



**USO DE ESTATINAS MAS SULFATO DE MAGNESIO VERSUS NIMODIPINA
COMO TRATAMIENTO PARA LA PREVENCIÓN DEL VASOESPASMO CLÍNICO
EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA**

**Odionnys Ramos-Luces¹, Wilber Dumoulins², Alfonso Cáceres-Cauro², María Ovalles²,
Gregolina Rojas³, Pedro Marin⁵, Rafael Useche³, María Soledad-Figuera³.**

- 1. Postgrado en cirugía general, Servicio de cirugía general blanda y urológica. Hospital Dr. Luis Ortega, centro asistencial adscrito al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Puerto la Cruz Venezuela.**
- 2. Bioestadística, Centro de investigación, Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**
- 3. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti, centro asistencial adscrito al Ministerio poder popular para la salud (MPPS), Profesor universitario, Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**
- 4. Facultad de Medicina. Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela.**

Correspondencia: Odionnys Ramos Luces Hospital Dr. Cesar Rodríguez, Centro Asistencial adscrito al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Puerto la Cruz, Estado Anzoátegui. Venezuela. Urbanización Las Palmas, residencia Los Naranjos, torre 2, apto 1-1, Guanta, Estado Anzoátegui. Venezuela. Teléfono: (0058) 02812682808 - 04265808668.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



Email: odywan66@yahoo.es

RESUMEN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una de las mayores lesiones intracraneales que puede sufrir un individuo. 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 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, Venezuela, divididos en dos grupos de pacientes un grupo retrospectivo entre Enero 2005-Julio 2006; y otro grupo prospectivo entre Julio 2006-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. El 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 6 veces (odds ratio $p < 0,05$). La letalidad del evento fue del 100%. El vasoespasmó cerebral es el factor modificable más importante para disminuir la tasa de morbimortalidad en estos pacientes. 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, Vasoespasmó Cerebral.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



STATIN USE MORE NIMODIPINE VERSUS MAGNESIUM SULFATE AS A TREATMENT FOR THE PREVENTION OF CLINICAL VASOSPASM IN PATIENTS WITH NONTRAUMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE.

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a major intracranial lesions that can undergo an individual. Non-traumatic SAH is a serious health problem for the high rate of morbidity and mortality associated with it, and the need for care in specialized centers with neurosurgery and neuroradiology services. The aim is to study the efficacy of statins and magnesium sulfate in the prevention of clinical vasospasm in patients with nontraumatic SAH treated in the emergency area of the hospital Dr. "Luis Razetti" of the city of Barcelona, Venezuela, divided into two groups of patients a retrospective cohort from January 2005-July 2006, and another group prospective study between July 2006-June 2008. About 70% of non-traumatic SAH patients were women, most of the events occurred at ages of 49.4 years with $SD \pm 9.44$ years. The Fisher grade III has regarding the occurrence of clinical vasospasm. The use of the current therapeutic regimen reduces the risk of vasospasm in these patients at 6 times (odds ratio $p < 0.05$). The lethality of the event was 100%. Cerebral vasospasm is the most important modifiable factor in reducing the rate of mortality in these patients. Based on these results we suggest that all patients considered Fisher grade III Hunt and Hess grade III above must initiate use of statins over magnesium sulfate, however, nimodipine remains a valid option because of its support for studies based.

KEYWORDS: Statins, magnesium sulfate, nimodipine, subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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 pre-mórbido 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. (1). La HSA no traumática constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbimortalidad que comporta (2), y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía y neuroradiología. La HSA se define como la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en las cisternas de la base (3). 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 (4), aunque los diferentes estudios de cohorte de base poblacional encuentran tasas de incidencia muy variables (6-16 casos por 100.000 habitantes/año) (5,6). Las tasas más elevadas corresponden a los estudios realizados en Finlandia y Japón.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

En este último país se han publicado tasas de incidencia que llegan hasta los 25 casos por 100.000 habitantes (7). 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 (8). 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, angiítis granulomatosa, etc (9). 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, (10) lo cual debe considerarse a la hora de diseñar nuevos estudios clínicos (11). 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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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 (12), también en un alto porcentaje durante el reposo, de hecho el 15-30% ocurren durante el sueño (13). 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 contralateral) 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.(13) La HSA se gradúa tomográficamente de acuerdo con la escala de Fisher (14) (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 (15). Cuando se

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



diagnostica una HSA es importante conocer el estado clínico del paciente ya que de esto dependerá el pronóstico del mismo. Desde que en 1965 se 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 (16). Durante su curso clínico pueden presentarse varias complicaciones. Entre ellas, el vasoespasmó es la más frecuente (12). El vasoespasmó 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 4°-12° día postsangrado (máxima incidencia entre 6° y 8° día; menos frecuente hasta el día 17°) 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 vasoespasmó (17) 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 (18). En la actualidad el monitoreo del vasoespasmó con ultrasonido doppler transcraneal (DTC) juega un papel importante en el seguimiento de la HSA. La velocidad normal en la cerebral media

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



se considera entre 55-65 cm/sg, diagnosticándose un vasoespasmio grave cuando esta aumenta a 200 cm/sg (19). Aunque se ha sugerido que determinados límites de velocidad media se relacionan con vasoespasmio sintomático, la frecuencia de vasoespasmio 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 vasoespasmio, pero no en todos los casos éste se torna sintomático. Determinar cuáles son los factores asociados al vasoespasmio clínico, puede ser una clave importante para guiar el tratamiento preventivo (20). 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 vasoespasmio por este método es de 20 centímetros cúbicos (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. Actualmente la tomografía ha tomado gran utilidad en el diagnóstico de eventos cerebrales hemorrágicos e isquémicos dentro de las complicaciones de la HSA, así como de seguimiento en el curso del vasoespasmio. Además dentro de sus variantes como angiotomografía y tomografía por perfusión han mostrado gran utilidad en el diagnóstico de HSA aneurismática. (21) Una vez hecho el diagnóstico el siguiente paso es definir la conducta, lo cual debe ser hecho por un

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

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 (22). 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 (12). 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 vasoespasmio 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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

(PAM) en valores cercanos a 100 o 110 mm Hg (23). 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 (13). 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 (20); sin embargo, hay que tener precaución con el uso

de AINES debido a que pueden producir un 12 a 17% de riesgo de resangrado (13). 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) (24); 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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



que presenta como ventaja la omisión del riesgo de hipotensión (13). En vista de la revisión bibliográfica realizada se planteó el desarrollo de la investigación clínica, se centralizó en estudiar el progreso de los pacientes con HSA no traumática, después de aplicado el tratamiento con Estatinas más Sulfato de Magnesio como neuroprotectores cerebrales para la prevención del vasoespasmó 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. El objetivo del estudio comparar el uso de Estatinas más Sulfato de Magnesio versus el uso de la

Nimodipina como terapéutica médica para la prevención del vasoespasmó clínico en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática atendidos en el área de emergencia del hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes 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 44 pacientes ingresados en esta área desde Enero 2006 hasta Diciembre 2006; denominados grupo A (esquema de tratamiento; solo recibe tratamiento preventivo de vasoespasmó con Nimodipina. Así como 42 pacientes ingresados desde Enero 2007 hasta Mayo 2008 en el cual se incluyó el uso de Estatinas más Sulfato de Magnesio,

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



denominados grupo B, 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 su diagnóstico comprendió un estudio de descarte de patologías de tipo: 1-Respiratorias: neumonías, edema pulmonar neurogénico, distress respiratorio. Gastrointestinales: sangramientos por úlceras, hepatitis reactiva. 2-Genitourinarias: infecciosas. Epilepsias: Se observa en un 13-15 % pacientes con HSA. 3-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 morbilidad. 4-Trombosis venosas y tromboembolismos, 5-Diabetes Insípida y 6-

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. Si al descartar la patología asociada, los pacientes presentan clínica neurológica de: cefalea de gran intensidad, rigidez de nuca, hipertermia, confusión progresiva, déficit neurológico focal, así como afasia transcortical motora y apraxia ideomotriz. Realizamos un registro Tomografía computarizada (TC) con el que objetivó velocidades flujo sanguíneo cerebral medias de flujo > 55 mL/100 gramos/minutos se dice es compatible con vasoespasmos moderado-severo. Se excluyeron del estudio pacientes ingresados con diagnóstico de HSA traumática, pacientes con embarazo, y con tratamiento previo con

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

Estatinas y contraindicaciones de uso (por ejemplo, historia de disfunción hepática o renal o alanina aminotransferasa [ALT] 50 U / L). Los pacientes denominados grupo B 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: 80mg V.O al día.
 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.

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 del la terapéutica medica que es la

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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.

RESULTADOS

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 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. 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%. 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. (tabla 1). El sexo femenino tiene mayor incidencia de vosespasmo clínico.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

$P < 0,05$. La edad como punto de corte de 55 años como factor predictor de vasoespasmos, no se evidencia diferencias significativas entre los grupos evidenciando su homogeneidad estadística ($p > 0,05$). Dentro de las variables de antecedentes estudiadas en el estudio se evidenció que los EVC previos, HTA, tabaco, AINES y uso de anticoagulantes no son factores predictores de vasoespasmos ($p > 0,05$), no obstante, los factores consumo de alcohol y ASA la ausencia de estos aumenta la incidencia de vasoespasmos en estos pacientes ($P < 0,05$). Los pacientes clasificados con Fisher grado III poseen relación con la aparición de vasoespasmos clínicos (Tabla 2) El uso del esquema terapéutico con estatinas y sulfato de magnesio existe una

diferencia porcentual significativa entre las dos series de pacientes en la presencia de vasoespasmos como complicación de la evolución de la enfermedad de 38,1% vs. 9,1% de pacientes con nimodipina como tratamiento respecto al grupo con esquema de con estatinas más sulfato de magnesio, ($p < 0,05$). (Tabla 3). El nuevo esquema reduce el riesgo de aparición de vasoespasmos en este tipo de pacientes en un odds ratio de 6 veces ($p < 0,05$). La letalidad del evento fue del 100%. (Tabla 4). 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 vasoespasmos clínicos en ambos grupos de pacientes, demostrando que la ventana terapéutica es un factor

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

predictor de vasoespasmó en pacientes con HSA ($P > 0,05$). (Tabla 5)

Tabla 1. Característica de los pacientes con HSA

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	28	32,6
Femenino	58	67,4
Total	86	100,0
Grupo etario		
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
Antecedentes personal		
Hipertensión arterial	68	79,07
Uso de AINES	46	53,49
Uso de aspirina	38	44,19
Consumo de tabaco	20	23,26
Consumo de alcohol	18	20,93
Uso de anticoagulante	12	13,95
Evento vasculocerebral previo	10	11,63
Hunt y Hess		
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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

Total	86	100,0
-------	----	-------

Tabla 2. Relación de homogeneidad de las variables

		Evolución		Total
		Sin Vasoespasmo	con Vasoespasmo	
Sexo	Masculino	25 / 89,3%	3 / 10,7%	0,051
	Femenino	41 / 70,7%	17 / 29,3%	
Edad	< 55 años	45 / 78,9%	12 / 21,1%	0,498
	≥ 55 años	21 / 72,4%	8 / 27,6%	
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%	
Escala Fisher	Grado I	2 / 100,0%	0 / 0,0%	0,001
	Grado II	30 / 93,8%	2 / 6,2%	
	Grado III	17 / 56,7%	13 / 43,3%	
	Grado IV	17 / 77,3%	5 / 22,7%	

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

Tabla 3. Relación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

	Evolución		Chi cuadrado de pearson
	con vasoespasmo	sin vasoespasmo	
Nimodipina	16 38,1%	26 61,9%	0,001
Sulfato de Mg + estatinas	4 9,1%	40 90,9%	
Total	20 23,3%	66 76,7%	

Tabla 4. Modelo de regresión logística. Asociación en la aparición de vasoespasmo según grupo de tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

Sulfato de Mg + estatinas	B	E.T.	Wald	p	Exp(B)	I.C. 95,0% para Exp(B)	
						Inferior	Superior
Sin vasoespasmo	1,87	,61	8,7	,003	6,154	1,850	20,4
constante	-1,31	,51	6,1	,013	,250		

B: conjunto de coeficientes estimados para el modelo; **E. T:** desviación típica de la desviación muestral; **Wald:** estadístico que contrasta la significación de las estimaciones de los parámetros; **p:** nivel de significancia estadística; **Exp (B):** valor del coeficiente de regresión, es el valor en que cambia la ventaja del evento.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

Tabla 5. Relación del inicio de la terapéutica médica con el grupo de tratamiento de acuerdo a la evolución clínica del vasoespasmó en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática

Inicio Terapéutico	Grupo	Pacientes con HSA		Chicadrado de pearson
		Sin vasoespasmó	con vasoespasmó	
≤ 3 días	Nimodipina	23	6	0,051
		79,3	20,7	
	%	%		
	Sulfato de Mg + estatinas	28	1	
		96,6	3,4	
		%	%	
	Total	51	7	
		87,9	12,1	
		%	%	
> 3 días	Nimodipina	3	10	0,004
		23,1	76,9	
	%	%		
	Sulfato de Mg + estatinas	12	3	
		80,0	20,0	
		%	%	
	Total	15	13	
		53,6	46,4	
		%	%	

DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró 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. Dentro de los factores de riesgo

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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 vasoespasmos 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. 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. 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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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). 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 ($p < 0,05$). Dentro de la situación de comparación del

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



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 vasoespasmos 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. 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

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016

diagnoóstico. No se logró realizar el seguimiento completo a los 6 y 12 meses de haber sido dados de alta. En conclusión 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.

REFERENCIAS

1. Awad I, Barnett G. Acute Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Eurosurgical Topics* 1994; 1:137-149.
2. Barker F, Ogilvy C. Efficacy of Prophylactic Nimodipine for Delayed Ischemic Deficit after Subarachnoid Hemorrhage. A Metanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84:405-414.
3. Edlow Ja, Capland Lr. Avoiding Pitfalls in the Diagnosis of Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342: 29-36.
4. Ingall Tj, Wiebers Do. Natural History of Subarachnoid Hemorrhage. En: Whisnant Jp, Ed. *Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials*. Boston:

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



- Butterworth Heinemann; 1993. P. 174-186.
5. 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.
 6. Broderick Jp, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The Risk Of subarachnoid and Intracerebral Hemorrhages in Blacks as Compared Withwhites. N Engl J Med 1992; 326: 733-736.
 7. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Izumo City, Japan. Stroke 1995; 26: 761-766
 8. Philips Lh Ii, Whisnant Jp, O'Fallon Wm, Stundt Tm. The Unchanging Pattern of Subarachnoid Hemorrhage in a Community. Neurology 1980; 30: 1034-1040.
 9. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 947-959
 10. 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.
 11. Adams Hp Jr, Gordon Dl. Non Aneurysmal Subarachnoid

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



- Hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 461-462.
12. Castañuela C. Hipertensión Endocraneana. *Acta Neurobiológica Colombiana* 2001; 17:126-139.
13. Greenberg MS. *SAH and aneurysms*. En: Greenberg MS, ed. *Handbook of neurosurgery*. 5th Ed. New York: Thieme Medical 2000:754-803. Thieme Medical 2000:754-803.
14. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoidhemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. *Neurosurgery*. 1980; 6:1-9.
15. 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.
16. Hunt WE, Hess RM: Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28:14-19.
17. Manual CTO, 2005
18. 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.
19. Roda J.M.; Conesa G.; Diez Lobato R.; Garcia Allut A.; Gomez Lopez P.A.; Gonzalez Darder Et Al.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016



- Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Introduction to some of the most important disease. Neurocirugía, Junio, 2000, Vol.11 N.3, pp. 156-168;
20. 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.
21. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT. Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: Utility of Perfusion CT and CT Angiography on Diagnosis and Management. AJNR 2006; 27: 26-34.
22. Paulson Gw. Weightlifter'S Headache. Headache 1983; 23: 193-19.
23. Kleinpeter G, Lehr S. Characterization of Risk Factor Differences in Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. Minim Invasive Neurosurg 2003; 46:142-8
24. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurology 1998; 50:876-883.

Recibido: 10/2/2016

Aceptado: 4/4/2016