de Fisher grado III, siendo esto relevante como factor de riesgo para el acontecimiento del evento. No existió diferencia entre el advenimiento del evento y los grupos estudiados según la escala.

Cuadro. Ubicación de la lesiones aneurismática por angiografía en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática en la emergencia del hospital Dr. “Luis Razetti” de la ciudad de Barcelona (Anzoátegui)- Venezuela. Enero 2006 - Mayo 2008.

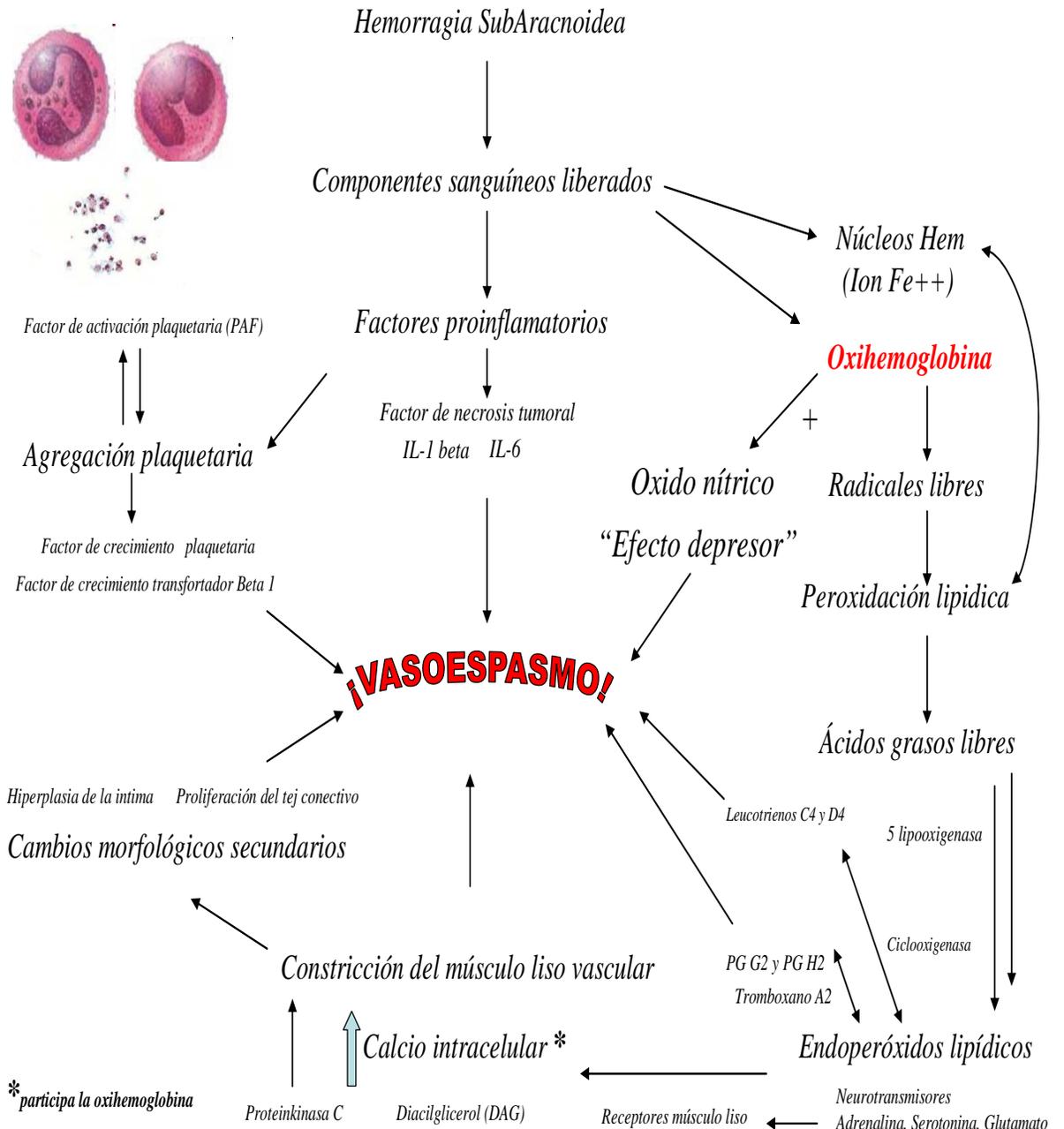
	Frecuencia	Porcentaje
arterias cerebrales posteriores	11	12,8
arterias comunicantes posteriores	14	16,3
arterias cerebrales medias	12	14,0
arteria comunicante anterior	19	22,1
arteria cerebral anterior	10	11,6
Aneurismas Múltiples	10	11,6
Total	76	88,4
No realizados	10	11,6
Total	86	100,0

Fuente: historia clínica.

Análisis: se evidencia que la ubicación de mayor incidencia se encuentra en la arteria cerebral anterior. En el circuito arterial anterior se encuentra aproximadamente un 1/3 de las lesiones para HSA no traumática, 1/3 de las lesiones en el circuito arterial posterior y 1/3 entre aneurismas múltiples y arteria cerebral media.

ANEXO.

FISIOPATOLOGIA DEL VASOESPASMO



**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO:**

TÍTULO	ESTUDIO COMPARATIVO DEL USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLINICO EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA ATENDIDOS EN LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO Dr. LUIS RAZETTI. BARCELONA ESTADO ANZOÁTEGUI, ENERO 2006-MAYO 2008.
SUBTÍTULO	

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
DUMOULINS, WILBER I	CVLAC: 13.860.303 E MAIL: wdumoulins@hotmail.com
RAMOS LUCES, ODIONNYS A	CVLAC: 13.743.649 E MAIL: Odywan66@yahoo.es

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

Estatinas, Sulfato De Magnesio, Nimodipina, Hemorragia Subaracnoidea, Vasoespasmo Cerebral.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÀREA	SUBÀREA
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD	MEDICINA

RESUMEN (ABSTRACT):

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una de las mayores lesiones intracraneales que puede sufrir un individuo. A pesar de su altísima tasa de mortalidad (30-50%), de los severos déficit neurológicos que produce en los supervivientes (sólo el 40% vuelve a su estado pre-mórbido y más de 50% de los afectados jamás logra revincularse a su actividad laboral). La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta, y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología. El objetivo del trabajo es estudiar la eficacia del uso de Estatinas y Sulfato de Magnesio en la prevención del vasoespasmó clínico en pacientes con HSA no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital Dr. "Luis Razetti" de la ciudad de Barcelona, Anzoátegui, divididos en dos grupos de pacientes un grupo retrospectivo entre Enero 2005 y Julio 2006; y otro grupo prospectivo entre Julio 2006 y Mayo 2008. Alrededor de 70% de los pacientes con HSA no traumática, eran mujeres, la mayoría de los eventos ocurrieron en edades de 49,4 años con una DE \pm 9,44 años. Se evidencia que Fisher grado III posee relación con la aparición de vasoespasmó clínico. El uso del esquema terapéutico actual reduce el riesgo de aparición de vasoespasmó en este tipo de pacientes en un odds ratio de 6 veces ($p < 0,05$). La letalidad del evento fue del 100%. En la ubicación angiográfica de lesiones vasculares que origino la HSA se evidencio una alta incidencia de sangrado principalmente en las arterias cerebrales anteriores con un 33%. Entonces, el vasoespasmó cerebral es el factor modificable más importante para disminuir la tasa de morbimortalidad en pacientes con HSA no traumática. Basado en estos resultados planteamos que todo paciente considerado Fisher grado III y Hunt y Hess superior al grado III se debe inicial el uso de Estatinas mas Sulfato de Magnesio; no obstante la Nimodipina sigue siendo una opción válida debido a su respaldo por estudios fundamentados.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Dr(a). ROJAS, GREGOLINA	ROL	CA	AS	TU	JU: X
	CVLAC:	C.I: 5.081.946			
	E_MAIL	gregolinamcco@hotmail.com			
Dr(a). MARIN, PEDRO	ROL	CA	AS	TU	JU: X
	CVLAC:	C.I: 10.203.819			
	E_MAIL	pedromed73@hotmail.com			
Dr(a). OVALLES, MARIA	ROL	CA	AS	TU: X	JU: X
	CVLAC:	C.I: 4.004.630			
	E_MAIL	dramovalles@gmail.com			
PROF. ALFONSO CÁCERES	ROL	CA	AS	TU: X	JU
	CVLAC:	C.I: 3.604.257			
	E_MAIL	escaceres@cantev.net			

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

200	04	16
-----	----	----

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
TESIS-VASOESPASMOCEREBRAL.DOC	APPLICATION/MSWORD

CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS: A B C D E F G H I J K
 L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v w x y z. 0 1
 2 3 4 5 6 7 8 9.

ALCANCE

ESPACIAL: _____ (OPCIONAL)

TEMPORAL: _____ (OPCIONAL)

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

MEDICO CIRUJANO

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

PREGRADO

ÁREA DE ESTUDIO:

CIENCIAS DE LA SALUD

INSTITUCIÓN:

UNIVERSIDAD DE ORIENTE NUCLEO ANZOATEGUI

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

DERECHOS

ARTICULO 44. Del Reglamento de Trabajo de Grado:

“Los trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizados a otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo quien lo participara al Consejo Universitario”.

DUMOULINS, WILBER I.

AUTOR

RAMOS LUCES, ODIONNYS A

AUTOR

Dr(a). ROJAS, GREGOLINA Dr(a). MARIN, PEDRO Dr(a). OVALLES, MARIA

JURADO

JURADO

TUTOR

Dr(a). OVALLES, MARIA

POR LA SUBCOMISION DE TESIS