



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA:

**FACTORES PREDICTORES DE MALA EVOLUCION AL ALTA
Y A LOS 10 AÑOS.**

TESIS PROPUESTA PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR
EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DOCTORANDO: María Luisa Gascón Castillo
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla

DIRECTORA: Dra Dña María Ángeles Muñoz
Sánchez



RESUMEN:

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA:

FACTORES PREDICTORES DE MALA EVOLUCIÓN AL ALTA Y A LOS 10 AÑOS.

A pesar, de los avances en los métodos diagnósticos y técnicas terapéuticas, así como el manejo quirúrgico y perioperatorio, los resultados funcionales siguen siendo pobres, con una tasa de mortalidad del 13% en este estudio y una morbilidad significativa entre los supervivientes, manifestadas por alteraciones físicas y neuropsicológicas que hacen más dificultosa la reinserción del paciente a la vida normal.

Para ello se han incluido en el estudio 122 pacientes que han ingresado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío con el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea espontánea con un buen nivel de conciencia (Escala Hunt-Hess I-III) durante un período comprendido desde el mes de abril del 2005 a diciembre del 2007. Se valoró el resultado funcional del paciente mediante la Escala GOS al alta hospitalaria y a los diez años del episodio. Esta información se recabó mediante contacto telefónico con el paciente, o cuidador en su defecto, complementándola con la información aportada en las revisiones de seguimiento realizadas en las consultas de los Servicios de Neurocirugía y NeuroRehabilitación, así como por el Médico de Atención Primaria.

En el estudio, el resultado funcional inicial se encontró asociado al nivel neurológico en el momento del ingreso y al desarrollo de complicaciones secundarias de la enfermedad como fueron un nuevo sangrado intracraneal, necesidad de inserción de drenaje ventricular externo por presencia de hidrocefalea y por último, al desarrollo de vasoespasmos. El resultado funcional del paciente a los diez años de evolución del evento inicial se encontró relacionado con la edad del mismo, a menor edad mejor resultado funcional. Esta enfermedad es capaz de producir alteraciones neuropsicológicas que pasan desapercibidas, pudiéndose ser estas lesiones objetivos para próximos estudios.

El objetivo secundario del estudio fue detectar si el incremento de velocidades/ 24 horas durante los 3 primeros días medidos mediante sonografía Doppler transcraneal (DTC) en pacientes con hemorragia subaracnoidea y buena situación neurológica, era capaz de predecir la aparición posterior de deterioro neurológico diferido isquémico. Se valoró el desarrollo de vasoespasmos realizando DTC de forma diaria en los primeros días de evolución. Con los resultados obtenidos se pudo decir que el DTC era una prueba capaz de detectar a los pacientes con buen nivel neurológico en riesgo de desarrollo de vasoespasmos sintomáticos al observar un aumento de la velocidad media a nivel de la arteria cerebral media de 21 cm/ seg al día en los tres primeros días de evolución. También, la prueba fue capaz de diagnosticar el cuadro de vasoespasmos mediante la elevación de la velocidad media de la arteria cerebral media por encima de los 120 cm/ seg asociado a un IL > de 3 y valorar la indicación de tratamiento endovascular, según la severidad del vasoespasmos y la ausencia de control de los síntomas mediante tratamiento médico.



Mi más sincero agradecimiento

- A la Dra. Dña. María Ángeles Muñoz Sánchez, por su inestimable ayuda y paciencia, sin las que esta tesis no hubiera sido posible.
- Al Dr. Don Claudio García Alfaro, por sus doctas apreciaciones , así como todos sus consejos.
- A Don Reginald Dusseck por su revisión del análisis estadístico de los datos.
- A todos los compañeros que con su tesón recopilaron los datos.
- A mi familia por su inestimable apoyo.



A mi marido e hijos

A mis padres



ÍNDICE

RESUMEN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	4
DEDICATORIA.....	5
ÍNDICE.....	6
<u>A. INTRODUCCIÓN</u>	19
1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	21
1.1. Incidencia por Región Geográfica.....	21
1.2. Edad y Sexo.....	21
1.3. Raza.....	22
1.4. Mortalidad.....	22
2. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	23
2.1. Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y Hábitos Tóxicos.....	23
2.2. Factores Meteorológicos.....	23
2.3. Síndromes Genéticos y Susceptibilidad Hereditaria.....	24
2.4. Aneurisma Roto Previo.....	24
3. PREVENCIÓN DEL DESARROLLO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.....	25
3.1. Hipertensión Arterial.....	25
3.2. Tabaquismo.....	25
3.3. Población de Alto Riesgo.....	26
4. HISTORIA NATURAL Y RESULTADOS DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	27
4.1. Factores Relacionados con el Paciente.....	27
4.2. Efecto de la Hemorragia Subaracnoidea Aguda.....	27
4.3. Factores Aneurismáticos.....	28
4.4. Factores Institucionales.....	28
4.5. Resangrado.....	28
4.6. Escalas Neurológicas de Valoración.....	29
4.6.1. Escalas de Gravedad.....	29

4.6.2. Escalas de Resultados.....	29
4.6.2.1. Escala Glasgow Outcome Scale.....	29
4.6.2.2. Índice de Barthel.....	30
4.6.2.3. Escala Glasgow Coma Scale.....	30
5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	32
5.1. Manifestaciones Clínicas.....	32
5.1.1. Cefalea y Otros Síntomas Asociados.....	32
5.1.2. Hemorragia Centinela.....	33
5.1.3. Crisis Convulsivas.....	33
5.2. Pruebas Diagnósticas.....	33
5.2.1. Tomografía Computerizada Craneal sin Contraste.....	33
5.2.2. Punción Lumbar.....	34
5.2.3. Resonancia Magnética y Angioresonancia Magnética.....	34
5.2.4. Angiotomografía Computerizada Craneal (AngioTC).....	35
5.2.5. Arteriografía Cerebral.....	36
6. EVALUACIÓN URGENTE DEL PACIENTE CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y CUIDADOS PREHOSPITALARIOS.....	38
6.1. Transporte.....	38
6.2. A,B,C.....	38
6.3. Escalas Neurológicas.....	39
7. PREVENCIÓN DEL RESANGRADO.....	42
7.1. Descanso en Cama.....	42
7.2. Control de la Tensión Arterial.....	42
7.3. Terapia Antifibrinolítica.....	43
8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ENDOVASCULAR DEL ANEURISMA.....	44
8.1. Tratamiento Endovascular.....	44
8.1.1. Introducción.....	44
8.1.2. Complicaciones.....	44

8.1.3. Eficacia del Procedimiento.....	45
8.1.4. Actuación según Localización y Tamaño.....	46
8.1.5. Selección del Tratamiento.....	47
8.1.6. Tasa de Recurrencia y Seguimiento Postratamiento.....	48
8.2. Tratamiento Quirúrgico.....	49
8.2.1. Resangrado y Obliteración del Aneurisma.....	49
8.2.2. Plazo Temporal del Tratamiento Quirúrgico.....	50
8.2.3. Tipo de Tratamiento Quirúrgico.....	50
8.3. Resultados Globales.....	51
9. MANEJO ANESTÉSICO DURANTE LA CIRUGÍA Y EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.....	53
9.1. Manejo Hemodinámico.....	53
9.2. Hipotermia.....	54
10. VASOESPASMO CEREBRAL SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	55
10.1. Introducción.....	55
10.2. Definiciones Actuales.....	55
10.2.1. Lesión Cerebral Temprana.....	56
10.2.2. Isquemia Cerebral Global.....	56
10.2.3. Isquemia Cerebral Retardada (ICD).....	57
10.2.4. Infarto Cerebral.....	58
10.3. Fisiopatología del Estrechamiento Arterial.....	58
10.3.1. Lesión Cerebral Temprana.....	59
10.3.2. Vasoespasmo Angiográfico e Isquemia Cerebral Retardada.....	60
10.3.2.1. Disfunción Microvascular.....	61
10.3.2.2. Microtrombosis.....	62
10.3.2.3. Despolarización, Depresión e Isquemia Corticales Expansivas.....	63
10.3.2.4. Marcadores Inflamatorios.....	65
10.3.2.5. Bloqueo de los Canales de Ca ²⁺ Controlados por Voltaje.....	54
10.3.2.6. Endotelina-1.....	68

10.3.2.7. Sistema del Complemento. Ficolina-1.....	70
10.3.2.8. Óxido Nítrico.....	71
10.3.2.9. Organelas Subcelulares.....	72
10.3.2.10. Ryanodina.....	73
10.3.2.11. Otros Biomarcadores Inflamatorios.....	73
10.4. Predictores de Vasoespasmo.....	73
10.4.1. Nivel de Conciencia.....	75
10.4.2. Volumen Sanguíneo y Frecuencia de la Hemorragia Subaracnoidea.....	75
10.4.3. Consumo de Cocaína.....	75
10.4.4. Tamaño y Localización del Aneurisma.....	76
10.4.5. Efecto del Género	76
10.4.6. Efecto de la Edad.....	76
10.4.7. Consumo de Tabaco.....	76
10.4.8. Hipertensión Arterial.....	77
10.5. Clínica del Vasoespasmo.....	77
10.6. Diagnóstico de Vasoespasmo.....	77
10.6.1. Exploración Clínica.....	78
10.6.2. Sonografía Doppler (DTC).....	78
10.6.3. AngioTC Cerebral.....	78
10.6.4. TC Cerebral y TC de Perfusión Cerebral.....	80
10.6.5. Electroencefalograma (EEG).....	80
10.6.6. Arteriografía Cerebral.....	82
10.6.7. TC con Emisión de Fotones Simples (SPECT).....	82
10.6.8. Resonancia Magnética de Difusión-Perfusión.....	83
10.6.9. Microdiálisis Cerebral.....	83
10.6.10. Espectroscopia Infrarroja (NIRS).....	83
10.7. Prevención del Desarrollo de Vasoespasmo.....	84
10.7.1. Administración de Nimodipino.....	86
10.7.2. Aclaración Sanguíneo.....	86
10.7.3. Evitar la Presencia de Hipovolemia e Hiponatremia.....	86

10.8. Tratamiento del Vasoespasmio.....	87
10.8.1. Terapia Médica.....	87
10.8.1.1. Terapia Hemodinámica.....	87
10.8.1.2. Calcio Antagonistas.....	87
10.8.1.3. Terapia con Magnesio.....	89
10.8.1.4. Mediadores Inflamatorios.....	91
10.8.1.5. Óxido Nítrico.....	92
10.8.1.6. Antagonistas de los Receptores de la Endotelina (ET).....	92
10.8.1.7. Clazosentan.....	93
10.8.1.8. Estatinas.....	93
10.8.1.9. Antioxidantes y Scavengers de los Radicales Libres.....	94
10.8.1.10. Inhibidores de la Serin Proteasa.....	94
10.8.2. Agentes Intracisternales.....	95
10.8.3. Terapia Intervencionista.....	95
10.8.3.1. Introducción.....	96
10.8.3.2. Angioplastia Transluminal con Balón.....	96
10.8.3.2.1. Mecanismo de Acción.....	97
10.8.3.2.2. Procedimiento de la Técnica.....	97
10.8.3.2.3. Eficacia Clínica y Resultados.....	98
10.8.3.2.4. Complicaciones.....	100
10.8.3.3. Infusión Intraarterial de Fármacos Vasoactivos.....	100
10.8.3.3.1. Papaverina.....	101
10.8.3.3.2. Bloqueadores de los Canales de Calcio.....	101
10.8.3.3.2.1. Nimodipino.....	102
10.8.3.3.2.2. Nicardipino.....	103
10.8.3.3.2.3. Verapamilo.....	104
10.8.3.3.3. Otros Fármacos Vasodilatadores.....	104
10.8.3.3.3.1. Fasudil.....	105
10.8.3.3.3.2. Milrinona.....	105
10.8.3.3.3.3. Amrinona y Colforsina Daropato.....	106
10.8.4. Guía de Actuaciones.....	106

11. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.....	106
11.1. Hidrocefalia Asociada a la Hemorragia Subaracnoidea.....	108
11.1.1. Hidrocefalea Aguda.....	108
11.1.2. Hidrocefalia Crónica.....	108
11.2. Convulsiones Asociadas a la Hemorragia Subaracnoidea.....	109
11.2.1. Introducción.....	109
11.2.2. Factores de Riesgo.....	109
11.2.3. Resultados de los Fármacos Anticonvulsivantes.....	110
11.3. Hiponatremia y Contracción del Volumen Secundaria a la Hemorragia Subaracnoidea.....	110
11.3.1. Introducción.....	111
11.3.2. Tratamiento.....	111
11.4. Manejo de la Elevación de la Presión Intracraneal.....	111
12. SONOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC).....	112
12.1. Principios Generales.....	115
12.2. Configuración del Equipo.....	115
12.3. La técnica.....	117
12.3.1. Introducción.....	118
12.3.2. Ventana Temporal.....	118
12.3.2.1 Arteria Cerebral Media.....	118
12.3.2.2 Arteria Cerebral Anterior.....	119
12.3.2.3. Segmento Intracraneal de la Arteria Carótida Interna.....	119
12.3.2.4. Arteria Cerebral Posterior.....	120
12.3.2.5. Arterias Comunicantes.....	120
12.3.3. Ventana Transorbitaria.....	121
12.3.3.1. Arteria Oftálmica.....	121
12.3.3.2. Sifón Carotídeo.....	121
12.3.3.4. Otros Vasos.....	122
12.3.4. Ventana Suboccipital.....	122

14.2.4.1. Arterias Vertebrales (AV).....	122
12.3.4.2. Arteria Basilar (AB).....	123
12.3.5. Ventana Submandibular.....	123
12.3.6. Valores Normales de las Arterias.....	123
12.3.7. Índices Valorados Mediante Ultrasonografía Doppler Transcraneal.....	123
12.3.8. Tests Funcionales en la Sonografía Doppler Transcraneal.....	125
12.3.8.1. Respuesta Vasomotora a la Inhalación de CO ₂	126
12.3.8.2. Test de Compresión Carotídea.....	126
12.4. Indicaciones de la Sonografía Doppler Transcraneal.....	127
12.4.1. Estenosis de la Arteria Carótida Interna.....	128
12.4.2. Estenosis de las Arterias Intracraneales.....	128
12.4.3. Oclusión Intracraneal.....	129
12.4.4. Monitorización de la Velocidad del Flujo Sanguíneo durante la Endarterectomía Carotídea.....	130
12.4.5. Vasoespasmo tras la Hemorragia Subaracnoidea.....	130
12.4.6. Malformaciones Arteriovenosas (MAV).....	130
12.4.7. Lesiones Intracraneales Expansivas.....	132
12.4.8. Muerte Encefálica.....	133
12.4.9. Traumatismo Craneoencefálico (TCE).....	133
12.4.9.1. Patrones de Velocidades Elevadas.....	135
12.4.9.2. Patrones de Velocidades Disminuidas y Pulsatilidad Elevada.....	135
12.4.9.3. Patrones de Velocidades Normales y Pulsatilidad Elevada.....	136
12.4.9.4. Patrones de Pseudonormalización.....	136
12.4.10. Foramen Oval Patente.....	137
12.5. Limitaciones de la Técnica.....	137
<u>B. OBJETIVOS</u>	138

<u>C. HIPÓTESIS</u>	140
<u>D. METODOLOGÍA</u>	142
1. TIPO DE ESTUDIO Y TIEMPO DE DESARROLLO.....	143
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	144
3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	145
4. VARIABLES ANALIZADAS.....	146
4.1. Datos Generales.....	146
4.2. Ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva.....	146
5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	147
5.1. Tomografía Computerizada Craneal.....	147
5.2. Punción Lumbar.....	147
5.3. Arteriografía Cerebral.....	147
6. SONOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL.....	148
6.1. Datos Sonográficos.....	148
6.2. Variables Sistemáticas de los Pacientes que Influyen en los Resultados Sonográficos.....	149
7. DIAGNÓSTICO DE VASOESPASMO.....	150
7.1. Vasoespasmo Sonográfico.....	150
7.2. Vasoespasmo Sintomático.....	150
7.3. Vasoespasmo Arteriográfico.....	150
8. COMPLICACIONES RECOGIDAS.....	151
8.1. Resangrado.....	151
8.2. Hidrocefalia.....	151
9. TRATAMIENTO ADMINISTRADO.....	152
9.1. Tratamiento con Nimodipino.....	152
9.2. Tratamiento Analgésico.....	152
9.3. Tratamiento Antihipertensivo.....	152
10. ESTADO FUNCIONAL AL ALTA.....	153
11. ESTADO FUNCIONAL A LOS 10 AÑOS DE EVOLUCIÓN.....	154
12. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	155

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	156
14. ASPECTOS ÉTICOS.....	157
<u>E. RESULTADOS</u>	158
1. DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	159
1.1. Pacientes Incluidos.....	159
1.2. Pacientes Excluidos.....	159
1.3. Sexo.....	159
1.4. Edad.....	159
1.5. Hipertensión Arterial.....	161
1.6. Alteración del Nivel de Conciencia.....	162
1.7. Clasificación de los Pacientes según Escalas Específicas de Gravedad.....	162
1.7.1. Escala de Hunt-Hess.....	162
1.7.2. Escala de la World Federation of Neurological Surgeons.....	163
1.8. Presencia de Focalidad.....	164
1.9. Escala Anatomorradiológica de Fisher.....	164
1.10 Latencias.....	165
1.10.1. Tiempo de Demora del Diagnóstico de la Hemorragia Subaracnoidea Espontánea.....	166
1.10.2. Tiempo de Demora de la Arteriografía Cerebral Diagnóstico y Terapéutica.....	166
1.11. Etiología del Sangrado.....	166
1.12. Complicaciones Secundarias a la Hemorragia Subaracnoidea Espontánea.....	169
1.12.1. Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.....	169
1.12.2. Complicaciones Neurológicas No Vasoespásticas.....	170
1.12.2.1. Resangrado.....	170
1.12.2.2. Hidrocefalea.....	170
1.13. Resultados Funcionales de los Pacientes con Hemorragia	

Subaracnoidea al Alta Hospitalaria.....	171
1.13.1. Mortalidad al Alta Hospitalaria.....	171
1.13.2 Morbilidad al Alta Hospitalaria.....	172
1.14. Resultados Funcionales de los Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea a los 10 Años de Evolución.....	173
1.14.1 Datos Generales.....	173
1.14.2. Glasgow Outcome Scale Grado 5	174
1.14.3. Glasgow Outcome Scale Grado 4.....	174
1.14.4. Glasgow Outcome Scale Grado 3.....	175
1.14.5. Glasgow Outcome Scale Grado 1.....	175
1.15. Diagnóstico de Vasoespasmo Cerebral.....	175
1.15.1. Diagnóstico de Vasoespasmo Clínico.....	175
1.15.2. Diagnóstico de Vasoespasmo Arteriográfico.....	177
1.15.3. Diagnóstico de Vasoespasmo Sonográfico.....	177
1.16.Tratamiento Administrado a los Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea.....	179
1.16.1. Tratamiento General.....	179
1.16.2. Tratamiento Específico.....	180
1.16.2.1. Tratamiento Quirúrgico.....	180
1.16.2.2. Tratamiento Endovascular.....	180
2. DATOS ESTADÍSTICOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	180
2.1. Factores Predictores de Morbilidad al Alta Hospitalaria. Análisis Univariante.....	182
2.1.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Escala de Hunt-Hess al Alta Hospitalaria.....	182
2.1.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con el Resangrado al Alta Hospitalaria.....	183
2.1.3. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Inserción de Drenaje Ventricular Externo al Alta	

Hospitalaria.....	183
2.1.4. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Ingreso en Cuidados Intensivos al Alta Hospitalaria.....	184
2.1.5. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y el Desarrollo de Vasoespasmó al Alta Hospitalaria.....	184
2.1.6. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y la Edad del Paciente al Alta Hospitalaria.....	186
2.2. Factores Predictores de Morbilidad al Alta Hospitalaria. Análisis Multivariante.....	187
2.2.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Escala de Hunt-Hess al Alta Hospitalaria.....	187
2.2.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con el Resangrado al Alta Hospitalaria.....	187
2.2.3. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Inserción de Drenaje Ventricular Externo al Alta Hospitalaria.....	187
2.2.4. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Ingreso en Cuidados Intensivos al Alta Hospitalaria.....	188
2.2.5. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y el Desarrollo de Vasoespasmó al Alta Hospitalaria.....	188
2.3. Factores Predictores de Morbilidad a los 10 Años de Evolución. Análisis Univariante	189
2.3.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Edad del Paciente a los 10 Años de Evolución	189
2.3.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con Otros Factores a los 10 Años de Evolución	190
2.4. Factores Predictores de Morbilidad a los 10 Años de Evolución.	

Análisis Multivariante	191
2.5. Factores Sonográficos Predictores de Vasoespasmo Cerebral.....	191
2.5.1. Generalidades del Registro Sonográfico.....	191
2.5.2. Registro Sonográfico Diagnóstico de Vasoespasmo Cerebral mediante Aumento del Valor Absoluto de la Velocidad Media.....	192
2.5.3. Registro Sonográfico Predictor de Vasoespasmo Cerebral mediante Incremento Diario de la Velocidad Media	194
<u>F. DISCUSIÓN</u>	196
1. INTRODUCCIÓN.....	197
2. DATOS SONOGRÁFICOS.....	201
3.DATOS DE RESULTADOS FUNCIONALES.....	209
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	214
5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	217
<u>G. CONCLUSIONES</u>	219
<u>H. BIBLIOGRAFÍA</u>	221



INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea es una enfermedad frecuente y devastadora, que ocurre en aproximadamente el 5% de todos los accidentes cerebrovasculares (ACV). Dicha lesión consiste en la extravasación sanguínea al espacio subaracnoideo.

A pesar, de los considerables avances en los métodos diagnósticos, las técnicas endovasculares y el manejo quirúrgico y perioperatorio, los resultados funcionales siguen siendo pobres, con una tasa de mortalidad del 45% y una morbilidad significativa entre los supervivientes ^(1,2).

1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.

1.1. Incidencia por Región Geográfica.

Un gran estudio mundial realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) halló que la incidencia anual ajustada a la edad variaba de 2 casos por 100.000 habitantes en China a 22,5 casos por 100.000 habitantes en Finlandia ⁽³⁾. Otros estudios mostraron una incidencia con un rango variable, de 8,1 por 100.000 habitantes en países como Australia y Nueva Zelanda a 23 por 100.000 habitantes en otros como Japón ⁽⁴⁻⁶⁾.

En nuestro medio, es decir en la comunidad andaluza, según recientes publicaciones, la tasa de incidencia es de 5,7 casos por 100.000 habitantes al año ⁽⁷⁾.

Los estudios poblacionales han descrito la misma tasa de incidencia desde las últimas cuatro décadas, mientras que otros estudios han sugerido un ligero descenso de la misma en Nueva Zelanda durante los años 80-90. Así mismo, se ha objetivado en el norte de Europa (Suecia) un descenso de la incidencia en hombres y en mujeres en la tasa de mortalidad ⁽⁸⁾.

1.2. Edad y Sexo.

La incidencia de la HSA aumenta con la edad, ocurriendo la mayor parte de los casos entre los 40-60 años (presentación media a partir de los 50 años). El riesgo es mayor en mujeres (1,6 veces más) que en hombres ⁽¹⁾, aunque esta diferencia no ocurre en todas las poblaciones

(3). Esta diferencia en la incidencia según el sexo está relacionada con el status hormonal, es decir, con el estado premenopaúsico. Se ha observado un menor riesgo de posibilidad de HSA en mujeres que tienen sus primeros hijos a edades elevadas como las que presentan una menarquia tardía (9).

1.3. Raza.

El riesgo de padecer HSA se ha relacionado con la etnia. Los negros americanos tienen un riesgo mayor que los blancos americanos de padecer el evento hemorrágico. Los maoríes y la zona del Pacífico tienen un riesgo más elevado que los blancos de Nueva Zelanda (4).

1.4. Mortalidad.

Los estudios más recientes sugieren que la tendencia de las tasas de mortalidad se han estabilizado en el 51%. En cuanto a las diferencias interraciales, muestra una tasa de mortalidad más baja los blancos americanos (10). La mayoría de los fallecimientos tienen lugar dentro de las dos primeras semanas después del sangrado inicial, el 10% aparece antes de recibir atención especializada y el 25% dentro de las primeras 24h del evento hemorrágico.

Las causas del fallecimiento suelen ser el desarrollo de muerte encefálica y resangrado.

2. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.

2.1. Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus y Hábitos Tóxicos.

El análisis estadístico mediante modelos multivariantes de los resultados de los estudios realizados ha concluido que la hipertensión arterial (HTA), el consumo de tabaco y el uso abusivo del alcohol son factores de riesgo independientes para desarrollar un episodio de HSA en Estados Unidos ⁽¹¹⁾, Japón ⁽¹²⁾, Holanda ⁽¹³⁾, Finlandia, y Portugal.

Las drogas simpático- miméticas, incluidas la cocaína ⁽¹⁴⁾ y fenilpropanolamina ⁽¹⁵⁾ se han implicado en el desarrollo de HSA. La HSA relacionada con la cocaína ocurre en pacientes jóvenes y tiene un resultado similar a los otros episodios de HSA ⁽¹⁴⁾.

La diabetes mellitus (DM) parece no estar relacionada.

Algunos de los mismos factores de riesgo para la HSA también se han relacionado con el aumento del riesgo de aneurismas múltiples (consumo de tabaco, sexo femenino, HTA, historia familiar de enfermedades cerebrovasculares y postmenopausia) ^(16,17).

2.2. Factores Meteorológicos.

Los estudios han proporcionado resultados variables, pero parece existir una incidencia más alta durante los meses de invierno ^(4, 18) y en la primavera, aunque otros estudios no apoyan esta relación.

2.3. Síndromes Genéticos y Susceptibilidad Hereditaria.

Ciertos síndromes genéticos han sido asociados con un aumento del riesgo de HSA y se habla del concepto de susceptibilidad hereditaria para el desarrollo de aneurismas (19-22).

Se incluyen la enfermedad poliquística renal (autosómica dominante) y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV.

En una pequeña revisión de pacientes con hermanos con episodio de HSA, al realizar angiografías en los familiares asintomáticos se encontró la presencia de aneurismas en una tercera parte de los casos. Un estudio de 23 familias diagnosticados de HSA familiar encontró que se triplicaba el riesgo de esta enfermedad si tenían 3 o más familiares afectados. En un gran estudio de casos y controles (23), la historia familiar parece ser un factor de riesgo independiente de desarrollo de HSA. Los genes específicos involucrados no han sido identificados todavía.

2.4. Aneurisma Roto Previo.

Los pacientes tratados por aneurisma roto previo, presentan una tasa anual de formación de un nuevo aneurisma del 1-2% por año. Los pacientes con aneurismas intracraneales múltiples pueden ser particularmente susceptibles para la formación de nuevos aneurismas. No está claro si es debido a factores genéticos o adquiridos.

3. PREVENCIÓN DE DESARROLLO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

Se ha sugerido que el control de los factores de riesgo (FR) para el desarrollo de un episodio de HSA puede tener mayor nivel de impacto en gente joven ⁽²⁴⁾.

3.1. Hipertensión Arterial.

La HTA es el FR más común para los accidentes cerebrovasculares (ACV) hemorrágicos.

Sin embargo, en los estudios publicados hay pocos datos sobre la relación existente entre la presencia de HTA y HSA aneurismática debido al pequeño tamaño de la muestra.

El control adecuado de las cifras de la tensión arterial (TA) en la población general, no modifica la incidencia de la HSA, pero su control si puede reducir la gravedad de la misma.

La HTA no tratada parece ser un FR independiente para el pobre resultado funcional después de un episodio de HSA ⁽²⁵⁾.

3.2. Tabaquismo.

Los estudios muestran la existencia de una evidencia indirecta para decir que el cese del consumo del tabaco disminuye el riesgo de desarrollo de HSA. Según un estudio de casos-contróles, los antiguos fumadores tienen un RR más bajo de padecer HSA que los fumadores ligeros-moderados, y hay una relación inversa entre el tiempo desde el último cigarro y el riesgo de HSA ⁽¹²⁾.

3.3. Población de Alto Riesgo.

El screening de la población en riesgo de presentar un aneurisma asintomático tiene un valor incierto.

Las técnicas de imagen no invasivas como la angiorresonancia magnética (angioRM) y la angiotomografía computerizada (angioTC) pueden ser usadas como screening, aunque con rendimiento limitado, siendo la angiografía vascular continua el gold standard cuando es necesario conocer la existencia de un aneurisma, (26).

4. HISTORIA NATURAL Y RESULTADOS DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.

En recientes análisis la tasa de mortalidad intrahospitalaria es del 33% entre los ingresos por HSA en el Servicio de Urgencias (25).

4.1. Factores Relacionados con el Paciente.

En este epígrafe se incluyen la severidad del sangrado inicial, la edad y el sexo del paciente, momento en el que se realiza el tratamiento y la presencia de comorbilidades médicas como la HTA tratada o no, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal (25).

4.2. Efecto de la Hemorragia Subaracnoidea Aguda.

El determinante más importante del mal resultado funcional es el efecto deletéreo de la HSA aguda sobre el cerebro (30). La HSA causa disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), altera la autorregulación cerebral y produce isquemia cerebral aguda (31). Estos procesos fisiopatológicos se encuentran ligados a un aumento de la presión intracraneal (PIC) y descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC), disminución de la disponibilidad de óxido nítrico (32), vasoconstricción aguda y agregación plaquetaria microvascular (33), activación de las colagenasas de la microcirculación, pérdida del colágeno microvascular (34) y la barrera endotelial, todo esto conduce a una disminución de la perfusión microvascular y aumento de la permeabilidad (33,34). A pesar, de los recientes avances en los mecanismos que inducen lesión cerebral tras la HSA, existen pocos tratamientos efectivos y son necesarias más investigaciones.

4.3. Factores Aneurismáticos.

Los factores aneurismáticos incluyen el tamaño, localización en la circulación posterior y tal vez, la morfología del aneurisma.

4.4. Factores Institucionales.

Entre los factores institucionales se incluyen el volumen de pacientes tratados en la institución hospitalaria en la que se trata al paciente con HSA ^(25,27,28) y el tipo de servicios en los cuales es evaluado inicialmente el paciente ⁽²⁹⁾ y por último, la posibilidad de tratamiento endovascular de la lesión causante del sangrado subaracnoideo ⁽²⁷⁾.

4.5. Resangrado.

El resangrado continua siendo una seria complicación de la HSA espontánea, con una tasa de mortalidad aproximadamente del 70% y es en la actualidad, la causa tratable con peores resultados funcionales.

En el estudio prospectivo, Cooperative Aneurysm, el riesgo de resangrado era máximo el primer día después de la HSA (4%) y posteriormente, una tasa del 1-2% al día, en las 4 semanas siguientes. Se estabiliza en una tasa aproximada del 3% por año.

Se han relacionado como posibles factores de riesgo de desarrollo de un episodio de resangrado en las dos primeras semanas después de la HSA inicial, el mayor intervalo entre sangrado e ingreso-tratamiento hospitalario, elevada TA inicial y el pobre nivel de conciencia al ingreso.

La evidencia reciente indica que el resangrado dentro de las 24 horas

del sangrado inicial puede ser del 15% con unas altas tasas de mortalidad (36,37).

4.6. Escalas Neurológicas de Valoración.

4.6.1. Escalas de Gravedad.

Numerosos sistemas de clasificación se han desarrollado para establecer la severidad del estado clínico en los pacientes que han sufrido un episodio de HSA secundaria a una rotura aneurismática (39,40).

4.6.2. Escalas de Resultados.

4.6.2.1. Escala Glasgow Outcome Scale.

Una de las escalas utilizadas es la Glasgow Outcome Scale (GOS) (Tabla 1) (39,40,41). Desarrollada, inicialmente, para valoración del resultado funcional de pacientes con traumatismo craneoencefálico previo.

I	Muerte.
II	Estado vegetativo: sin respuesta. Ojos abiertos. Presencia de ciclos sueño - vigilia. Ausencia de función cortical (Síndrome apálico).
III	Discapacidad severa: dependientes de soporte diario por razones físicas o mentales o combinación de ambas. (Limitación de la capacidad mental importante con ausencia de discapacidad física)
IV	Discapacidad moderada: presencia de disfasias, hemiparesias, ataxias, déficits de memoria e intelectuales y cambios en la personalidad.
V	Buena recuperación: restitución de la vida normal. Puede haber un déficit neurológico o psicológico menor.

Tabla 1. Glasgow Outcome Scale.

4.6.2.2. Índice de Barthel.

Este índice es una medida del nivel de independencia en las actividades de la vida cotidiana ⁽⁴²⁾. Es la escala de medición más conocida, estudiada y difundida. Es una escala funcional. Mide las actividades personales, entendidas como aquellas que son precisas para la vida independiente (alimentación, desplazamiento, continencia, ...). Consta de diez ítems que valoran la capacidad de ejecución de diez capacidades distintas ^(Tabla 2).

Los resultados se puntúan con un máximo de 100 puntos. Resultados de 0-20 puntos muestran una dependencia total; de 21-60 puntos, dependencia severa; de 61-90 puntos, dependencia moderada; de 91-99 puntos, dependencia escasa y 100 puntos, independiente. El valor de 60 puntos es un punto de inflexión por encima del cual hay una alta probabilidad de continuar viviendo en comunidad. Por debajo de 40 puntos, existe importante dependencia y los índices menores de 20 puntos se correlacionan con un aumento de la mortalidad.

4.6.2.3. Escala Glasgow Coma Scale.

Se debería advertir que la GCS fue diseñada para predecir resultados después de una lesión cerebral traumática y no para una HSA.

Los pacientes que no muestran de forma grosera déficits neurológicos después de una HSA, frecuentemente tienen dificultades cognitivas o neuroconductuales sutiles que deterioran su adaptación social y capacidad para volver a sus ocupaciones previas. En estos momentos, no hay un método estandarizado de medida de estos déficits en pacientes con HSA, y han sido usados una amplia variedad de tests neuropsicológicos estándares.

ALIMENTACIÓN	- Independiente	10
	- Necesita ayuda	5
	- Totalmente dependiente	0
BAÑO	- Independiente	5
	- Necesita ayuda	0
ASEO PERSONAL	- Independiente	5
	- Necesita ayuda	0
VESTIRSE	- Independiente	10
	- Necesita ayuda	5
	- Totalmente dependiente	0
CONTROL ANAL	- Sin problemas	10
	- Algún accidente	5
	- Accidentes frecuentes	0
CONTROL VESICAL	- Sin problemas	10
	- Algún accidente	5
	- Accidentes frecuentes	0
MANEJO EN EL INODORO	- Independiente	10
	- Necesita ayuda	5
	- Totalmente dependiente	0
DESPLAZAMIENTO SILLA-CAMA	- Sin problemas	15
	- Mínima ayuda (física o motivación verbal)	10
	- Gan ayuda (física de una o dos personas), puede sentarse	5
	- Incapaz de sentarse y guardar la estabilidad sentado	0
DESPLAZAMIENTOS	- Independiente	15
	- Necesita ayuda	10
	- Independiente en silla de ruedas	5
	- Incapaz de desplazarse	0
SUBIR ESCALERAS	- Independiente	10
	- Necesita ayuda	5
	- Incapaz de subirlas	0
PUNTUACIÓN TOTAL		

Tabla 2. Índice de Barthel.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.

5.1. Manifestaciones Clínicas.

5.1.1. Cefalea y Otros Síntomas Asociados.

El síntoma característico de la HSA, en el paciente consciente, es la presencia de la “cefalea peor de mi vida”, descrita en aproximadamente el 80% de los pacientes. La cefalea centinela, también se describe en aproximadamente el 20% de los mismos.

La mayoría de los aneurismas intracraneales permanecen asintomáticos hasta su ruptura.

Aunque la HSA aneurismática ocurre frecuentemente durante un esfuerzo físico o estrés, puede aparecer en cualquier momento. El comienzo de la cefalea puede estar asociado con uno o más signos y síntomas incluyendo náuseas/ vómitos, rigidez de nuca, breve período de pérdida de conciencia o déficits focales neurológicos (parálisis de pares craneales: III par por aneurisma de la comunicante posterior, VI par por aumento de la PIC).

Puede aparecer abulia con relación a un aneurisma de comunicante anterior y combinación de hemiparesia y afasia o negligencia visuoespacial por un aneurisma de la cerebral media.

Antes de 1985, el no diagnosticar esta enfermedad ocurría en el 64% de los casos. Según datos más recientes acontece en aproximadamente el 12% (1,43-45). La omisión diagnóstica está asociada con casi cuatro veces

más de probabilidad de muerte o discapacidad en un año, en pacientes con ausencia o mínima localización neurológica, en la visita inicial médica (43). El error diagnóstico más común consiste en la no-realización de TC sin contraste (43-45).

5.1.2. Hemorragia Centinela.

Los pacientes pueden presentar una hemorragia menor, antes de la ruptura definitiva, conocida como hemorragia centinela. La mayoría de estas hemorragias menores ocurren 2-8 semanas antes de la HSA. La cefalea asociada es, generalmente, más ligera, pero puede durar varios días.

Las náuseas o vómitos pueden estar presentes, pero el meningismo es poco frecuente después de la hemorragia centinela.

5.1.3. Crisis Convulsivas.

Las convulsiones pueden ocurrir hasta en el 20% de los pacientes.

Su presencia es mayor en las primeras 24 horas y más comúnmente si la HSA se encuentra asociada a hipertensión intracraneal (HIC), HTA y aneurismas de la arteria cerebral media y comunicante anterior.

5.2. Pruebas Diagnósticas.

5.2.1. Tomografía Computerizada Craneal sin Contraste.

La tomografía computerizada (TC) craneal sin contraste es el primer estudio que debe realizarse para el diagnóstico de la HSA, ante la

sospecha de la misma. La probabilidad de detectar la enfermedad es proporcional a la clínica y al tiempo transcurrido desde el inicio de la hemorragia. En las primeras 12 horas, la sensibilidad de la TC es del 98-100%, disminuyendo al 93% a las 24 horas y del 57-85% a los 6 días de evolución del sangrado ⁽⁴⁵⁾.

5.2.2. Punción Lumbar.

A causa de que la sensibilidad diagnóstica de la TC no es del 100%, la punción lumbar (PL) diagnóstica debería realizarse en caso de que los resultados de la TC inicial fuesen negativos o no concluyentes.

Los hallazgos encontrados al realizar la PL consisten en encontrar elevada presión de salida del líquido cefalorraquídeo (LCR), contaje elevado de hematíes que no disminuye del primer al cuarto tubo de recogida de la muestra y una coloración xantocrómica del LCR. Se ha publicado una guía de actuación para el examen y la adecuada interpretación de los resultados tras la realización de una PL por sospecha de la presencia de un episodio de HSA ⁽⁴⁶⁾. Cuando tenemos datos, radiológicos mediante TC y analíticos por punción lumbar, normales se excluiría la presencia de una hemorragia centinela razonablemente.

5.2.3. Resonancia Magnética y Angiorresonancia Magnética.

Se está utilizando la resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de la presencia de HSA. Sin embargo, tiene una serie de limitaciones como la baja disponibilidad de la técnica de forma rutinaria, dificultades logísticas (uso en pacientes críticos limitado en caso de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, monitorización cardíaca...), la sensibilidad de los artefactos de movimiento, la

necesidad de cooperación por parte del paciente, la prolongada duración del estudio y el alto coste. Es una alternativa para evaluar a los pacientes con una arteriografía negativa y datos radiológicos por TC y analíticos mediante punción lumbar, ambiguas. También, tiene limitaciones a la hora de dar información sobre las características del cuello del aneurisma y su relación con los vasos nutrientes. Como ventaja de este método diagnóstico, no requiere la administración de contraste iodado ni emite radiación ionizante.

La sensibilidad de la angioRM tridimensional, para los aneurismas intracerebrales, está entre el 55-93%. Estas variaciones son debidas al tamaño del aneurisma. Con aneurismas mayores o iguales de 5 mm, la sensibilidad es del 85-100%, mientras que la sensibilidad disminuye hasta el 56% en los menores de 5 mm.

5.2.4. Angiotomografía Computerizada Craneal (AngioTC).

La angioTC es una prueba diagnóstica rápida, disponible y una alternativa menos invasiva que la arteriografía. Así mismo, ha demostrado, a nivel del diagnóstico de la lesión causante del sangrado subaracnoideo, tener unas sensibilidades equivalentes a la arteriografía cuando la causa son grandes aneurismas. Las imágenes deberían obtenerse por debajo del foramen magno, por encima del polígono de Willis y la bifurcación de la arteria cerebral media, y durante la dosis máxima de administración del contraste iodado.

La sensibilidad y especificidad para la detección de aneurismas depende de la localización y el tamaño de la lesión, la experiencia del radiólogo, la adquisición de imágenes y la presentación de las mismas. Para aneurismas mayores o iguales de 5 mm, la sensibilidad es del 95-100% comparada con el 64-83% en los menores de dicho tamaño. La

tortuosidad de los vasos disminuye la especificidad, lo que ocurre en la bifurcación de la arteria cerebral media, arteria comunicante anterior y arteria cerebelosa posteroinferior. Se ha observado una buena correlación entre la angioTC y la arteriografía ⁽⁴⁷⁾. Sobre la base de los resultados obtenidos mediante la angioTC, muchos neurocirujanos deciden la realización de intervención quirúrgica para control de la causa del sangrado, en caso de que el riesgo de espera a la realización de la arteriografía cerebral provoque más perjuicios.

La angioTC define mejor las calcificaciones en las paredes y la presencia de trombosis intraluminales en el aneurisma, la orientación del mismo con relación a la disposición del hematoma intraparenquimatoso (HIP) y su relación con los huesos.

Además, ha mostrado ser efectiva en determinar la presencia de vasoespasma (VE) severo ⁽⁴⁸⁾.

Puede ser una opción para los pacientes críticos por ser una prueba rápida, así como de amplia disponibilidad.

Entre sus desventajas se incluyen la necesidad de la administración de contraste yodado. Los artefactos óseos que interfieren con la calidad de las imágenes, la incapacidad de estudiar los pequeños vasos distales y los artefactos en los pacientes ya tratados previamente con coils y stents.

5.2.5. Arteriografía Cerebral.

La arteriografía es la prueba gold standard para el diagnóstico de aneurismas intracerebrales. Aproximadamente, el 20-25% de las arteriografías no muestran la causa del sangrado, por lo tanto se debe

repetir la prueba, aproximadamente, a la semana después. Esta nueva arteriografía revelará la presencia de un aneurisma previamente no visualizado en el 1-2% de los casos.

6. EVALUACIÓN URGENTE DEL PACIENTE CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y CUIDADOS PREHOSPITALARIOS.

6.1. Transporte.

Se debería realizar un transporte rápido y notificación al Servicio de Urgencias del centro hospitalario de la existencia de un paciente que ha sufrido un episodio de HSA, por parte de los servicios extrahospitalarios. Así mismo, es importante evitar retrasos innecesarios desde los lugares de origen donde se encuentran los pacientes.

Si no es posible el manejo del paciente en el centro hospitalario más cercano, se deben trasladar al centro de referencia adecuado.

6.2. A, B, C.

Cuando nos encontremos delante del paciente con HSA, lo primero a valorar es el ABC, es decir, mantener una adecuada vía aérea, respiración y circulación.

Si es necesaria la intubación orotraqueal por deterioro del nivel de conciencia, la incapacidad para proteger la vía aérea o el compromiso respiratorio, se recomienda utilizar la secuencia rápida de intubación de los protocolos. Se debería poner atención específica a la preoxigenación previa al proceso de intubación, el tratamiento de las arritmias y evitar las fluctuaciones innecesarias del TA.

Tras la IOT colocar una sonda oro o nasogástrica para disminuir el

riesgo de aspiración. Mantener niveles adecuados la oxigenación sin hiperventilación.

Realizar una historia clínica y exploración física completa, mostrando especial interés en los factores de riesgo y el consumo de tóxicos en los pacientes más jóvenes o con antecedentes de consumo de los mismos.

6.3. Escalas Neurológicas.

Se han utilizado numerosas escalas para clasificar el estado clínico de los pacientes como son la escala de Hunt-Hess (Tabla 3), la escala World Federation of Neurological Surgeons-WFNS (Tabla 4) y la Glasgow Coma Scale-GCS (Tabla 5). Para las lesiones tomográficas usamos la escala de Fisher (Tabla 4),

La mayoría de estas escalas rara vez se han tenido en cuenta las variabilidades intra e interobservador. La elección de una escala de valoración neurológica es controvertida, se ha recomendado la utilización de las anteriormente mencionadas por el personal del Servicio de Emergencias (49,50), siendo útiles para valorar la gravedad del paciente y su pronóstico.

La escala de Hunt-Hess es una escala de pronóstico quirúrgico y la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) es una de las más usadas por estar derivada del Glasgow Coma Scale (GCS), esta última valora el nivel de conciencia del paciente y la presencia de focalidad neurológica (35).

- 1 Presencia de mínima cefalea o rigidez de nuca.
- 2 Cefalea moderada o severa sin déficit neurológico, salvo compresión directa por el aneurisma de algún par craneal.
- 3 Somnolencia, confusión o déficit neurológico leve.
- 4 Coma, déficit focal intenso.
- 5 Coma profundo, rigidez de descerebración.

Tabla 3. Escala clínica de Hunt-Hess.

o Grados	o Glasgow Coma Scale	o Focalidad neurológica
1	15	No déficit motor
2	13-14	No déficit motor
3	13-14	Déficit motor
4	7-12	Con o sin déficit motor
5	3-6	Con o sin déficit motor

Tabla 4. Clasificación de World Federation of Neurological Surgeons.

Apertura ocular:	4	Espontánea.
	3	A la orden verbal.
	2	Al dolor.
	1	Nula.
Respuesta motora:	6	Obedece órdenes.
	5	Localiza al dolor.
	4	Retira al dolor.
	3	Flexión anómala al dolor.
	2	Extensión al dolor.
	1	Nula.
Respuesta verbal:	5	Orientada.
	4	Conversación lenta o confusa.
	3	Emite palabras.
	2	Sonidos incomprensibles.
	1	Nula.

Tabla 5. Escala de Valoración de Coma (Glasgow Coma Score).

I	Sin sangre en el TAC. No predice vasoespasmo.
II	Sangre difusa pero no lo bastante densa como para formar coágulos. No predice vasoespasmo.
III	Sangre abundante en forma de coágulos densos de más de 1 mm de grosor en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens) o más de 3x5 mm en el plano horizontal (cisterna silviana o interpeduncular). Predice el vasoespasmo severo.
IV	Hematoma intracerebral o intraventricular con o sin sangre difusa o no apreciada en las cisternas basales. No predice vasoespasmo.

Tabla 6. Clasificación de Fisher. (Valoración del TAC. Índice útil de predicción de vasoespasmo).

7. PREVENCIÓN DEL RESANGRADO.

7.1. Descanso en Cama.

A pesar de encontrar esta indicación incluida en los protocolos, por si mismo, no disminuye el riesgo.

7.2. Control de la Tensión Arterial.

Una revisión retrospectiva mostró que el desarrollo de resangrado ocurría menos frecuentemente en pacientes con tratamiento antihipertensivo ⁽⁵¹⁾. El resangrado puede estar más relacionado con las variaciones de la TA más que con la TA absoluta. En una revisión retrospectiva de 179 pacientes ingresados durante las 24 horas tras la HSA, el 17% resangró con una TA sistólica > 150 mmHg. La interpretación de este dato es confusa, sin embargo, parece que la TA era más alta al inicio de la HSA, así como en el momento del resangrado ⁽⁵²⁾.

Cuando la TA está elevada, son convenientes fármacos en perfusión continua de vida media corta con una relación dosis-respuesta segura y un perfil de seguridad favorable. Parece ser que los fármacos que mejor cumplen estos criterios son el nicardipino, labetalol y esmolol.

Es razonable evitar el nitroprusiato sódico a causa de su tendencia de producir aumento de la presión intracraneal (PIC) y por su toxicidad en infusión prolongada.

7.3. Terapia Antifibrinolítica.

El papel de la terapia antifibrinolítica en prevención del resangrado ha sido investigada desde 1967.

Un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, placebo-control basado en el uso del ácido tranexámico mostró que el resangrado disminuía más del 60% en el grupo tratado, pero aumentaba la tasa de infarto cerebral, contrarrestando cualquier mejora en el resultado global ⁽⁵³⁾. En un antiguo ensayo doble ciego, placebo-control de ácido tranexámico no había diferencia entre ambos grupos en cuanto resangrado y se halló un aumento de isquemia cerebral, aunque el tamaño de la muestra no era lo suficientemente significativa ⁽⁵⁴⁾.

El tratamiento precoz del aneurisma combinado con el tratamiento profiláctico del vasoespasmo puede disminuir las complicaciones isquémicas de los agentes antifibrinolíticos, si son utilizados durante un período corto de tiempo, pero son necesarios muchos más estudios.

8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ENDOVASCULAR DEL ANEURISMA.

8.1. Tratamiento Endovascular.

8.1.1. Introducción.

En 1991, Guglielmi et al describió una técnica de oclusión aneurismática a través del abordaje endovascular con coils de platino. Estos coils se introducían directamente en el aneurisma, a través de microcatéteres, rellenando éste con varios de ellos. De esta manera, se conseguía producir una trombosis, excluyendo al aneurisma de la circulación ⁽⁵⁵⁾.

A lo largo de los años, tanto la experiencia del personal sanitario como los avances tecnológicos en el diseño de los coils y los materiales accesorios, han mejorado sustancialmente, haciendo que el tratamiento endovascular sea el usado con mayor frecuencia.

8.1.2. Complicaciones.

Tras revisar la bibliografía, se observó que la perforación del aneurisma durante el procedimiento acontecía en el 2,4% y que las complicaciones isquémicas aparecían en el 8,5%, siendo éstas permanentes en el 3,7%. El resultado tras la HSA se relacionaba, primero, con la severidad del sangrado inicial y se confundía la interpretación del impacto del procedimiento endovascular en el resultado final clínico ⁽⁵⁶⁾. En un estudio reciente, internacional de aneurismas no rotos ⁽⁵⁷⁾, la mortalidad tras este procedimiento, a los 30 días, era del 2% y la discapacidad del 7,4%.

8.1.3. Eficacia del Procedimiento.

La eficacia del procedimiento endovascular está determinada por la tasa de resangrado y la tasa de recurrencia angiográfica.

En un estudio multicéntrico, americano, que intentaba determinar el resangrado a largo tras recibir tratamiento endovascular del aneurisma causante del episodio de HSA. Se contactó con los pacientes vía telefónica y parece que todos los resangrados ocurrieron en los primeros 12 meses después del tratamiento y dicho resangrado era algo más frecuente que con la reparación quirúrgica ⁽⁵⁸⁾.

Se ha estimado una tasa anual de re-ruptura del 1,4% tras embolización de aneurismas rotos de la circulación posterior, cuando se han combinado los resultados de varios estudios ^(59, 60).

La evidencia acumulada indica que varios factores contribuyen a la recurrencia del aneurisma y su sangrado. El más importante de estos factores es el tamaño aneurismático, así como la forma e historia de HSA del aneurisma tratado. Otro factor que influye en el desarrollo de una nueva hemorragias después del tratamiento es la imposibilidad de la oclusión completa del aneurisma. La oclusión completa no siempre es posible en el primer tratamiento endovascular.

Hace unos años se publicó un artículo por Murayama et al ⁽⁶¹⁾ donde se analizaron los factores de riesgo que provocaban la posibilidad de una oclusión inicial incompleta y a la recurrencia posterior del aneurisma. Los autores concluyeron que las variables más importantes eran el tamaño y la forma de los aneurismas. En los aneurismas pequeños (4-10 mm de diámetro), con cuellos pequeños (igual o menor a 4 mm) el cierre incompleto era del 25,5%, con una recurrencia del 1,1% en

aneurismas completamente ocluidos con coils y del 21%, en los incompletamente ocluidos. Cuando los aneurismas eran pequeños pero con cuellos amplios (mayores de 4 mm), el cierre incompleto ocurría en el 59%, con una recurrencia en el 7,5% de los aneurismas completamente ocluidos y del 29,4%, de los incompletamente ocluidos. En los grandes aneurismas (11-25 mm de diámetro), el cierre incompleto acontecía en el 56%, con una recurrencia del 30% en los completamente ocluidos y del 44%, de los incompletamente ocluidos. Con los aneurismas gigantes (mayores de 25 mm), la oclusión incompleta ocurría en el 63%, con una recurrencia del 42% de los completamente ocluidos y del 60%, en los incompletamente ocluidos.

La mayoría de los pacientes con una obliteración parcial de la lesión no resangran durante su evolución. Un artículo reciente, sugiere que la angioRM puede servir como alternativa a la angiografía como medida de seguimiento ⁽⁶²⁾. Se podría valorar realizar el seguimiento de los pacientes con episodio de HSA mediante angiografía cerebral, pudiendo revelar la recurrencia del aneurisma y proveer de una oportunidad de tratamiento antes que ocurriese el resangrado ⁽⁶³⁾.

8.1.4. Actuación según Localización y Tamaño.

Por su morfología, los aneurismas de la arteria cerebral media pueden ser difíciles de tratar mediante embolización ^(27,64) y los resultados quirúrgicos son más favorables que para otras localizaciones ⁽⁶⁵⁾.

Los aneurismas de la circulación posterior son más difíciles de tratar mediante cirugía y se han encontrado mejores resultados después de la embolización ⁽²⁹⁾.

Los aneurismas en el segmento cavernoso y en la arteria carótida

interna son difíciles de tratar con cirugía, pero pueden ser relativamente accesibles a la embolización.

Los aneurismas con diámetros menores de 2-3 mm pueden tener dificultades a la hora de la embolización y es frecuente su rotura intraprocedimiento. Como se ha comentado previamente ⁽⁶¹⁾, la oclusión completa del aneurisma es menos probable en aneurismas grandes con cuellos amplios, requiriendo en su evolución de varios tratamientos endovasculares.

En varios estudios, el tamaño del cuello aneurismático ha sido un predictor independiente de probabilidad de oclusión completa y recurrencia tras embolización, sobre todo, asociado al tamaño del aneurisma ^(66,67). Cuando se han objetivado diámetros de cuello aneurismáticos menores de 5 mm se han sido asociado a mejores resultados, en término de complicaciones y probabilidad de oclusión completa tras el tratamiento endovascular ⁽⁶⁷⁾.

8.1.5. Selección del Tratamiento.

Los antecedentes médicos del paciente y las complicaciones, tanto sistémicas como neurológicas, secundarias a la HSA influyen en la selección del tratamiento.

La presencia de un gran hematoma intracerebral (HIC) con efecto masa puede favorecer la cirugía para disminuir la PIC, mediante evacuación del hematoma.

En contraste, un pobre nivel de conciencia o evidencia de swelling cerebral hace que nos decidamos por el tratamiento endovascular.

Los avances tecnológicos han ampliado las indicaciones de tratamiento endovascular de los aneurismas, como ejemplos podemos nombrar el desarrollo de coils con formas complejas y estructuras tridimensionales, coils bioactivos, stents intravasculares....

Los resultados de la embolización mejoran con la experiencia del personal médico que lo realiza, descendiendo la tasa de complicaciones por procedimiento, después de las cinco primeras técnicas ⁽⁶⁸⁾.

La selección de candidatos apropiados para la embolización es un proceso complejo, que necesita información acerca de la condición médica del paciente, las características del aneurisma, la técnica y el equipo y la experiencia de quien lo va a realizar.

8.1.6. Tasa de Recurrencia y Seguimiento Postratamiento.

La recurrencia aneurismática no es infrecuente después de la embolización ⁽⁶¹⁾ y puede ocurrir, incluso, en aneurismas que parecen completamente ocluidos, después del tratamiento inicial. El seguimiento mediante imágenes provee una oportunidad para identificar aneurismas incompletamente tratados antes de que el paciente desarrolle una nueva HSA.

Algunos autores recomiendan un seguimiento con angiografía a los seis meses después de la oclusión completa aparente del aneurisma. En un estudio realizado, por Raymond J et al, se halló una recurrencia aneurismática del 33,6% con un intervalo medio de 12,3 meses después del tratamiento endovascular. Es necesario un seguimiento a largo plazo ⁽⁶⁹⁾. En caso de imposibilidad para oclusión completa el seguimiento se debe realizar más frecuentemente ⁽⁶¹⁾.

La angiografía cerebral ha sido la prueba de imagen preferida para el seguimiento. Lo ideal sería disponer de una prueba de screening no invasiva para identificar a los pacientes con recanalización del aneurisma, siendo esto complicado debido a las características de los coils de platino. Tanto la angioRM como el angioTC pueden ser capaces de identificar los restos del cuello aneurismático no embolizado, pero ambas pruebas pueden no dar imágenes fiables por los artefactos producidos por los coils metálicos. Recientes avances en la angioRM con realce con gadolinio, podrían validarla como método de seguimiento (62).

8.2. Tratamiento Quirúrgico.

8.2.1. Resangrado y Obliteración del Aneurisma.

En los años 80, el 11,1% de los pacientes con buen nivel de conciencia sufrían un resangrado antes de la realización del tratamiento quirúrgico y el 1,2% de los pacientes presentaban episodios de sangrados post-cirugía. Estos resultados han sido confirmados en la era moderna por Naidech et al (70), quienes hallaron que el 5,5% de los pacientes presentaban un episodio de sangrado antes de la cirugía, a pesar del tratamiento agresivo. Los autores encontraron que un alto grado en la escala de Hunt-Hess al ingreso y el tamaño del aneurisma, independientemente, predecían el episodio de resangrado.

La evidencia indica que la tasa de obliteración incompleta y recurrencia es significativamente más baja con clipado que con embolización.

8.2.2. Plazo Temporal del Tratamiento Quirúrgico.

Se puede decir que la demora en el tiempo para tratamiento de la lesión, produce aumento de las tasas de resangrado pre-cirugía, asociándose con tasas más altas de pobres resultados funcionales de los pacientes que sufren esta complicación.

En los últimos años, ha habido una tendencia hacia la cirugía precoz, especialmente en aquellos pacientes con buen-moderado nivel de conciencia. Se puede decir que la cirugía precoz facilita la terapia agresiva del vasoespasmio, por encontrarse tratada la lesión causante de la hemorragia. Hay evidencia de que el tiempo de tratamiento es menor en pacientes tratados endovascularmente. En el estudio ISAT ^(71,72) el tiempo medio de tratamiento era de 1,1 día en el caso de realización de tratamiento endovascular versus 1,8 días para la cirugía; en este estudio había pocos resangrados preoperatorios en el tratamiento endovascular. Ante estos hallazgos, se debería realizar un procedimiento diagnóstico angiográfico y dependiendo de las características de la lesión realizar el tratamiento endovascular al mismo tiempo, disminuyendo de esta manera el riesgo de resangrado.

8.2.3. Tipo de Tratamiento Quirúrgico.

Los aneurismas pueden ser tratados ocluyendo la arteria de la que surgen, sin embargo, la oclusión de las arterias intracraneales puede conducir al desarrollo de isquemia, particularmente en la fase reciente de la enfermedad. Las consecuencias isquémicas de la oclusión de la arteria de la que nacen pueden predecirse con el inflado temporal de un balón que ocluya el vaso y evaluar el efecto en las funciones cerebrales y hemodinámicas. Sin embargo, estas secuelas isquémicas pueden ocurrir en aquellos pacientes que toleren el test de oclusión, incluso si

se realiza un by-pass extra-intracraneal (73).

El procedimiento quirúrgico más utilizado es la colocación de un clip en el cuello aneurismático, siendo éste un método seguro y efectivo sobre todo con las técnicas microquirúrgicas y en manos de cirujanos expertos (74). La oclusión temporal se puede lograr vía extraluminal mediante la colocación de un clip o con un balón intravascular (75).

La angiografía intraoperatoria es útil para facilitar la exactitud de la localización del clip, y para confirmar la oclusión completa del aneurisma, así como la presencia de flujo en el vaso madre (76,77).

Los riesgos asociados al procedimiento quirúrgico incluye un nuevo déficit neurológico o empeoramiento de uno previamente establecido causado por retracción de la masa cerebral, oclusión temporal de la arteria y hemorragia intraoperatoria por rotura del aneurisma (78).

8.3. Resultados Funcionales según el Tratamiento.

El principal determinante del resultado tras la cirugía o embolización es el estado neurológico previo del paciente.

El único ensayo grande, prospectivo y randomizado que compara cirugía con el tratamiento endovascular es el ISAT (71,72). La evaluación al año demostró que no existían diferencias significativas en las tasas de mortalidad. Las tasas mayores de discapacidad fueron significativamente mayores en los pacientes tratados quirúrgicamente que aquellos que se trataron con embolización.

Estos resultados sugieren que la embolización se asocia con mejores resultados al año que el clipado quirúrgico. Los autores del ISAT

recomiendan el seguimiento a largo plazo para poder contestar preguntas de la duración del beneficio del tratamiento realizado. Durante un seguimiento relativamente corto del ISAT, la tasa de resangrado fue mayor en los pacientes tratados mediante embolización, necesitando tratamiento adicional. Existe un sesgo debido a la no-realización de angiografía intraoperatoria y muchos no cuentan con control angiográfico post-cirugía.

9. MANEJO ANESTÉSICO DURANTE LA CIRUGÍA Y EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

9.1. Manejo Hemodinámico.

En este epígrafe se incluye el control de la TA para evitar el riesgo de re-ruptura aneurismática intraprocedimiento, así como varias estrategias para proteger el cerebro de la lesión isquémica.

La inducción de hipotensión ha sido usada para prevenir la ruptura.

Aunque la eficacia de esta medida no ha sido estudiada sistemáticamente, hay evidencia que puede afectar negativamente al flujo sanguíneo cerebral (FSC) durante la cirugía, e incluso a los resultados funcionales del paciente. El FSC disminuye cuando se induce hipotensión arterial en pacientes con alteración de la autorregulación. Se ha podido objetivar en estudios retrospectivos que se aumenta el riesgo de déficits neurológicos precoces y tardíos cuando se asocia a TA sistólica menor de 60 mmHg, con largos períodos de hipotensión (79).

Numerosos fármacos y estrategias se han usado para promover la protección cerebral durante los procedimientos cerebrovasculares, aunque ninguno ha demostrado que mejore los resultados.

La oclusión temporal vascular se usa durante la cirugía aneurismática para prevenir la rotura de los grandes aneurismas o aneurismas de difícil acceso.

9.2. Hipotermia.

En pacientes con aneurismas gigantes, particularmente de la arteria basilar, la hipotermia profunda acompañada de paro circulatorio bajo circulación extracorpórea ha mostrado ser una técnica aceptable en centros seleccionados, con experiencia ⁽⁸⁰⁾.

La hipotermia durante la cirugía puede ser una opción razonable en algunos casos como protección cerebral de posibles lesiones isquémicas, pero no está recomendada de forma rutinaria.

10. VASOESPASMO CEREBRAL SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.

10.1.Introducción.

Se ha definido como vasoespasmismo cerebral el estrechamiento tardío de las grandes arterias de la base del cerebro secundario al episodio de HSA, con este descenso del calibre del vaso se disminuye la perfusión en el territorio distal de la arteria afectada.

Después de una HSA, el vasoespasmismo angiográfico se ve en el 30-70% de los pacientes con un inicio a los 3-5 días después de la hemorragia, posterior estrechamiento máximo a los 5-14 días y una resolución gradual a las 2-4 semanas ⁽⁸¹⁾. En cerca de la mitad de los casos, el vasoespasmismo se manifiesta por un déficit neurológico isquémico tardío, que con la misma probabilidad puede resolverse o progresar a infarto cerebral ⁽⁸¹⁾. Datos más recientes que los anteriores, muestran que el 15-20% de los pacientes sufren un ictus isquémico o acaban falleciendo por el vasoespasmismo a pesar de la máxima terapia ⁽⁸²⁾. El vasoespasmismo parece representar casi el 50% de las muertes de los pacientes que sobreviven al tratamiento de la HSA.

10.2. Definiciones Actuales ⁽⁸³⁾.

Cuando el paciente presenta cualquier deterioro de la exploración clínica neurológica, presuntamente relacionado con la presencia de isquemia y que esta clínica persiste más de 1 hora en el tiempo y además, no se puede explicar de otra manera se habla de deterioro isquémico tardío. Ocurre en hasta el 30% de los pacientes con evento hemorrágico subaracnoideo y puede presentarse como un cambio

insidioso en el nivel de conciencia o como desarrollo de afasia o hemiparesia o como ambos.

Las definiciones actuales incluyen lesión cerebral temprana, lesión cerebral retrasada, isquemia cerebral y infarto cerebral.

10.2.1. Lesión Cerebral Temprana.

Esta lesión es una consecuencia aguda de la HSA que conduce a la isquemia cerebral, global, transitoria tras la rotura del aneurisma. Durante la ruptura aneurismática, hay salida de sangre al espacio subaracnoideo, al parénquima cerebral y los ventrículos.

Tras el episodio de sangrado hay un cuadro agudo con aumento de la PIC y ésta puede aumentar de tal forma que puede comprometer la perfusión cerebral, causando isquemia. Esta disminución aguda de la PPC produce pérdida de conciencia.

La lesión cerebral inicial es el resultado de la combinación de la isquemia cerebral global transitoria y los efectos de la propia sangre subaracnoidea.

10.2.2. Isquemia Cerebral Global.

La ruptura del aneurisma puede aumentar la PIC y causar isquemia cerebral global. Si la hemorragia no se detiene, el paciente muere antes de la hospitalización y esto se debe generalmente a los cambios cardiopulmonares agudos asociados con la elevación de la PIC o debido a la muerte encefálica por flujo sanguíneo cerebral comprometido.

El resangrado sigue siendo la complicación más importante en las horas posteriores al sangrado inicial. Por lo tanto, la gestión inicial debe centrarse en estrategias para prevenir el resangrado del aneurisma y el control de la PIC.

10.2.3. Isquemia Cerebral Retardada (ICD).

Se define como "Deterioro neurológico la presencia de hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia, o negligencia, o una disminución de al menos 2 puntos en el Glasgow Coma Scale (ya sea en la puntuación total o en uno de sus componentes individuales, como a nivel ocular, motor de cualquier lado, o verbal). Este deterioro debe durar por lo menos 1 hora, no es evidente inmediatamente después de la oclusión del aneurisma, y no puede atribuirse a otras causas mediante la evaluación clínica, la TC o RM del cerebro, y estudios de laboratorio adecuados".

Sigue siendo la causa más importante de discapacidad y mortalidad a largo plazo.

En los pacientes que sobreviven a la hemorragia inicial el grado de lesión cerebral asociado a la isquemia cerebral global transitoria es variable. Sin embargo, el principal factor asociado con el grado de lesión y el resultado a largo plazo es el nivel de conciencia.

Los pacientes con pequeñas hemorragias usualmente no desarrollan isquemia cerebral transitoria y no pierden el conocimiento pero están en riesgo de desarrollo de deterioro neurológico isquémico.

Los pacientes que transitoriamente pierden conciencia tienen un evento isquémico transitorio global y están en riesgo elevado de deterioro neurológico isquémico.

10.2.4. Infarto Cerebral.

Esta patología está causada por deterioro neurológico isquémico.

Se define como la presencia de infarto en la TC o RM en las 6 semanas posteriores al episodio de HSA, o en la última exploración realizada antes de la muerte dentro de las 6 semanas, o probado en la autopsia, no presente en la TC o RM entre 24 y 48 horas después de la oclusión temprana del aneurisma, y no atribuible a otras causas como el clipado quirúrgico o tratamiento endovascular.

Las hipodensidades en la TC secundarias a la colocación del catéter ventricular o HIC no deben considerarse como infartos cerebrales secundarias a deterioro neurológico isquémico. Estos síntomas pueden ser reversibles si son tratados de manera rápida y agresiva, en caso contrario, el deterioro neurológico tiende a progresar a infarto cerebral, asociándose con mayores tasas de discapacidad y mortalidad.

Los pacientes requieren de una vigilancia extrema y un tratamiento de hasta dos semanas. Se incluye la monitorización invasiva de la TA, del FSC y del metabolismo. A menudo, necesitan un complejo tratamiento

(84).

La evidencia acumulada, sugiere que el estrechamiento arterial no es la única causa del deterioro clínico tardío, es decir, que fuese multifactorial.

10.3. Fisiopatología del Estrechamiento Arterial.

Comúnmente, se distinguen dos fases en el curso de HSA.

Una primera fase inicial de cambios fisiopatológicos en los primeros 3

días tras el episodio hemorrágico, se le dio el término de "lesión cerebral temprana" (LCT), mientras que la "isquemia cerebral retardada" (ICR) describe una serie compleja de reacciones que se producen más tarde. El deterioro neurológico isquémico aparece, generalmente, 3-4 días después de la hemorragia. La mayor incidencia y gravedad se alcanzan a los 6-8 días y por lo general, se resuelve después de 12-14 días ⁽⁸⁵⁾. Se cree que el ICR se debe a una combinación de factores como el vasoespasmo angiográfico, la isquemia de extensión cortical, la microtrombosis y la vasoconstricción de la microcirculación ⁽⁸⁶⁾.

10.3.1. Lesión Cerebral Temprana.

La extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo provoca cefalea intensa y aumento de la PIC. Estos valores de PIC y la detención de la circulación cerebral pueden agravarse por factores como el edema cerebral y la hidrocefalia aguda, provocando mayor hipoperfusión cerebral ⁽⁸⁵⁾.

Un aumento de la PIC resulta en una reducción significativa del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) y por tanto, de la presión de perfusión cerebral (PPC), contribuyendo también el deterioro de la autorregulación cerebral. Esto puede ser un factor pronóstico para la aparición de ICR y mal resultado funcional ⁽⁸⁵⁾.

El FSCr alterado puede conducir a isquemia global o focal transitoria, lo que inicia una cascada de eventos fisiopatológicos adicionales. La hipoxia inicial conduce a un fracaso metabólico temprano con un edema cerebral citotóxico, iónico y vasogénico.

Además, la isquemia inicia la apoptosis de las neuronas, de los

astrocitos y las células vasculares mediante la activación de las vías dependientes e independientes de la caspasa y también activa las vías inflamatorias y del sistema de coagulación ⁽⁸⁵⁾.

Muchos pacientes con HSA sobreviven a esta fase inicial, pero sufren deterioro de la perfusión cerebral debido a ICR en los días posteriores de la evolución de la enfermedad condiciona en un deterioro neurológico adicional ⁽⁸⁵⁾.

10.3.2. Vasoespasmo Angiográfico e Isquemia Cerebral Retardada.

Hasta la mitad de los pacientes que sufren de HSA desarrollan déficits neurológicos retardados causados por la ICR.

El desarrollo de daño isquémico, a menudo, coincide con la presencia de vasoespasmo angiográfico. Sin embargo, el ICR puede desarrollarse en ausencia de vasoespasmo angiográfico y el vasoespasmo angiográfico puede resolverse sin causar lesiones isquémicas.

La aparición de vasoespasmo angiográfico está relacionada con la cantidad de sangre subaracnoidea y los productos de degradación de la sangre como la hemoglobina ferrosa, que puede conducir al cierre tardío arterial por múltiples mecanismos. Entre los posibles mecanismos podemos incluir la apoptosis neuronal ⁽⁸⁷⁾, el descenso de la producción de óxido nítrico (NO) ⁽⁸⁸⁾, el incremento de los niveles de endotelina 1, el stress oxidativo directo a nivel de las células del músculo liso ⁽⁸⁹⁾, la producción de radicales libres y la peroxidación lipídica de las membranas celulares ⁽⁹⁰⁾, la modificación de los canales de potasio y calcio, y la up-regulación de los genes ⁽⁹¹⁾.

No todos los pacientes con HSA que presentan vasoespasma angiográfico desarrollan un deterioro de la perfusión cerebral relacionado con el ICR y el porcentaje de pacientes que desarrollan un deterioro neurológico real debido al ICR es del 30%. Los procesos fisiopatológicos durante LCT, incluida la isquemia global transitoria, podría iniciar la isquemia cerebral posterior y la disfunción de la señalización neuronal después del tercer día de evolución de la HSA. La isquemia por vasoconstricción de los vasos cerebrales principales parece ser un factor crucial para el desarrollo de deterioro neurológico isquémico junto a otros procesos fisiopatológicos como la disfunción microvascular, la microtrombosis, la despolarización de la extensión cortical y la inflamación.

10.3.2.1. Disfunción Microvascular.

El vasoespasma angiográfico de la microvasculatura cerebral se cree que es causado por componentes sanguíneos, en particular la hemoglobina oxigenada y parcialmente por productos de descomposición tales como productos de oxidación de bilirrubina (BOXes) que son producidos cuando las células sanguíneas son fagocitadas por los linfocitos. Los BOXes tienen un efecto vasospástico directo (85,88) (Fig. 1).

Otros factores que producen disminución del calibre de los vasos sanguíneos cerebrales de pequeño diámetro son los astrocitos edematizados, los pericitos deshidratados y el edema cerebral y como consecuencia reducen el FSCr. Recientemente, la atención se ha desplazado hacia el papel de los pericitos situados alrededor de arteriolas, capilares y vénulas. Estas células son consideradas el principal factor de regulación de la microcirculación en la patología de HSA. El FSCr puede ser revertido y esta situación es conocida como

fenómeno de no-reflujo (85).

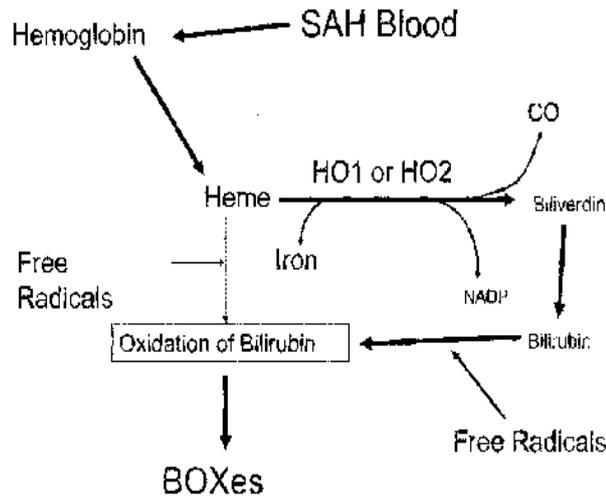


Fig. 1. Producción de fragmentos oxidados de Bilirrubina (Bi) de la sangre tras la HSA. Liberación del grupo hem y oxidación de los radicales libres. Tomado de Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-158.

10.3.2.2. Microtrombosis.

Este proceso patológico se inicia en el curso temprano de la enfermedad, alrededor del segundo día de evolución.

Es el resultado de un proceso multifactorial que incluye la activación de la cascada de la coagulación con actividad procoagulante, alteración de la actividad fibrinolítica, agregación plaquetaria en los vasos cerebrales, estrechamiento de la luz arteriolar y capilar por estrechamiento de los extremos astrocíticos edematizados y edema cerebral o procesos inflamatorios.

Se cree que contribuye a los cambios irreversibles, degenerativos y al deterioro neurocognitivo permanente.

En el contexto clínico, la microtrombosis también se ha correlacionado con deterioro neurológico isquémico y los microémbolos se detectan en el 30 al 70% de los pacientes con HSA.

Los enfoques terapéuticos se centran principalmente en una reducción farmacológica del desarrollo de coágulos ⁽⁸⁵⁾.

10.3.2.3. Despolarización, Depresión e Isquemia Corticales Expansivas.

La despolarización se propaga de forma polifásica con cambios de potencial lento y se caracteriza por ondas de despolarización neuronal. Son una reacción cerebral a estímulos tipo desequilibrios iónicos, traumatismos, isquemia, estimulación eléctrica o agentes farmacológicos.

Estos breves estados de hiperexcitabilidad son seguidos de depresión de la actividad neuronal y conduce a potenciales de tejido negativos que duran al menos 1 min., en el tejido normal. La depresión es un fenómeno de propagación de despolarización y se define como la depresión de la actividad electroencefalográfica con velocidad a través de la corteza cerebral de 2-5 mm/ min. ^(85,92).

Se asocia con diversos cambios a nivel celular: los niveles extracelulares de K^+ aumentan y los de Na^+ , Ca^{2+} y el pH disminuyen. Esto provoca un cambio neto del agua del espacio extracelular en las neuronas, causando edema neuronal con hinchazón y distorsión de las espinas dendríticas. Los transmisores excitatorios,

como son el glutamato y el aspartato, se liberan durante la despolarización. La concentración de K^+ extracelular elevada y / o la de los transmisores excitadores puede promover la propagación de la dispersión de la despolarización.

En el tejido cerebral normal, las despolarizaciones de la extensión cortical inducen un incremento neto en la FSCr similar a la actividad neuronal fisiológica. Este aumento puede dar lugar a la hiperemia en extensión y dura varios minutos. La respuesta vascular típica de la despolarización cortical es una gran hiperperfusión seguida de una hipoperfusión prolongada. La hiperemia puede no ser totalmente adecuada para abastecer de forma suficiente a los territorios lejanos. Por lo tanto, la isquemia focal puede ocurrir a pesar de la hiperemia.

En el tejido cerebral lesionado, el acoplamiento neurovascular puede invertirse y la despolarización puede acabar provocando una vasoconstricción neta, isquemia e "isquemia expansiva", con un retraso significativo de la recuperación dependiente de la energía de la propagación de la despolarización. En tejidos en riesgo de daño, esto contribuirá a la progresión de la lesión. Las despolarizaciones dispersas corticales aisladas están asociadas con una respuesta fisiológica que resulta en hiperemia, hiperoxia tisular o en una respuesta vascular inversa o ausente que conduce a hipoxemia e hipoxia.

Se supone que los productos de degradación de los eritrocitos en el espacio subaracnoideo promueven la extensión de las despolarizaciones, con relación al aumento de la concentración basal de K^+ extracelular y la endotelina-1 y disminuyendo el NO (Fig. 2).

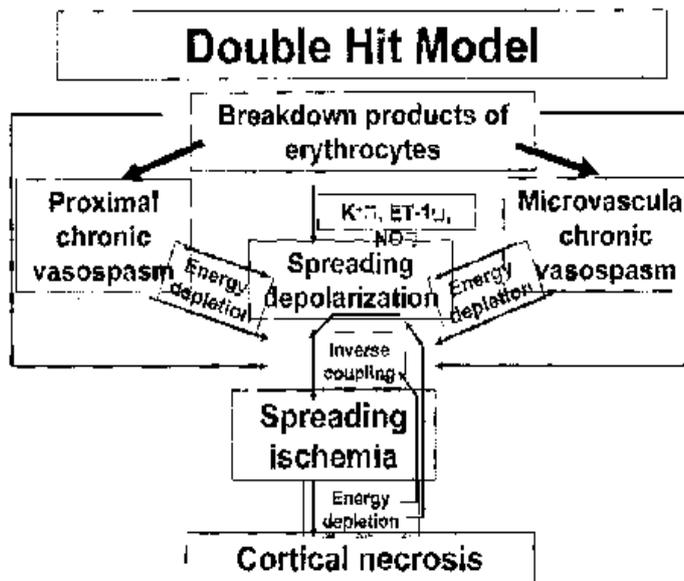


Fig. 2. Modelo de déficits neurológicos isquémicos tardíos ⁽⁸⁸⁾. Tomado de Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-158.

10.3.2.4. Marcadores Inflamatorios.

Los marcadores inflamatorios sistémicos como la proteína C reactiva (PCR) y las citoquinas pueden aumentar su concentración en respuesta a la HSA y se relacionan con mal resultado funcional.

El uso de esteroides mostró un mejor resultado del paciente, pero no mostró ningún efecto sobre el desarrollo de vasoespasmo angiográfico o deterioro neurológico isquémico. Un estudio publicado recientemente demuestra el papel de la activación microglial después de la HSA y propone un nuevo concepto denominado "inflamación de extensión cortical": un mecanismo de lesión cerebral retardada. La quimiotaxis de las células inmunitarias al lugar de la lesión se acompaña de un aumento de las citocinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF α), de lesión axonal y neuronal con incremento de la acumulación intracerebral de la

proteína precursora amiloide extracelular, así como de la tasa de muerte celular neuronal ⁽⁸⁵⁾.

Humphrey et al ⁽⁹³⁾ proponen que el vasoespasmo resulta de una vasoconstricción aguda debido al sangrado inicial, un proceso de crecimiento y remodelación dominado por factores quimioterápicos a corto plazo que progresa en la evolución a los estados vasoconstrictivos vasculares en respuesta al coágulo subaracnoideo y produce un estrechamiento vascular y una pared más gruesa. Esto provoca que la pared sea más rígida y no responda a los vasodilatadores exógenos y se añade un proceso mecánico que progresa a los estados vasodilatados en respuesta a la disolución del coágulo y restaura la normalidad del vaso, con el paso del tiempo.

Como el coágulo se organiza mediante la cascada trombina-fibrina, se activan las plaquetas liberando sustancias vasoconstrictoras. A la vez, hay una reacción en cadena de radicales libres, como el NO y la oxihemoglobina, que interactúan, dando como resultado especies reactivas del oxígeno (ROS) con un incremento de factores vasoconstrictores como la serotonina, tromboxano A₂ (TX-A₂), endotelina-1 y trombina. Este proceso exagera la contracción del músculo liso y la vasoconstricción inicial ⁽⁹⁴⁾.

Los mitógenos relacionados con el coágulo, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas transforman el factor de crecimiento B y la endotelina-1, y promueven la proliferación/ migración de las células musculares lisas de la capa media del vaso y los fibroblastos de la adventicia. Esto condiciona la síntesis de colágeno, incrementando el grosor de la pared de los vasos y la rigidez estructural.

La vasoconstricción severa puede romper las células endoteliales,

causando un descenso en la producción de NO y prostaciclina (PG I₂) y también, se produce un descenso en la sensibilidad a los factores vasodilatadores circulantes y por tanto, vasoconstricción.

La regulación de múltiples factores de adhesión y quimiotácticos favorecen la respuesta inflamatoria y degradatoria por secuestro/activación de los leucocitos y fagocitos mononucleares. El coágulo subaracnoideo y las alteraciones endoteliales resultan en cambios en las células del músculo liso y matriz extracelular y como resultado final condicionan un estrechamiento del vaso y un adelgazamiento de la pared del vaso.

Estas alteraciones biomecánicas de la pared del vaso pueden, sin embargo, estimular la producción de agentes vasodilatadores (NO), inhibidores de las plaquetas (PG I₂) y factores de crecimiento. Estos factores con el lavado de la sangre subaracnoidea y la recuperación endotelial, favorecen la remodelación de la pared del vaso y finalmente, la restauración del diámetro normal del vaso ⁽⁹⁴⁾.

Investigaciones recientes, se han focalizado en el estrés oxidativo que causa o contribuye al vasoespasmo, posiblemente vía directa, por activación de los canales de calcio en las células del músculo liso por proteínas vasoactivas ⁽⁹⁵⁾ o a través de modificaciones en los enlaces covalentes. Por ejemplo, los reactantes del oxígeno pueden actuar sobre el ácido araquidónico (AA) para producir lípidos vasoactivos, los cuales pueden contribuir a la vasoconstricción vascular.

El stress oxidativo en el espacio subaracnoideo activa tanto a la proteinquinasa C como la quinasa Rho, produciendo la contracción del músculo liso. La quinasa Rho inicia la contracción vascular a través de la activación de la protein quinasa C delta ^(Fig. 3), la cual induce la

proliferación y crecimiento de las células del músculo liso vascular (96).

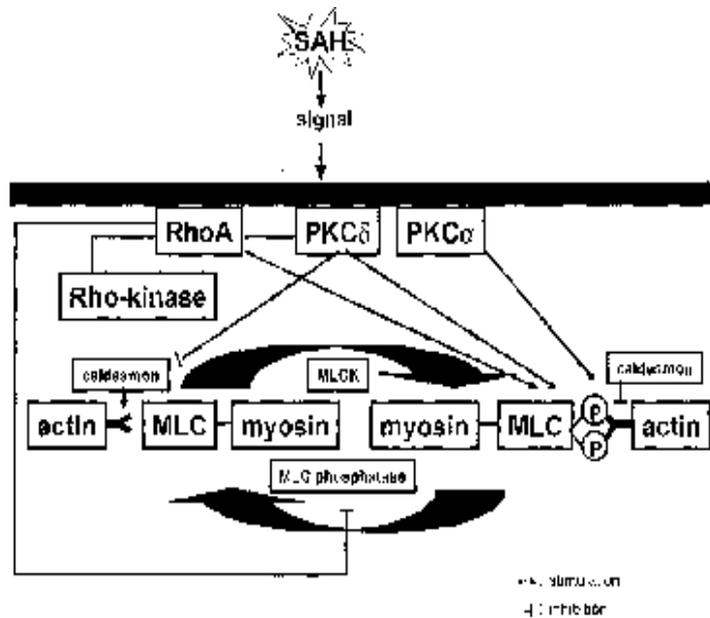


Fig. 3. Relaciones entre la Rho cinasa, Rho A, PKC δ y PKC ϵ para la regulación de la actina y miosina en la contracción y relajación de las células del músculo liso vascular. La Rho cinasa y la Rho A activan la fosforilación de la cadena ligera de la miosina (MLC). La Rho cinasa y la Rho A inhiben la MLC fosfatasa produciendo una fosforilación más larga. También, activan la PKC δ , lo que favorece la contracción de las células del músculo liso vascular. PKC ϵ activa, independientemente, la contracción de las células del músculo liso vascular. La PKC δ inhibe la caldesmon, una proteína reguladora en el lado de la actina, a través de su fosforilación, lo cual causa una larga interacción entre la actina y la MLC. MLCK: cinasa de cadena ligera de la miosina. P: fosforilación. PKC: protein cinasa C. Tomado de Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-158 (88).

10.3.2.5. Bloqueo de los Canales de Ca²⁺ Controlados por Voltaje.

En total, se han descrito diez tipos diferentes de estos canales.

Tras la HSA, se han documentado cambios en las propiedades eléctricas de las células del músculo liso de las pequeñas arterias cerebrales, lo cual conduce a un aumento del flujo del Ca^{2+} , con vasoconstricción y descenso del flujo sanguíneo cerebral ⁽⁹⁷⁾, lo mismo que la expresión de unos canales adicionales voltaje-dependientes de Ca^{2+} ⁽⁹⁸⁾.

La combinación del aumento de la densidad de los canales de calcio voltaje-dependiente y la despolarización de la membrana ⁽⁹⁷⁾ aumentarían el Ca^{2+} iónico y provocarían vasoconstricción. Al mismo tiempo, el descenso de la sensibilidad de los canales de calcio voltaje-dependientes a los antagonistas de los canales tipo L pueden limitar la utilidad de agentes, como el nimodipino, en el tratamiento del estrechamiento arterial ^{(Fig. 4)(98)}.

Los antagonistas del canal de Ca^{2+} de tipo L reducen el riesgo de mal resultado mediante la prevención de la isquemia secundaria. No se ha identificado claramente el mecanismo fisiopatológico a través del cual las dihidropiridinas previenen la isquemia secundaria y posteriormente mejoran el resultado después de la HSA. Se ha propuesto que el Nimodipino ejerce su efecto a través de cambios en FSCr, reducción de los microvasoespasmos angiográficos, la isquemia de extensión cortical y la formación de microtrombos. Además, se ha discutido un posible efecto neuroprotector de las dihidropiridinas. El publicado ensayo NEWTON ha demostrado que la aplicación intratecal del nimodipino era segura y estaba asociada, no sólo con una disminución del deterioro isquémico neurológico y terapia de rescate, sino también un mejor resultado clínico ⁽⁸⁵⁾.

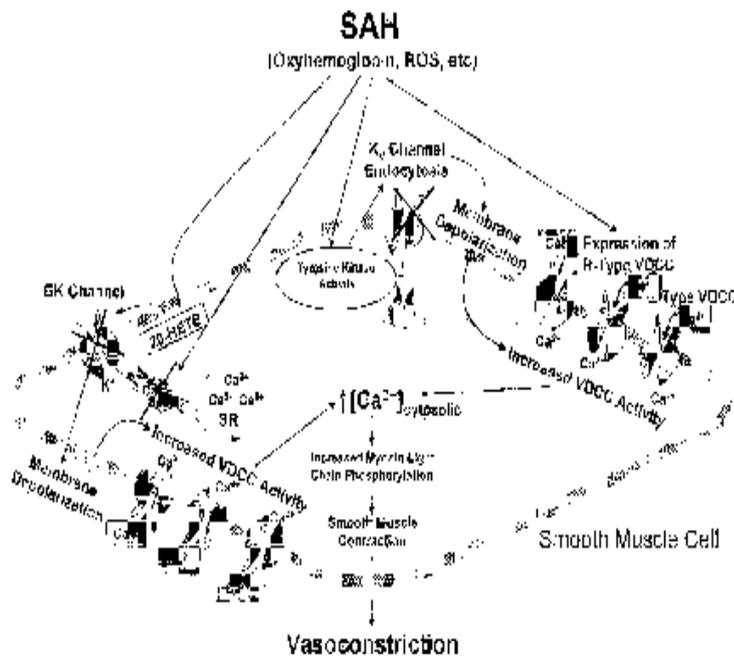


Fig. 4. Potenciales mecanismos de aumento del calcio intracelular en el músculo liso vascular y contracción de los miocitos vasculares cerebrales. El flujo de calcio a través de los canales dependientes de calcio (VDCCs) puede resultar de una combinación de la expresión aumentada y un incremento de la actividad de dichos canales debido a la despolarización de la membrana. Los mecanismos que contribuyen a la despolarización incluyen la internalización de la oxihemoglobina por los canales voltaje dependientes de potasio (Kv) y el descenso en la actividad de los canales potasio-calcio activados de gran conductancia (BK), debido a la inhibición del calcio y/ o incremento de los niveles de 1 metabolito de la citocromo P-450, ácido 20-hidroxiciclopentanoico. Tomado de Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-158 ⁽⁸⁸⁾.

10.3.2.6. Endotelina-1.

La endotelina-1 es la sustancia vasoconstrictora endógena más potente conocida.

La oxihemoglobina causa un aumento en la síntesis de la endotelina-1 por las células endoteliales. Los astrocitos pueden sintetizar endotelina-

1 en respuesta a la isquemia, al igual que los leucocitos infiltrados en el espacio subaracnoideo tras la HSA (99).

Las arterias cerebrales pueden llegar a ser más sensibles a la endotelina-1, incluso en ausencia de un incremento en la misma. Este aumento del tono contribuye a reducir más el flujo sanguíneo regional, aumenta la severidad y el tamaño de la zona infartada y empeora el resultado neurológico. Un estudio en relación con el antagonista del receptor de la endotelina-1, clazosetan, equilibró los factores pronósticos. El vasoespasmo angiográfico de grado moderado a severo se reducía significativamente, dosis-dependiente. A pesar de este descenso, no hay efecto significativo en el resultado, basado en la escala Rankin a los tres meses (100).

10.3.2.7. Sistema del Complemento. Ficolina-1.

El balance entre la activación y la inhibición del sistema del complemento es crítico en el control de la respuesta inflamatoria. El sistema del complemento es una parte innata del sistema inmune y se han descrito tres vías para su inicio: la clásica, la alternativa y la lectina. La vía de la lectina se activa sobre el reconocimiento de la unión de la molécula lectina unión a la manosa (MBL), la colectina-LK o una de las tres ficolinas (M-ficolina también denominada ficolina-1, L-ficolina también denominada ficolina-2 y H-ficolina denominada ficolina-3), a ligandos adecuados que se encuentran en microorganismos o tejidos dañados (101).

Estudios experimentales y clínicos han sugerido que la activación del complemento contribuye al daño de la barrera hematoencefálica (BHE) y el edema cerebral tras la HSA y que la ficolina-3 es el iniciador. Los bajos niveles plasmáticos de ficolina-3 y la actividad funcional de la

lectina de la vía del complemento mediada por este factor estaban relacionadas con la gravedad de la HSA, el vasoespasmo y la isquemia cerebral mientras que los bajos niveles de ficolina-2 y los altos de ficolina-1 se asociaban a cambios sistémicos inflamatorios más que a cambios locales cerebrales, además se ha observado peor nivel neurológico inicial tras la HSA, a la identificación de vasoespasmo angiográfico y a lesiones agudas isquémicas cerebrales en las pruebas de imagen de seguimiento. Colectivamente, estos hallazgos apuntan a que la ficolina-1 es un biomarcador de lesión cerebral en los pacientes con HSA (101).

10.3.2.8. Óxido Nítrico.

Factor relajante, sintetizado por la NO sintetasa (NOS). El descenso de la biodisponibilidad de ésta se une al desarrollo de vasoespasmo. Se conocen varias mutaciones y polimorfismos de la NOS, que predisponen al vasoespasmo (94, 102, 103, 104).

La desaparición de la inmunorreactividad neuronal de la NOS de las arterias espasmodizadas, disfunción de la NO sintetasa endotelial en los vasos cerebrales tras una HSA y la afinidad del grupo hem de la hemoglobina por el óxido nítrico sugiere un papel en la fisiopatología del estrechamiento arterial (Fig. 5)(88).

Se mejora la función endotelial mediante una “up-regulation” de la expresión de la NOS por las estatinas (105). El resultado es un aumento del flujo sanguíneo cerebral y una reducción significativa del vasoespasmo sintomático cerebral en los pacientes tratados con las estatinas (106,107).

10.3.2.9. Organelas Subcelulares.

El núcleo, el retículo endoplásmico, la mitocondria y el sistema liposomal-autofágico muestra funciones alternativas durante el curso de la HSA. En las neuronas, la activación de la autofagocitosis se ha detectado durante la lesión cerebral precoz, induciendo la muerte celular. El stress puede resultar en apoptosis, sobre todo, a nivel de la célula endotelial y por tanto, una disrupción de la BHE ⁽⁸⁵⁾.

10.3.2.10. Ryanodina.

Los receptores de ryanodina (RyR) son una clase de canales liberadores de Ca^{2+} localizados en el retículo endoplásmico que regula la concentración de Ca^{2+} luminal y regulan el diámetro del vaso cerebral. Hay tres subtipos presentes en el músculo liso vascular. El tipo 1 se asocia al vasoespasmo sintomático. El dantrolene, un antagonista específico del RyR1 puede reducir la vasoconstricción ^(94,108).

10.3.2.11. Otros Biomarcadores Inflamatorios.

HMGB1: Proteína de unión al DNA que facilita el gen de la transcripción en el núcleo. Estimula las citoquinas proinflamatorias. Se libera al LCR por las neuronas necróticas y por consiguiente, puede ser un marcador de isquemia cerebral y lesión neurológica ⁽⁹⁴⁾.

MMP-9: Las metaloproteinasas regulan la matriz celular y la lámina basal. Existe un paralelismo temporal entre el incremento de los niveles y el desarrollo de vasoespasmo ⁽⁹⁴⁾.

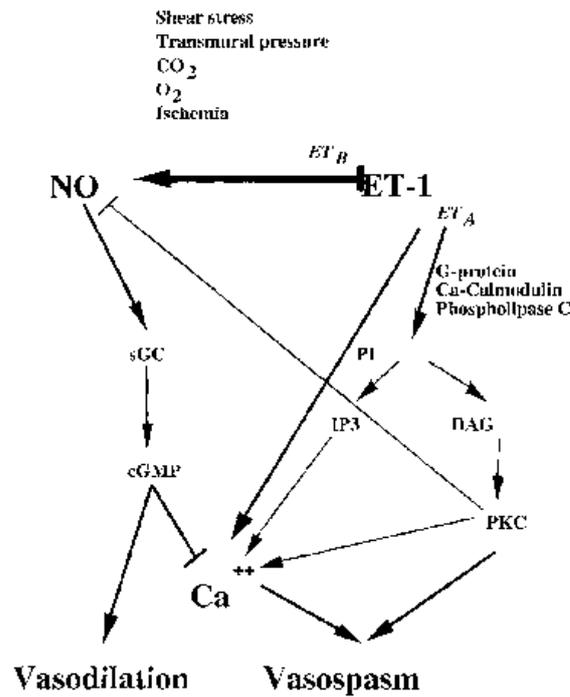


Fig. 5. Señal de transducción del óxido nítrico (NO) y la Endotelina (ET-1). Son reguladores antagonistas del flujo sanguíneo cerebral, liberados desde las células endoteliales en respuesta a los cambios de la presión transmural, la concentración de CO₂ y O₂, isquemia. El NO (vasodilatador) y la ET-1 (vasoconstrictora) regulan la tensión de los vasos sanguíneos a través de las células del músculo liso. El NO, debido a su alta afinidad por la molécula hem, estimula a la guanil ciclasa conduciendo a un incremento de la 3,5' GMP c y desfosforilación de las MLC, hiperpolarización de las células del músculo liso y cierre de los canales de Ca²⁺, resultando en vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo. La ET-1 actúa en el músculo liso vía dos tipos de receptores: ET A presente en la mayoría de las células del músculo liso, cuya estimulación conduce a una contracción muscular, y ET B, presente en la mayoría de las células endoteliales, su estimulación conduce a un incremento en la liberación de NO y a una relajación muscular. La estimulación de la ET A conduce a la formación de diacilglicerol y 1,4, 5- inositol trifosfato, que aumenta la contracción vía calcio directamente o protein cinasa C, produciendo vasoconstricción y descenso del flujo. Tomado de Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-158 (88).

10.4. Predictores de Vasoespasmio.

10.4.1. Nivel de Conciencia.

Un importante predictor de vasoespasmio es el nivel de conciencia del paciente, tras la HSA, al ingreso en el hospital. La frecuencia y la severidad del vasoespasmio aumentan con el deterioro del nivel de conciencia inicial. Las escalas más comúnmente usadas para predecir y evaluar el resultado tras una HSA son la escala de Hunt-Hess (Tabla 3), WFNS (Tabla 4) y la GCS (Tabla 5). La exactitud para la predicción de discapacidad permanece bastante imprecisa y ninguna escala de las mencionadas anteriormente, ha sido universalmente aceptada.

La realización de evaluaciones seriadas se ha convertido en factores importantes en la predicción de los resultados clínicos. Las evaluaciones realizadas cerca del momento de la intervención quirúrgica han mostrado mayor capacidad predictiva. Evidentemente, el momento de la clasificación es un factor importante en la predicción de los resultados que necesita ser normalizada.

10.4.2. Volumen Sanguíneo y Frecuencia de la Hemorragia Subaracnoidea.

Un segundo predictor de ocurrencia, severidad y distribución del vasoespasmio es la extensión del sangrado subaracnoideo evidenciado por TC. Existe una alta correlación entre el desarrollo de vasoespasmio severo y la presencia de gran cantidad de sangre o coágulos.

El volumen sanguíneo cerebral se encuentra elevado en las regiones donde los vasos arteriales están severamente espásticos, un hallazgo

que sugiere que las pequeñas arteriolas distales pueden dilatarse y perder su capacidad de autorregulación en un esfuerzo para disminuir la resistencia arterial cerebral. Junto al volumen sanguíneo, el número y severidad de los sangrados se ha correlacionado con la incidencia de vasoespasmo.

10.4.3. Consumo de Cocaína.

La cocaína, directamente, puede predisponer a los pacientes con HSA aneurismática a desarrollar vasoespasmo sintomático por aumento de la reactividad de los vasos cerebrales a los factores vasoconstrictores e indirectamente, por descenso del flujo sanguíneo cerebral a través de la hipoperfusión crónica ⁽⁸³⁾.

10.4.4. Tamaño y Localización del Aneurisma.

La evidencia clínica de la correlación existente entre la localización y el tamaño del aneurisma cerebral y el desarrollo de vasoespasmo permanece inconclusa.

10.4.5. Efecto del Género.

No existe correlación entre el sexo y el incremento de riesgo o incidencia de vasoespasmo ⁽¹¹⁰⁾.

10.4.6. Efecto de la Edad.

El efecto de la edad con relación al vasoespasmo es controvertido. Se puede decir que el vasoespasmo sintomático es más frecuente en pacientes de edad avanzada. Otros no han encontrado relación entre la

edad y el riesgo de espasmo sintomático. La discrepancia en estos resultados puede ser atribuida a las diferencias en las características de la población a estudio, definiciones del vasoespasmo, y estrategias de manejo entre varios estudios.

10.4.7. Consumo de Tabaco.

El consumo de tabaco parece que está asociado con un incremento de la incidencia de vasoespasmo clínico.

10.4.8. Hipertensión Arterial.

Se ha demostrado que incrementa, independientemente de otros factores, el riesgo de infarto cerebral tras HSA. Se ha sugerido que el cerebro de los pacientes hipertensos puede ser menos tolerantes a la isquemia.

10.5. Clínica del Vasoespasmo.

El vasoespasmo puede ser asintomático.

Sin embargo, el resultado neto de la vasoconstricción, la autorregulación alterada y un volumen intravascular inadecuado conduce a un flujo sanguíneo cerebral insuficiente que produce síntomas. El desarrollo es, típicamente, subagudo y puede ser fluctuante.

El rango de los síntomas va de vagos e inespecíficos como somnolencia, letargo y estupor a un espectro de hallazgos localizadores como hemiparesia o hemiplejía, abulia, alteraciones del lenguaje,

déficits del campo visual, alteración de la mirada y parálisis de los pares craneales. Estos signos no son diagnósticos y se debe realizar diagnóstico diferencial con la presencia de resangrado, hidrocefalia, convulsiones y trastornos metabólicos.

Existe dificultad a la hora de detectar signos clínicos, en pacientes con bajo nivel de conciencia, a causa de las limitaciones en la exploración (111). La evaluación incluye la ultrasonografía transcraneal (DTC) y la angiografía.

10.6. Diagnóstico de Vasoespasmo.

10.6.1. Exploración Clínica.

Presencia de un nuevo déficit focal no explicado por la presencia de hidrocefalea o resangrado. Debemos tener un alto índice de sospecha ante un adecuado nivel de conciencia, pero existe elevación de la TAM o síntomas leves del tipo, empeoramiento de la cefalea o de la rigidez del cuello, aumento de la temperatura o hiponatremia progresiva (94).

10.6.2. Sonografía Doppler (DTC).

Valora el flujo en las arterias de grueso calibre, a nivel proximal. Por la Academia Americana de Neurología (AAN) el nivel de evidencia que consideran es nivel A, clase II.

Es una técnica complementaria a otras (94,112), aunque la literatura no muestra unos buenos valores a cerca de su sensibilidad y especificidad para detectar vasoespasmo.

Esta prueba puede detectar incrementos en las velocidades en los

segmentos proximales de las arterias carótida interna, cerebral media, cerebral anterior, cerebral posterior, vertebral y basilar, lo cual presumiblemente es secundario a una reducción de la luz del vaso. Un aumento de la velocidad en el DTC en los vasos cerebrales basales ocurre en casi todos los pacientes tras HSA, y un aumento rápido hasta altos niveles está frecuentemente asociado con deterioro clínico causado por el vasoespasmó y subsiguiente, isquemia tardía. Las velocidades mayores de 120 cm/ s están asociadas con leve a moderado vasoespasmó angiográfico, y velocidades mayores de 200 cm/ s, asociadas con vasoespasmó severo. Algunos pacientes, sin embargo, pueden encontrarse asintomáticos a pesar de velocidades mayores de 200 cm/ s.

Los valores absolutos de la lectura del DTC pueden ser engañosas en situaciones de HTA/ hipervolemia/ hemodilución, pero el índice de Lindegaard (IL – ratio de la velocidad media en el vaso arteria cerebral media, dividido por la velocidad media de la arteria carótida interna extracraneal ipsilateral) se ha mostrado útil en el seguimiento. Valores del IL entre 5-6 para la arteria carótida interna supraclinoidea y cerebral media han demostrado indicar severo vasoespasmó y debería ser tratado sobre la base de la situación clínica.

Medidas secuenciales con tasas de aumentos en la velocidad sanguínea (> 50 cm/ seg/ día) pueden incrementar la especificidad de la prueba.

En situaciones de vasoespasmó proximal y distal, no se observan aumentos compensatorios de velocidad, provocando falsos negativos.

Podemos encontrarnos, pacientes con angioplastia técnicamente exitosa de los vasos espasmódizados y normalización de las velocidades en el DTC después del tratamiento, con técnicas de imagen tipo SPECT

(tomografía computerizada con emisión de fotones simples) persistentemente alteradas, correspondiendo a tejido muerto.

Entre las limitaciones de la prueba se incluye la experiencia del personal sanitario que realiza la prueba y la sonolucencia de la ventana sónica transcraneal.

10.6.3. AngioTC Cerebral.

Es rápido, no invasivo y barato.

Es útil para el diagnóstico de vasoespasmos tanto de la porción proximal como distal del vaso.

Tras la administración del contraste se debe controlar el tiempo, ya que de ello depende la calidad de las imágenes.

Es un problema en pacientes con insuficiencia renal, aunque existen nuevos algoritmos con necesidad de menos dosis de contraste y métodos protectores de la función renal (pauta de bicarbonato, hidratación y N-acetilcisteína oral) ⁽⁹⁴⁾.

10.6.4. TC Cerebral y TC de Perfusión Cerebral.

La TC ha sido usada como herramienta inicial de screening para predecir el vasoespasmos cerebral. La cantidad total de sangre subaracnoidea vista en la TC inicial es un predictor de infarto causado por el vasoespasmos. Cuando la sangre subaracnoidea no se ve en la primera TC o la distribución es difusa, el vasoespasmos sintomático es poco frecuente. Colecciones de coágulos de sangre densas o focales en la cisterna basilar, pone al paciente en riesgo de desarrollar

vasoespasmos y déficit neurológico tardío (Escala de Fisher)^(Tabla 6).

Otros métodos de imagen como la RM y SPECT son más sensibles en detectar áreas de vasoespasmos-isquemia y descenso del flujo sanguíneo y perfusión ⁽¹¹³⁾. Sin embargo, aunque estas técnicas son más sensibles que las imágenes de la TC, no están ampliamente disponibles y no pueden ser fácilmente obtenidas.

La TC de perfusión provee correlación directa anatómica, se calcula directamente el coeficiente de partición, y además, da información de alta resolución, cuantitativa y reproducible del flujo sanguíneo cerebral. Es un estudio de imagen funcional a nivel capilar cerebral durante la infusión rápida de contraste iv, se repite el TC en la fase de administración y lavado del contraste y se miden los cambios de atenuación del parénquima cerebral. Las curvas tiempo-atenuación se pueden obtener en la fase arterial, venosa y parenquimatosa. Los métodos post-procesamiento se usan para calcular los parámetros de perfusión cuantitativas del FSC en ml por 100 gr/ min, volumen sanguíneo cerebral (VSC) en ml por 100 gr y el tiempo de tránsito medio (TTM). Los valores normales de VSC 4.4 +/- 0.9 ml/ 100 gr en la sustancia gris y 2.3 +/- 0.4 ml/ 100 gr en la sustancia blanca. El rango normal de TTM es menos de 5". En presencia de isquemia cerebral el FSC disminuye y aumenta el TTM, existiendo asimetrías de perfusión en pacientes con deterioro neurológico isquémico ⁽⁹⁴⁾.

La TC realizada con xenón permite distinguir entre la isquemia reversible y el infarto irreversible, así como detectar la caída del flujo sanguíneo cerebral. Las desventajas incluyen irradiación significativa, efectos en el estado mental y complejos efectos del xenón en la perfusión cerebral y limitaciones por parte de la tolerancia de los pacientes.

10.6.5. Electroencefalograma (EEG).

Muestra una alta correlación con el vasoespasmo. Esta prueba puede ser un indicador de vasoespasmo que se correlaciona con los síntomas clínicos de isquemia.

La monitorización continua se centra en la ratio de actividad alfa rápida y delta lenta, esta ratio disminuye más del 50% de la ratio basal. La variabilidad alfa disminuye con el vasoespasmo y aumenta con su resolución. Sugiere una buena sensibilidad y un fuerte valor predictivo negativo (VPN).

Deben realizarse más investigaciones para analizar el potencial del EEG a tiempo real ⁽⁹⁴⁾.

10.6.6. Arteriografía Cerebral.

Es el método “gold standard” para el diagnóstico definitivo de vasoespasmo. El diagnóstico de vasoespasmo arteriográfico está basado en una reducción objetiva de la luz arterial.

La arteriografía convencional es un procedimiento invasivo con ocasionales complicaciones, como el espasmo inducido por el catéter y la disección arterial, más frecuente a nivel de la arteria carótida interna (aproximadamente en el 1%).

Aunque está aceptado que es la prueba diagnóstica más exacta, puede perder pacientes con vasoespasmo, si el mismo está restringido a los pequeños vasos que no pueden ser vistos angiográficamente ⁽⁸⁴⁾. Además, no siempre el vasoespasmo angiográfico es sintomático.

10.6.7. TC con Emisión de Fotones Simples (SPECT).

El SPECT puede valorar la perfusión cerebral a nivel celular.

Esta prueba es útil en pacientes con bajo nivel de conciencia, que no pueden ser valorados clínicamente de forma fiable por su deterioro.

El SPECT permite obtener imágenes, que reflejan el flujo que existía en el momento de la infusión.

Las ventajas adicionales incluyen la falta de molestias para el paciente y visualización de la imagen multiplanar. Los inconvenientes del SPECT incluyen el análisis semicuantitativo (excepto con Xe 133), el error del operador en la generación de la región de interés y la normalización en el cerebelo (que puede verse afectada por vasoespasmio).

10.6.8. Resonancia Magnética de Difusión-Perfusión.

Esta técnica puede ser usada para mostrar el daño cerebral en pacientes con vasoespasmio. La utilidad, probablemente, depende del tiempo en el que se realiza la prueba y la severidad del vasoespasmio. Se requieren más estudios para valorar la utilidad de esta técnica.

10.6.9. Microdiálisis Cerebral.

Es una prueba sensible para monitorizar cambios metabólicos en áreas cerebrales que son consideradas en riesgo para lesión isquémica secundaria. Detecta isquemia cerebral por medición del oxígeno tisular, el FSC y cambios metabólicos en los pacientes ingresados en una

unidad de cuidados neurointensivos.

Para esta técnica se coloca un pequeño catéter de microdiálisis en el parénquima cerebral, monitor continuo e invasivo. El catéter se perfunde con una solución fisiológica, que pasa a través de una membrana semipermeable, recogiendo las sustancias endógenas desde el fluido extracelular al catéter.

Las muestras se recogen de forma horaria.

La microdiálisis permite a pie de cama la comparación de los cambios bioquímicos (glucosa, glicerol, lactato, glutamato, aspartato, ácido gamma-aminobutírico, y taurina) con el estado neurológico del paciente.

La microdiálisis debe ser localizada en el tejido que podía llegar a convertirse en isquémico. No está claro que esta tecnología, que es costosa y consume tiempo, sea un indicador precoz o más sensible para impedir el vasoespasmo que otros métodos ya existentes.

La microdiálisis no permite al médico evaluar más de una región del cerebro a la vez, es decir sólo es capaz de medir un área de aproximadamente 1 cm³. Esto es problemático dado las diferentes distribuciones vasculares que no se miden porque están a más de 1 cm del sensor, aunque en un estudio se ha observado una especificidad del 89% para el diagnóstico de isquemia antes de que el paciente se muestre sintomático (114,115).

10.6.10. Espectroscopia Infrarroja (NIRS).

NIRS es una modalidad de monitorización continua no invasiva

realizada a la cabecera del paciente que utiliza las propiedades de iluminación y la cinética de flujo de los cromóforos de la hemoglobina para proporcionar evaluaciones, continuas y en tiempo real de la perfusión cortical cerebral.

Esta tecnología es usada en la UCI pediátrica para la detección de hipoperfusión cerebral global en neonatos con malformaciones cardíacas. Este aparato mide un índice de oxigenación tisular dentro del cerebro, que sirve como un indicador del flujo sanguíneo cortical cerebral y la extracción de oxígeno de la corteza cerebral. Esta extracción de oxígeno aumenta en casos de demanda de oxígeno o suministro reducido de oxígeno.

La medición se realiza mediante tira de oximetría que contiene tanto una fuente de luz láser como dos sensores que reciben señales específicas de longitud de onda. La triangulación de estas señales permite al sensor detectar cambios en la oxigenación de los tejidos a un promedio de 3 cm de profundidad. Un modelo matemático se utiliza para determinar la oxigenación del tejido basado en la ecuación de difusión de luz. Los valores correspondientes se transfieren desde el monitor a un ordenador para mostrar y grabar en tiempo real los datos (114,115,116,117).

Esta técnica podría ser útil para la detección y tratamiento precoz del vasoespasma cerebral, lo que podría mejorar los resultados de los pacientes (94).

10.7. Prevención del Desarrollo de Vasoespasmo.

10.7.1. Administración de Nimodipino.

Es la única intervención farmacológica asociada con un mejor resultado. En guía Stroke lo recomienda con un nivel de evidencia A, clase I ⁽⁹⁴⁾. Múltiples ensayos han demostrado el beneficio de su uso, manifestado por disminución del desarrollo de infarto cerebral, el pobre resultado neurológico y la muerte con la administración de 60 mgr/ 4h vo durante 21 días, siendo el régimen de administración recomendado, aunque la forma iv está admitida como régimen alternativo en Europa.

Como el fármaco produce hipotensión la dosis se puede dividir en 30 mgr/ 2h o disminuir la dosis a 30 mgr/ 4h.

Se está realizando un estudio en fase 3 valorando la administración única intraventricular de nimodipino, 600 mgr, para optimizar su eficacia y disminuir sus efectos secundarios ⁽⁹²⁾.

10.7.2. Aclaración Sanguíneo.

La presencia de sangre y sus productos de degradación se han asociado con vasoespasmo, como se ha mencionado anteriormente en el apartado de fisiopatología del desarrollo de vasoespasmo.

Se han hecho numerosos intentos para acelerar el aclaramiento de la sangre subaracnoidea con la esperanza de que esto pudiera prevenir el desarrollo de deterioro neurológico isquémico tardío: Ensayos clínicos no exitosos de rt-PA administrado intraoperatoriamente, drenaje lumbar de LCR, irrigación cisternal de urokinasa. En estos momentos, no se

aconseja su uso (92).

10.7.3. Evitar la Presencia de Hipovolemia e Hiponatremia.

Su presencia se ha asociado a desarrollo de deterioro neurológico isquémico.

Se recomienda la administración de cristaloides isotónicos para valores normales de Na⁺ y euvolemia.

La administración de fluodrocortisona, 0.2-0.4 mgr/ día, reduce el desarrollo de hiponatremia (92).

10.8. Tratamiento del Vasoespasmo.

10.8.1. Terapia Médica.

10.8.1.1. Terapia Hemodinámica.

Se conoce como triple H, que incluye hipervolemia, HTA y hemodilución. Existen ensayos que demuestran que no existe mejora en los resultados a corto y largo plazo con la administración de hipervolemia profiláctica (118,119).

Una opción razonable en el manejo del vasoespasmo sería incluir la monitorización del estado del volumen corporal mediante uso de un catéter a nivel de la arteria pulmonar dadas las complicaciones que puede conllevar una terapia hídrica tan vigorosa y tratar la hipovolemia con fluidos isotónicos (clase IIa, nivel de evidencia B). La hiponatremia secundaria al síndrome pierde sal puede ser un factor independiente de mal pronóstico. Para su tratamiento administrar grandes volúmenes de

fluidos isotónicos para disminuir la hipovolemia, así como la administración de fluodrocortisona y salino hipertónico para conseguir unas concentraciones plasmáticas de sodio dentro de la normalidad ⁽⁹⁴⁾.

La hipervolemia se basa en el mantenimiento de un alto volumen sanguíneo circulante, que incrementa las presiones de perfusión y disminuye la viscosidad sanguínea, lo cual intensificaría el flujo sanguíneo cerebral en el lugar del vasoespasmo.

La HTA permisiva y la inducida son herramientas comúnmente utilizadas a pesar de no existir soporte literario. Se basa en la reversibilidad del deterioro isquémico tardío en pacientes con vasoespasmo con HTA inducida. No hay una fuerte evidencia de que la HTA profiláctica disminuya la incidencia de VE sintomático ⁽⁹⁴⁾. Esta HTA, a veces, se logra simplemente con la expansión volumétrica, pero otras veces son necesarias las drogas vasoactivas, como dopamina o noradrenalina, para lograr el nivel de HTA deseado. Su uso ha demostrado una mejora del FSC y/ o la oxigenación, resultando en una mejora del déficit neurológico en aproximadamente el 70% de los pacientes. La vasopresina también se ha usado de forma segura en un grupo pequeño de pacientes con HSA, se reserva su uso para la presencia de deterioro neurológico isquémico refractario y son necesarias múltiples drogas vasoactivas para obtener las dianas hemodinámicas. Inicialmente, se pone como objetivo una TAS de 160-180 mmHg, dependiendo de la TA de base del paciente. El objetivo es la resolución de los síntomas. Ante la ausencia de respuesta a los 30 min se debería escalar la diana de TAS. La mayoría de los centros ponen como objetivos máximos: 120 mmHg de PPC, 140 mmHg de TAM vigilando el desarrollo de isquemia miocárdica o insuficiencia cardíaca (IC). Datos recientes confirman que la inducción de HTA en pacientes con aneurismas no rotos es seguro. Para desescalar la HTA, al

menos una ventana de 24-48h de estabilidad neurológica antes de disminuir la dosis de drogas vasopresoras y vigilar la recurrencia de la isquemia (92).

La hemodilución es una situación controvertida. No hay datos convincentes que apoyen un hematocrito ideal en el tratamiento del vasoespasmo, aunque muchos médicos abogan por un valor del 28-32% (120,121,122). Entre las complicaciones que puede provocar se encuentran el edema pulmonar, la isquemia miocárdica y la hiponatremia, lo cual puede obviar los beneficios. Además, esta terapia puede exacerbar el edema vasogénico cuando se encuentra alterada la BHE y puede ser perjudicial cuando el infarto, edema cerebral o aumento de la PIC son evidentes en el momento donde están presentes los déficits neurológicos isquémicos.

Una reciente revisión de la literatura sobre este tema reveló que no hay datos suficientes basados en la evidencia para hacer recomendaciones para el uso y óptimo régimen de la triple H como tratamiento profiláctico (123).

En las guías lo que se comenta es el tratamiento precoz del aneurisma roto para facilitar la HTA inducida como primer paso en el deterioro isquémico clínico por vasoespasmo. Evitar la hiponatremia e hipovolemia. La HTA profiláctica e hipervolemia no están apoyadas por la literatura disponible. La hemodilución no está apoyada (94).

10.8.1.2. Calcio Antagonistas.

Han llegado a ser el principal tratamiento del vasoespasmo.

El nimodipino es el calcio antagonista más ampliamente utilizado,

basado en su selección relativa para la dilatación de las arterias cerebrales, sobre todo, en la microcirculación. Pueden favorecer el desarrollo de circulación colateral. Tienen un efecto neuroprotector celular por disminuir la afluencia de Ca^{2+} después de la isquemia cerebral. Podría disminuir la incidencia de microtrombos aumentando la fibrinólisis endógena y antagonizar la propagación cortical de la isquemia (83).

Este tratamiento produce un descenso de la morbilidad y una mejora en el resultado funcional de los pacientes incluso a largo plazo en la población con pobre exploración clínica (83). Esto puede ser debido a su protección cerebral, más que a un efecto actual en la vasculatura cerebral, porque aunque el nimodipino parece no disminuir la incidencia del vasoespasma angiográfico, el análisis de múltiples ensayos ha mostrado que mejora los resultados.

El nimodipino está considerado el standard de tratamiento tras HSA aneurismática y es seguro y efectivo para el tratamiento del vasoespasma sintomático (124).

El uso intravenoso del nimodipino se ha asociado con la posibilidad de inducir hipotensión sistémica, requiriendo ajustes de dosis para conseguir la TA media más alta de 90 mmHg. En la administración enteral, se tolera bien una dosis de 60mg/ 4h, manteniéndose 3 semanas.

El nicardipino es otro calcio antagonista que actúa de forma selectiva regionalmente en el músculo liso vascular. Puede administrarse vía parenteral. Se ha demostrado que mejora los síntomas y los hallazgos angiográficos en pacientes con vasoespasma, aunque no muestra beneficios en el resultado neurológico.

Rinkel et al examinaron la eficacia de los antagonistas del Ca^{2+} de 12 diferentes ensayos. Su uso estaba relacionado con mejora de los resultados. Aunque, disminuían significativamente la tasa de isquemia secundaria su uso no reducía la alta tasa de mortalidad asociada con la ruptura ⁽¹²⁵⁾.

En guía Stroke lo recomienda con un nivel de evidencia A, clase I. También recomienda la terapia endovascular como tratamiento del vasoespasma sintomático después, con o en lugar de la triple H ⁽⁹⁴⁾.

10.8.1.3. Terapia con Magnesio.

El sulfato de magnesio es un agente neuroprotector a través de su inhibición de la liberación de aminoácidos excitadores y el bloqueo del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato (NMDAR). Además, es un antagonista no competitivo de los canales de calcio voltaje dependientes, tiene actividad dilatadora cerebrovascular y es un cofactor importante de ATP-asa celular.

La eficacia de este agente no ha sido probada.

La conclusión de estos ensayos es que el sulfato de magnesio IV no mejora los resultados en pacientes con SAH ⁽⁹⁴⁾.

En un reciente ensayo van den Bergh et al ⁽¹²⁶⁾, sugirieron que el magnesio disminuía la isquemia cerebral tardía y mejoraba los resultados. Otro ensayo realizado por Prevedello et al ⁽¹²⁷⁾, mostró un descenso de la morbilidad y duración de la estancia hospitalaria.

10.8.1.4. Mediadores Inflamatorios.

Los mediadores inflamatorios de las células endoteliales conducen a la diapédesis de los neutrófilos al espacio subaracnoideo y juegan un papel en el vasoespasmo ^(128,129). Los neutrófilos contribuyen a la producción de endotelinas, radicales libres de oxígeno y disminución del NO ^(129,130).

La respuesta celular inmune, también, ha sido implicada en la patogénesis del vasoespasmo cerebral, motivo por el que los esteroides han sido evaluados en el tratamiento, pero con resultados decepcionantes.

La ciclosporina ha sido valorada en un estudio, no siendo efectiva.

10.8.1.5. Óxido Nítrico.

La utilidad clínica está limitada por su corta vida media, sus efectos adversos y su potencial toxicidad ⁽¹³¹⁾.

Como donante de óxido nítrico se ha usado el nitroprusiato sódico intratecalmente. La administración intratecal evita la hipotensión sistémica y la acción local periadventicial puede ser más sostenida y efectiva.

Es posible que aumente el volumen sanguíneo intracerebral a causa de una acción no selectiva en el compartimiento venoso con un incremento potencial de la PIC en pacientes con disminución de la compliance cerebral.

10.8.1.6. Antagonistas de los Receptores de la Endotelina (ET).

Familia de 3 péptidos (ET-1, ET-2 y ET-3) que actúan sobre los receptores ETA y ETB. Los datos experimentales muestran que las ETs están implicadas en el desarrollo del vasoespasmo arterial y arteriolar después de HSA ⁽⁹⁴⁾.

Se han desarrollado una variedad de antagonistas del receptor de la ET, entre ellos el TAK-044, antagonista no selectivo de receptores ETA y ETB. En estudios recientes se ha observado una menor incidencia de eventos isquémicos tardíos a los 3 meses ⁽¹³⁵⁾.

Otro antagonista es el clazosentan, comentado en el apartado siguiente.

10.8.1.7. Clazosentan.

Este fármaco es un antagonista selectivo del receptor ET con alta selectividad del receptor ETA para la prevención del vasoespasmo angiográfico.

Un trabajo, con resultados prometedores, sugirió que los antagonistas del receptor ET invirtieron el vasoespasmo experimental inducido por HSA en animales ^(132,133,134).

Puede producir como complicaciones las pulmonares, la anemia y la hipotensión, entre las más frecuentes.

Se ha observado que el uso de dosis altas de clazosentan (15 mg / h) evita déficits neurológicos isquémicos retardados y es capaz de producir reducción del tratamiento de rescate aunque este epígrafe podría evaluarse en futuros estudios ⁽¹³⁶⁾.

10.8.1.8. Estatinas.

El tratamiento con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (estatinas), mejora la función endotelial y aumenta la expresión de la NOS.

En un estudio reciente ⁽¹⁰⁷⁾ se ha demostrado que el tratamiento agudo con pravastatina después de una HSA aneurismática es seguro, mejora el vasoespasma cerebral y disminuye los déficits neurológicos tardíos relacionados con el vasoespasma. Existía una alta tolerancia al fármaco tras dosis diarias de 40 mgr. En otro estudio, valorando la simvastatina, se demostró un descenso de la tasa de vasoespasma, como descenso de los niveles plasmáticos de factor de von Willebrand y proteína S100B, las cuales se han relacionado con el pronóstico y la presencia de vasoespasma ⁽¹⁰⁶⁾.

Los participantes en la Conferencia Internacional de Consenso Multidisciplinario sobre el Manejo de Cuidados Críticos de la Hemorragia Subaracnoidea han escrito una revisión que resume la evidencia de la efectividad de las estatinas en pacientes con HSA ⁽¹³⁷⁾.

Las estatinas pueden ser beneficiosas para reducir los déficits isquémicos retardados y posiblemente beneficiosos para el vasoespasma cerebral. Por lo tanto, esta terapia puede reducir la mortalidad temprana ⁽¹³⁸⁾.

10.8.1.9. Antioxidantes y Scavengers de los Radicales Libres.

Nicaravin, un scavenger del radical hidroxilo, parece mejorar los resultados al mes, pero no a los tres meses.

El mesilato de tirilazad, un es un 21-aminoesteroide con capacidad para inhibir la peroxidación lipídica. En un estudio europeo-australiano, se observó mejores resultados neurológicos y menor mortalidad, pero con diferencias en relación con el sexo y con interacciones con otros fármacos. Los fármacos anticonvulsivantes pueden aumentar el aclaramiento del fármaco y las mujeres pueden tener un metabolismo más rápido para el mismo. En un estudio americano no se confirman los efectos beneficiosos de la medicación.

El NXY-059, un agente que bloquea el radical nitrón, administrado 6 horas después del accidente isquémico disminuye la discapacidad a los 90 días ⁽¹³⁹⁾. Su eficacia en prevenir o hacer reversible el vasoespasmó está todavía por estudiar.

10.8.1.10. Inhibidores de la Serin Proteasa.

El mesilato de nafamostat (FUT-175), que inhibe los factores complementarios de la trombina y la plasmina, y suprime la inflamación relacionada con las proteasas, un estudio consiguió una mejora de los resultados y un descenso de la isquemia tardía.

10.8.2. Agentes Intracisternales.

La administración cisternal de agentes vasoactivos como la papaverina, milrinona y nicardipino son prometedoras. La aplicación de agentes trombolíticos como la urokinasa y el tPA han dado resultados provocativos. Aunque no hay consenso en el papel de estos agentes en el vasoespasmó ⁽⁹²⁾.

Las complicaciones asociadas con el uso de la fibrinólisis intratecal han contrarrestado el beneficio en términos de morbimortalidad a los 6

meses. Un ensayo reciente mostró un descenso en el déficit neurológico isquémico permanente ⁽¹⁴⁰⁾.

Es importante evitar daños sistémicos y metabólicos como hiperglucemia, acidosis, fluctuaciones electrolíticas, hipoxia e hipertermia y manejar agresivamente los episodios sépticos. El tratamiento del vasoespasma comienza con el manejo precoz de la ruptura aneurismática y en la mayoría de los casos, manteniendo un volumen circulante sanguíneo normal y evitando la hipovolemia.

10.8.3. Terapia Intervencionista.

10.8.3.1. Introducción.

Si se detecta vasoespasma o la sospecha clínica se mantiene se debe realizar una angiografía, al igual que cuando el vasoespasma no revierte con tratamiento médico (angioplastia con balón, infusión intra-arterial o ambos).

El tratamiento agresivo temprano en menos de 2 horas parece la forma más efectiva de prevenir el infarto cerebral y mejorar la función neurológica en pacientes refractarios a la medicación. Hay evidencia, sin embargo, que el tratamiento retrasado (más de 2h) puede beneficiar algunos pacientes y debería considerarse incluso 12-24h del inicio de los síntomas.

Las contraindicaciones relativas al tratamiento endovascular incluyen un déficit neurológico fijo mayor o igual a 24 horas, estudios de imagen que demuestran un infarto completo sin penumbra significativa y gran infarto existente con riesgo de hemorragia por reperfusión. Además, los pacientes no deben ser considerados para la angioplastia con balón si la

DTC, el angioTC y / o la angiografía demuestra evidencia de vasoespasmos en un paciente neurológicamente intacto y asintomático. Las guías no apoyan el tratamiento invasivo de los pacientes asintomáticos ⁽⁹⁴⁾.

En resumen, las indicaciones de realización de tratamiento endovascular son: a) déficit neurológico de nueva aparición no debido a otras causas; b) no infarto establecido en la TC; c) déficit resistente al tratamiento hiperdinámico y d) evidencia angiográfica de vasoespasmos que concuerde topográficamente con la clínica deficitaria.

El objetivo es el incremento del flujo sanguíneo cerebral para evitar el daño isquémico irreversible. Consiste en la dilatación mecánica de arterias mediante catéteres-balón (angioplastia transluminal percutánea –ATP) y/ o mediante la instilación intra-arterial de diferentes fármacos vasodilatadores.

Se utiliza en pacientes con vasoespasmos refractarios al tratamiento médico o aquellos con comorbilidades cardíacas, renales o pulmonares se excluye el manejo médico agresivo, realizándose tratamiento endovascular ⁽⁹⁴⁾.

10.8.3.2. Angioplastia Transluminal con Balón.

10.8.3.2.1. Mecanismo de Acción.

Se ha usado para tratar de forma efectiva el vasoespasmos localizado en los segmentos proximales de las arterias, compuestas por capas musculares más gruesas.

Su objetivo es dilatar estos segmentos para mejorar el flujo sanguíneo, la oxigenación y el metabolismo del territorio distal.

Se postula que la disfunción de las fibras musculares y la rotura del tejido conectivo proliferante en la pared arterial vasoespástica son los mecanismos por los que la angioplastia logra su efecto vasodilatador duradero.

Según los estándares se considera un procedimiento con un nivel de evidencia clase IIa y nivel B ⁽⁹⁴⁾.

10.8.3.2.2. Procedimiento de la Técnica.

Inicialmente, se utilizaron balones de látex relativamente rígidos, que fueron sustituidos por balones de silicona dirigidos por flujo y, más recientemente, balones dirigidos por guía. Estos mejoran la navegabilidad, pero podrían conllevar más riesgo de perforación vascular y rotura.

Existen los modelos flexibles y no flexibles. Los flexibles son teóricamente menos traumáticos para la pared del vaso y navegan más fácilmente en anatomías tortuosas. Sus diámetros mínimos son de tamaño superior que la porción más proximal de las arterias cerebrales anterior o media, lo que supone riesgo de rotura. Los balones no flexibles son más traumáticos por la rigidez, pero tienen diámetros menores y no se pueden inflar fácilmente por encima de su diámetro nominal. Sólo desde hace poco tiempo se dispone de balones específicamente diseñados para la angioplastia intracraneal ⁽¹⁴¹⁾. Esta técnica se lleva a cabo vía transfemoral y mejor, bajo anestesia general. Inicialmente, se obtienen series angiográficas con sustracción digital para dilucidar si la localización de los vasos espásticos se correlaciona con el déficit neurológico del paciente.

Para evitar fenómenos tromboembólicos, se hepariniza a los pacientes,

a menos que exista una contraindicación absoluta, antes de la cateterización intracraneal. La heparina sódica se puede revertir con la administración de la protamina y además, presenta este fármaco una vida media corta. Las pruebas de coagulación deben tener un rango de 2-2.5 veces la basal ⁽⁹⁴⁾.

Tras la colocación de un catéter guía de 5 ó 6 Fr en la porción cervical distal de la arteria cerebral afectada, y controlando con mapa de arteria digital, se realiza el microcateterismo de la arteria o las arterias afectadas mediante catéter con balón, con lo que se procede a la angioplastia.

El vasoespasmó afecta a los segmentos A₁ de la arteria cerebral anterior y a los M₁ y M₂ de la media y menos frecuentemente, a los segmentos P₁ de la posterior y otros vasos del territorio vertebrobasilar.

La técnica de ATP requiere dilataciones lentamente progresivas.

El balón no se debe inflar en las ramas pequeñas de los vasos arteriales, por riesgo de rotura, ni en áreas curvas de los vasos ni se debe enderezar el vaso con el balón inflado. No inflar el balón en vasos con perforantes por posibilidad de ocluirlos o lesionarlos. No realizarla próxima a la colocación de un clip aneurismático, por riesgo de movilizarlo. El diámetro del balón debe ser ligeramente inferior al del vaso normal. No se recomienda utilizarlo a nivel de vasos hipoplásicos. En caso de que el vasoespasmó sea tan severo que no permita la progresión del catéter, administrar de fármacos vasodilatadores ⁽⁹⁴⁾.

Se debe mantener durante el procedimiento una adecuada perfusión cerebral prestando atención a la TAM y PIC.

10.8.3.2.3. Eficacia Clínica y Resultados.

Los cambios angiográficos y las velocidades en la DTC no son los marcadores ideales para valorar el éxito del tratamiento, ya que no proporcionan información sobre el estado funcional del lecho vascular. Éste puede evaluarse por la mejoría clínica o mediante estudios de flujo sanguíneo cerebral antes y después del procedimiento.

Las tasas de mejoría neurológica oscilan entre el 31 y el 93% tras el tratamiento ⁽¹⁴²⁾. La probabilidad de obtener resultados clínicos favorables está relacionada con la instauración precoz del tratamiento tras la aparición del déficit neurológico. Este tratamiento no debería demorarse más de 2 horas tras la clínica.

El ensayo clínico, Balloon Prophylaxis of Aneurysmal Vasospasm ⁽¹⁴³⁾, indica que la angioplastia profiláctica no mejora el resultado neurológico de los pacientes con HSA grado III de Fisher, aunque se constata, una tendencia a que se produzcan menos casos de vasoespasmos en los pacientes tratados que en el grupo control.

10.8.3.2.4. Complicaciones.

La tasa de complicaciones mayores se estima entorno al 5%, con una incidencia de rotura arterial del 1,1-4% ^(94,142). Entre las complicaciones publicadas se encuentran el riesgo de perforación del vaso tratado, la tromboembolia, la disección arterial, la oclusión del vaso, la isquemia cerebral, la hemorragia por reperfusión, el resangrado de aneurisma no tratado y la rotura arterial intracraneal y movilización del clip pudiendo acabar todos en el fallecimiento del paciente ⁽⁹⁴⁾.

10.8.3.3. Infusión Intra-arterial de Fármacos Vasoactivos.

10.8.3.3.1. Papaverina.

Es uno de los fármacos más comúnmente usados en el tratamiento del vasoespasmio cerebral. Debido a sus efectos secundarios ha quedado relegada ⁽⁹⁴⁾.

Es un potente vasodilatador no específico del músculo liso actuando a nivel venoso y arterial proximal como distal, por lo que se considera indicado para el tratamiento del vasoespasmio difuso y para actuación en la vasculatura distal no asequible a la cateterización con balón para angioplastia.

Entre los inconvenientes, se encuentran su efecto transitorio con una vida media es de aproximadamente 2h y la duración del efecto es de aproximadamente 24h o menos con recurrencia de la elevación de las velocidades sonográficas ^(144,148) y el tiempo de retraso de la circulación cerebral ⁽¹⁴⁵⁾. Los efectos secundarios de la infusión son hipotensión y aumento de la PIC con pobres resultados funcionales ⁽¹⁴⁶⁾, por lo tanto se recomienda la monitorización de la PIC ⁽¹⁴⁷⁾. Es atribuible a la elevación del volumen y el flujo sanguíneo cerebral tras la vasodilatación cerebral. La hipertensión intracraneal puede ser intratable y desencadenar la muerte del paciente. Aparece hasta en el 10% de los tratados ⁽¹⁴⁶⁾.

La papaverina es un alcaloide derivado del opio, que parece que inhibe la fosfodiesterasa y la liberación de calcio al espacio intracelular, mediante bloqueo de sus canales en la membrana.

La dosis varía entre 3-5 mg/ ml diluido en suero salino fisiológico

(SSF), se debe infundir a una velocidad de 1-2 mg/ min. durante 30-60 min. hasta una dosis total de 100-600 mgr/ vaso ⁽¹⁴⁹⁾, durante 20-35 min., valorando las variaciones en la TAM y la PIC. No debe mezclarse con agentes de contraste o heparina, que favorecen su precipitación en forma de cristales, que puede ser causas de embolias ⁽¹⁴⁹⁾. Los cambios visuales posiblemente debidos al microembolismo cristalino son una de las razones por las que se recomendó que la colocación del microcatéter fuera distal a la arteria oftálmica antes de la infusión ⁽⁹⁴⁾.

Durante la infusión, es importante monitorizar la TA, la PIC y el estado neurológico del paciente.

La tasa de mejoría clínica es modesta y oscila entre el 25 y 52% en la mayoría de las series.

Entre las complicaciones se incluyen elevación de la PIC, hemiparesia transitoria, midriasis (infusión proximal a la arteria oftálmica), hipotensión, disfunción cardiaca y parada respiratoria (infusión en la circulación posterior) ^(148,150). También, neurotoxicidad con deterioro neurológico, con cambios selectivos en la sustancia gris visibles en la RM y en la histología ⁽¹⁵¹⁾, convulsiones ⁽¹⁵²⁾ y exacerbación paradójica del vasoespasmó ⁽¹⁵³⁾. Otra complicación sería la rotura de la BHE con deterioro neurológico ⁽¹⁵⁴⁾.

El efecto transitorio puede hacer que el paciente necesite de varias angiografías terapéuticas mientras se encuentre sintomático ⁽⁹⁴⁾.

10.8.3.3.2. Bloqueadores de los Canales de Calcio.

Reducen el flujo de calcio a través de los canales voltaje dependientes de calcio tipo L en las células del músculo liso y como resultado un

descenso de la contracción del músculo liso y la consecuente vasodilatación.

Tienen propiedades neuroprotectoras por bloqueo de los radicales libres, mejorando la reactividad del CO₂ y del metabolismo del O₂ y reduce la apoptosis en las neuronas isquémicas ⁽⁹⁴⁾.

El efecto dura de 12-24h o más horas cuando se usa intra-arterial.

Producen hipotensión transitoria y se puede necesitar apoyo sistémico de la TA.

Aumento de PIC con el nicardipino.

10.8.3.3.2.1. Nimodipino.

Pertenece a la familia de las dihidropiridinas. La dosis de administración es de 1-3 mgr por vaso (5-15 ml diluido en SSF para obtener un 25% de dilución) y se administra a 2 ml/ min ⁽¹⁵⁵⁾. La dosis total depende del grado de vasoespasmo, el grado de respuesta angiográfica obtenida y la TA inicial, aunque no debe superar los 5 mg por procedimiento ⁽¹⁵⁶⁾.

Durante la infusión debe monitorizarse el estado neurológico del paciente, la TA y la PIC. En los estudios se constata una mejoría clínica inicial del 76-89% y una dilatación angiográfica del 43-69% y no se detectaron complicaciones mayores ^(157,158).

Se asocia a rotura de la BHE ⁽¹⁵⁹⁾ y edema vasogénico con las consecuencias deletéreas de la rotura de la BHE ⁽¹⁶⁰⁾.

10.8.3.3.2.2. Nicardipino.

Pertenece a la familia de las dihidropiridinas. Produce hipotensión sistémica. Se metaboliza en el hígado y menos del 1% se detecta en la orina de forma intacta. Los niveles plasmáticos dependen de la función hepática. Aumenta la frecuencia, la duración y la severidad de la angor cardíaco con los aumentos de la dosis, pudiendo progresar a infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con enfermedad cardíaca severa y el mecanismo por el que se produce no está claro ⁽⁹⁴⁾.

El nicardipino ha demostrado su eficacia en la infusión intratecal y la colocación de implantes de liberación lenta en el espacio subaracnoideo ^(161,162).

En la infusión intra-arterial, se diluye en SSF hasta una concentración de 0,1 mg/ml y se infunde en dosis sucesivas de 1 ml hasta un máximo de 5 mg por vaso ⁽¹⁶³⁾. La complicación mayor consistió en aumento de la PIC, por lo que se debe monitorizar este parámetro ⁽¹⁶³⁾.

10.8.3.3.2.3. Verapamilo.

Fármaco perteneciente a la familia de las fenilalquilaminas.

Los efectos adversos dependen de la dosis y estos consisten en reducir la contractilidad miocárdica y la post-carga, mejora la función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertrofia idiopática, en estenosis subaórtica y enfermedad coronaria. El índice cardíaco (IC) no se modifica. Puede causar bloqueo aurículo-ventricular (BAV) de 1º grado y bradicardia transitoria. Algunas veces, se acompaña de ritmo nodal de escape. Los efectos secundarios de bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), BAV de 1º, 2º y 3º grado o IAM son menos o igual al 1.8% ⁽⁹⁴⁾.

No se sabe cuál es la dosis efectiva para tratar el vasoespasmio. Es la primera droga de elección para la infusión intra-arterial para el tratamiento del vasoespasmio refractario desde el 2000, a nivel de vasos pequeños o hipoplásicos. Los rangos de la dosis oscilan desde 5 a 20 mgr/ vaso y depende del grado de vasoespasmio ⁽⁹⁴⁾. Los pacientes necesitan de soporte de aminos.

Ocasionalmente, pueden presentar convulsiones ⁽¹⁶⁴⁾.

10.8.3.3.3. Otros Fármacos Vasodilatadores.

Se han usado de forma anecdótica.

10.8.3.3.3.1. Fasudil.

Fármaco inhibidor de la protein quinasa y un potente vasodilatador a nivel de la vasculatura cerebral, siendo efectivo para el tratamiento del vasoespasmio. El fasudil y su metabolito activo, hidroxilo de fasudil, causan vasodilatación por inhibición selectiva de la rho quinasa, con la desinhibición de la fosfatasa de cadena corta de la miosina ⁽⁹⁴⁾.

Se debe administrar en la porción proximal del vaso espástico, la dosis es de 30-75 mg durante 10 min o 60 mgr en perfusión continua con una velocidad de 3 mgr/ min ⁽⁹⁴⁾.

Como efectos secundarios es capaz de producir convulsiones, sobre todo, cuando se administra a más de 3 mgr/ min. No se producen cambios en la TAM ⁽¹⁶⁵⁾.

En un estudio se han publicado mejorías clínicas y angiográficas del

65% y mínimos efectos adversos del tipo hipotensión y alteración del nivel de conciencia transitorio ⁽¹⁶⁶⁾.

10.8.3.3.2. Milrinona.

Fármaco inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa del AMPc específico, un derivado de la amrinona pero tiene una potencia hasta 30 veces mayor y menos efectos secundarios que el fármaco original.

La vasodilatación ocurre a causa del incremento del AMPc en el músculo liso vascular, facilitando el consumo de Ca^{2+} en el retículo endoplásmico y por tanto, en la cantidad de Ca^{2+} disponible para la contracción y disminuyendo el tono vascular ⁽⁹⁴⁾.

Su vida media es de 50 min. La dosis de administración es de 1 mgr/ h intra-arterial y a nivel intravenoso 1 microgr/ Kgr/ min asociado a heparina 1000 U/ h ⁽⁹⁴⁾.

Como efectos secundarios pueden aparecer taquicardia o hipotensión.

10.8.3.3.3. Amrinona y Colforsina Daropato.

La amrinona y la colforsina daropato son fármacos vasodilatadores coronarios, que han sido ensayados con un número bajo de pacientes, para revertir el vasoespasma cerebral.

10.8.4. Guía de Actuaciones.

Los cambios comúnmente utilizados para guiar las intervenciones a realizar a este tipo de pacientes:

1. Un aumento en la velocidad media del flujo sonográfico en la arteria cerebral media (FVMCA) de más de 50 cm / seg durante 24 horas o FVMCA medio de al menos 200 cm / seg o la relación arteria cerebral media / arteria carótida interna de más de 6 o ambos.

2. Parámetros de perfusión de CT: FSC de menos de 25 ml/ 100 g/ minuto o tiempos medios de tránsito (MTTs) de más de 6,5 segundos o ambos.

3. Vasoespasmio angiográfico grave (definido como un estrechamiento de al menos 70% de la línea de base) detectado por angiografía de sustracción digital (es decir, gold standard) o angiografía por TC (que también es altamente específica para el vasoespasmio angiográfico).

4. Disminución de la variabilidad alfa en el estudio electroencefalográfico (EEG).

5. Niveles anormales de oxígeno en el tejido cerebral (PtiO₂ de más de 40 y glucosa inferior a 0,5 mM y en la segunda línea para el glutamato de más de 40mM o ambos (microdiálisis) ⁽⁸³⁾).

11. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

11.1. Hidrocefalia Asociada a la Hemorragia Subaracnoidea.

11.1.1. Hidrocefalea Aguda.

La hidrocefalia aguda, es decir, el aumento del tamaño ventricular dentro de las 72 horas siguientes al episodio de sangrado subaracnoideo, no comunicante, ocurre en aproximadamente el 20-30% de los pacientes.

El aumento ventricular está a menudo, pero no siempre, acompañado de sangre intraventricular. La hidrocefalia sin hemorragia intraventricular se asocia con una cantidad y distribución de sangre a nivel de las cisternas.

La hidrocefalia aguda es más frecuente en pacientes con estado neurológico pobre ⁽³⁸⁾, alto grado en la escala de Hunt-Hess, así como la presencia de gran diámetro aneurismático y alto valor en la escala de Fisher.

El significado clínico es incierto, porque muchos pacientes están aparentemente asintomáticos y no deteriorados. En pacientes con descenso del nivel de conciencia, el 40-80% tienen algún grado de mejora tras la colocación de drenaje ventricular externo.

La colocación del drenaje puede o no ⁽¹⁶⁷⁾ estar asociado a resangrado.

11.1.2. Hidrocefalia Crónica.

La hidrocefalia crónica es la comunicante, por obstrucción de los gránulos de Paccioni.

Ésta requiere de métodos shunts permanentes ⁽¹⁶⁸⁾. La necesidad de una válvula se ha asociado con ser pacientes añosos, desarrollar hidrocefalia precoz, presencia de hemorragia intraventricular, un bajo nivel de conciencia al ingreso y ser mujer ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾.

Se ha sugerido que la fenestración de la lámina terminalis disminuye la incidencia de hidrocefalia crónica ⁽¹⁷²⁾.

Comparando los pacientes que son tratados mediante clips o mediante tratamiento endovascular, las tasas de incidencia de la hidrocefalea no son diferentes ⁽¹⁶⁸⁾.

La velocidad con la que se produce el destete del drenaje ventricular externo no parece afectar a la necesidad posterior de válvula permanente ⁽¹⁷³⁾.

11.2. Convulsiones Asociadas a la Hemorragia Subaracnoidea.

11.2.1. Introducción.

El riesgo y las implicaciones de las convulsiones asociadas a la HSA no están bien definidos, así como la necesidad y la eficacia de la administración de forma rutinaria de fármacos anticonvulsivantes. Las más recientes revisiones retrospectivas publican una baja frecuencia de convulsiones, del 6-18% ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁶⁾.

Otra revisión halló que la mayoría de las convulsiones precoces ocurrían antes de la presentación clínica y que las convulsiones una vez ingresado el paciente eran raras si los pacientes recibían tratamiento con fármacos anticonvulsivantes profilácticos ⁽¹⁷⁵⁾.

Las convulsiones tardías ocurrían en aproximadamente el 7% de otras series de pacientes ⁽¹⁷⁷⁾.

Las convulsiones relacionadas con la administración de papaverina, también han sido publicadas ⁽¹⁵²⁾.

Un estudio donde se monitorizaron los pacientes con EEG continua mostró que el 19% de los pacientes estuporosos o comatosos tenían crisis no convulsivas en una media de 18 días tras la HSA ⁽¹⁷⁸⁾.

11.2.2. Factores de Riesgo.

Los factores de riesgo para el desarrollo de las convulsiones han sido publicados en varios estudios retrospectivos, incluyendo la presencia de aneurismas de la arteria cerebral media, hematomas intraparenquimatosos, infartos, e historia de HTA.

11.2.3. Resultados de los Fármacos Anticonvulsivantes.

Estudios retrospectivos han concluido que los fármacos anticonvulsivantes profilácticos no son beneficiosos después de una HSA. Estos estudios tenían una muestra pequeña y los niveles de los fármacos no fueron monitorizados. Otro trabajo investigó el impacto del uso de la fenitoína profiláctica en el resultado cognitivo y halló que estaba asociada independientemente con una peor función cognitiva a los 3 meses de la hemorragia ⁽¹⁷⁹⁾.

En resumen, los fármacos anticonvulsivantes profilácticos pueden ser considerados en el período post-hemorrágico inmediato. El uso a largo plazo no está recomendado, pero puede ser considerado en pacientes con los factores de riesgo, anteriormente nombrados.

11.3. Hiponatremia y Contracción del Volumen Secundaria Hemorragia Subaracnoidea.

11.3.1. Introducción.

La incidencia de la hiponatremia es de aproximadamente el 10-30%. Esta alteración es más común en pacientes con bajo nivel de conciencia, aneurismas de la arteria comunicante anterior y la presencia de hidrocefalia y además, puede ser factor de riesgo independiente para pobres resultados funcionales (180,181).

La etiología de este trastorno iónico es variada, pudiendo ser debida a una pérdida real de sodio con un consecuente aumento del valor del hematocrito, puede existir una hiponatremia dilucional y por último, ser secundaria a la administración de fármacos.

Estudios prospectivos no controlados sugieren una relación de la hiponatremia con una excesiva natriuresis y concentración de volumen. La restricción de fluidos ha sido asociada con un aumento de la incidencia de déficits neurológicos tardíos y la contracción de volumen se ha asociado a vasoespasmo sintomático.

11.3.2. Tratamiento.

En caso de estar producida por un Síndrome pierde sal, la

fluodrocortisona ayuda a disminuir las necesidades de fluidos y mejora los niveles de sodio.

También, puede ser efectivo para corregir la hiponatremia el suero salino al 3% o la albúmina al 5%.

Se debe evitar la administración de grandes volúmenes de fluidos hipotónicos y la contracción de volumen intravascular.

11.4. Manejo de la Elevación de la Presión Intracraneal.

La aproximación inicial al tratamiento del aumento de la PIC incluye la elevación de la cabecera de la cama (entre 30 ° y 45 °) para optimizar el drenaje venoso cerebral, la normoventilación (presión arterial parcial de dióxido de carbono-PaCO₂) entre 35-40 mm Hg, uso de sedación y analgesia para lograr un estado tranquilo y silencioso (puntuación de la escala de sedación de agitación de Richmond de -5 o Sedación-Agitación Escala puntuación de 1) y la intervención quirúrgica en caso de presencia de lesiones masa, para su evacuación. El uso de bloqueadores neuromusculares se aplica durante la succión traqueal y la fisioterapia ⁽⁸³⁾.

Si el PIC se mantiene elevada a pesar de estas intervenciones, un período corto (menos de 2 horas) de hiperventilación (PaCO₂ de 30-35 mm Hg), mientras que se realiza una nueva prueba de imagen o se decide otra intervención ⁽⁸³⁾.

El drenaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) es un pilar en el manejo de la PIC si existe presencia de hidrocefalia. Cuando la hidrocefalia se asocia con un nivel de conciencia disminuido se debe insertar un drenaje ventricular externo (DVE) para permitir el drenaje de LCR y la

monitorización de la PIC. La inserción del drenaje antes del tratamiento del aneurisma ha demostrado ser seguro y no estar asociado con un mayor riesgo de resangrado. Además, el drenaje del LCR debe practicarse con precaución, ya que el débito rápido puede aumentar la presión transmural, aumentando el riesgo de resangrado. El 30% de los pacientes con mal grado clínico mejoran neurológicamente. Estos respondedores tienen un resultado funcional similar a los de buen nivel clínico (83).

Los agentes hiperosmolares, como el manitol y la solución salina hipertónica, se consideran cuando las estrategias anteriores no controlan la PIC, aunque su papel en el resultado clínico en la población HSA no está bien establecido (83).

La última línea de tratamiento incluye el uso de barbitúricos, hipotermia inducida y la craniectomía descompresiva. Como complicaciones médicas asociadas al tratamiento realizado mediante hipotermia / barbitúrico pueden incluir trastornos electrolíticos, neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM), trombocitopenia y shock séptico (83).

La craniectomía descompresiva es otra posible estrategia para el manejo refractario de la PIC elevada. Se ha asociado con disminución de la mortalidad, reducción significativa de la PIC, la mejora de la oxigenación cerebral y del metabolismo cerebral. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen mal resultado funcional, con discapacidad grave o muerte. Los mejores resultados se obtienen cuando el procedimiento se realiza de forma temprana (dentro de las 48 horas posteriores al sangrado) y en ausencia de signos radiológicos de infarto cerebral (83).

Los resultados funcionales mejoran cuando los pacientes son manejados en una unidad de intensivos neurocrítica, en centros de alto volumen de pacientes, observándose que existe una disminución del 24% de mortalidad por cada 100 pacientes ingresados al año (182,183,184,185).

12. SONOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL (DTC).

12.1. Principios Generales.

Christian Doppler en 1842, formuló el principio que establece una relación entre la velocidad de un objeto en movimiento y el cambio de frecuencia que se produce al reflejar dicha onda. La mala conductancia ósea para el paso de la onda de ultrasonido hizo que su aplicación se retrasara hasta 1982 que es cuando Aaslid et al ⁽¹⁸⁶⁾, le dio utilidad a la técnica. La sonografía Doppler transcraneal (DTC) se ha convertido en una herramienta útil a pie de cama del paciente, para el seguimiento del vasoespasma cerebral.

Es una técnica no invasiva, que monitoriza las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias cerebrales del polígono de Willis y provee de información útil acerca de los cambios hemodinámicos cerebrales.

El DTC se basa en el principio hemodinámico de que la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en una arteria dada es inversamente proporcional al área de esa arteria. El DTC emite una onda ultrasónica a una determinada frecuencia, f_0 , y velocidad, c . La frecuencia percibida por el receptor disminuye cuando el emisor se aleja, y aumenta cuando se acerca. Esta onda cruza el hueso en las denominadas “ventanas acústicas” y son reflejadas en los eritrocitos en movimiento con otra frecuencia distinta, f_e . La diferencia de frecuencia entre la onda transmitida y recibida se denomina “efecto Doppler” y puede ser calculado:

$$f_d = f_e - f_0$$

La velocidad, v , de los eritrocitos puede ser calculada, también:

$$V = c \times f_d / 2 \times f_0 \times \cos$$

Donde “cos” es el ángulo entre la dirección de la onda y la dirección del flujo sanguíneo. Se estima mejor la velocidad del flujo, reduciendo el ángulo.

La frecuencia de un sonido es un número de oscilaciones o ciclos que presenta su onda por unidad de tiempo. La unidad es el Hertz (Hz). El ultrasonido es aquel cuya frecuencia es superior a los 20.000 Hz, frecuencia considerada como el límite de audición superior del oído humano.

La sonda, que contiene el transductor, emite el haz de ultrasonidos y capta los ecos. Los transductores son los elementos básicos de las sondas. A través del efecto piezoeléctrico transforman la energía eléctrica en mecánica e inversamente. Utilizan bajas frecuencias (2-2.5 MHz), emisión pulsada y con un tamaño de muestra tan pequeño como de 1x1. Los más usados van de 2x2 a 4x4. La máxima emisión de energía es de 200 Mw./ cm². Los filtros de pared ayudan a minimizar los artefactos de los movimientos de la pared del vaso.

El DTC es pulsado (señal emitida de forma discontinua) y el intervalo de tiempo desde el pulso de emisión al de recepción puede ser manipulado. La variación del intervalo de tiempo determina la profundidad de insonación y permite examinar selectivamente un segmento específico del árbol vascular cerebral. La introducción del Doppler-color ha mejorado esta técnica, dando información adicional de la dirección del flujo sanguíneo.

La información recibida consta de una serie de frecuencias de onda por existir múltiples partículas en movimiento, cada una con una velocidad distinta. Cada frecuencia se recibirá con una intensidad proporcional al número de células que se mueven a una determinada velocidad. El

análisis de ese conjunto de frecuencias dará la velocidad media de flujo.

12.2. Configuración del Equipo.

La potencia de los ultrasonidos emitidos por la sonda viene determinada por el nivel de excitación eléctrica del transductor.

La ganancia es un nivel regulable por el usuario, de la amplificación de la señal eléctrica provocada por los ecos sobre el transductor.

La compensación temporal de la ganancia consiste en corregir los efectos de atenuación, proporcionales a la profundidad de los ecos, ya que los ecos pierden energía cuanto más largo sea su recorrido. Permite amplificar más los ecos a medida que sean más profundos.

La dinámica se expresa en decibelios. Será mayor a medida que permita distinguir la menor diferencia entre dos valores, sobre todo, con relación a la energía de las señales recibidas. Depende de la potencia de la señal. Se trata de los niveles de ecogeneicidad de las estructuras que se traducen a niveles de gris.

La resolución del contraste está relacionada con la ganancia, se eleva con la frecuencia.

Las condiciones ideales para obtener una imagen de calidad se logran cuando el transductor es de gran tamaño, la frecuencia y la potencia son elevadas, los medios atravesados son poco atenuantes y moderadamente reflejantes, que la zona de investigación se sitúe en la zona focal del transductor y que el número de niveles que permitan una buena resolución en contraste sea suficiente.

12.3. La técnica.

12.3.1. Introducción.

El principal obstáculo de los ultrasonidos es la penetración a través del hueso. Las bajas frecuencias, 1-2 MHz, disminuyen la atenuación de las ondas ultrasónicas causadas por éste.

La ventana acústica son aquellas porciones de la estructura ósea que permiten un mejor acceso a las ondas sónicas.

12.3.2. Ventana Temporal.

Se encuentra situada en la porción más fina del hueso temporal, entre el canto externo del ojo y el conducto auditivo externo, por encima del arco cigomático. Es la ventana más frecuentemente utilizada y es posible explorar el segmento proximal (M1) de la arteria cerebral media (ACM), así como el segmento M2, el segmento A1 de la arteria cerebral anterior (ACA), la arteria cerebral posterior (ACP) y el segmento final de la arteria carótida interna (ACI).

Por compresión de la carótida común, es posible evaluar la competencia de las arterias comunicantes, tanto anterior como posterior.

En aproximadamente el 10% de los pacientes, esta ventana no es útil por aumento del espesor del hueso. Esto es más frecuente entre las mujeres.

12.3.2.1 Arteria Cerebral Media.

Se recomienda iniciar la exploración a 50 mm de profundidad, aunque puede seguirse normalmente entre 30-60 mm.

La velocidad media depende de la edad del individuo examinado.

Su valor medio se sitúa entre 55-75 cm/ seg, con un pico sistólico de 90-110 cm/ seg, pico diastólico de 35-55 cm/ seg, índice de pulsatilidad (IP) 0.84-0.97, índice de resistencia (IR) 0.55-0.62.

La dirección del flujo es siempre hacia la sonda, se acerca y por tanto, positivo. La compresión carotídea ipsilateral se traduce en una reducción o incluso, desaparición del flujo de la ACM.

12.3.2.2 Arteria Cerebral Anterior.

Si se mantiene insonada la ACM y profundizamos hasta un valor de profundidad de 55-65 mm encontraremos un flujo en doble sentido, que corresponde a la bifurcación entre la ACM y la ACA.

A una profundidad de 60-80 mm, se puede insonar el segmento A1. La dirección del flujo es alejándose de la sonda y por tanto, negativa.

La velocidad media es de 50-60 cm/ seg, con un pico de velocidad sistólica 80-90 cm/ seg, velocidad diastólica de 30-40 cm/ seg, IP 0.82-0.92, IR 0.53-0.59.

La respuesta a la compresión carotídea ipsilateral depende de la presencia o ausencia de la comunicante anterior funcionante (ACoA). Si el flujo está presente, se invierte debido al aporte contralateral,

mientras que si está ausente o no es funcional, se observa una reducción o desaparición del flujo en esta arteria.

12.3.2.3. Segmento Intracraneal de la Arteria Carótida

Interna.

El flujo insonado se dirige hacia la sonda, entre 55-65 mm de profundidad y con una velocidad media de 39-48 cm/ seg.

La respuesta al test de compresión puede ser de inversión del flujo, cuando las arterias comunicantes están permeables o desaparición del flujo, si no existen los mecanismos compensatorios.

12.3.2.4. Arteria Cerebral Posterior.

Se identifica con mayor facilidad el segmento P1 de la arteria. El flujo se dirige hacia la sonda, flujo positivo. La profundidad es de 60-70 mm. A una profundidad de 80 mm, se localiza un flujo bidireccional que correspondería al top de la basilar. El segmento P2 se localiza a una profundidad algo menor que el segmento P1 y el flujo se aleja del transductor.

El segmento P1 tiene una velocidad media de 42-53 cm/ seg, con un pico de velocidad sistólica de 66-81 cm/ seg, velocidad diastólica de 3-26 cm/seg, IP 0.84-0.97, IR 0.54-0.60.

El segmento P2 muestra una velocidad media de 42-47 cm/ seg, con un pico de velocidad sistólica de 68-71 cm/ seg, velocidad diastólica de 26-32 cm/ seg, IP 0.82-0.97, IR 0.55-0.60.

Con la compresión carotídea, habitualmente, no se modifica el flujo de

la arteria, aunque ocasionalmente puede detectarse un discreto aumento del flujo si la comunicante posterior es permeable (ACoP).

12.3.2.5. Arterias Comunicantes.

Tanto la arteria comunicante anterior como la comunicante posterior no suelen detectarse en personas sanas. En situaciones de estenosis del polígono de Willis, se detecta un flujo de alta velocidad y turbulento.

La ACoA se localiza a una profundidad de hasta 70-80 mm. Su flujo puede tener una dirección variable y cuando está actuando como colateral podría confundirse con una estenosis en territorio de la ACM del lado explorado, observándose la presencia de velocidades medias elevadas.

La ACoP se localiza en el trayecto entre la ACM y la ACP. En caso de ser funcionante, presenta velocidades elevadas y turbulencias.

12.3.3.Ventana Transorbitaria.

Hace posible el acceso a la arteria oftálmica, al sifón carotídeo y la ACM. Se localiza en la parte superior del párpado cerrado. Se debe disminuir la potencia de la señal el 20% para evitar daños sobre la retina y la córnea.

12.3.3.1. Arteria Oftálmica.

Se localiza a una profundidad de 40-60 mm. Presenta una velocidad media baja, de 21-26 cm/seg y una pulsatilidad, relativamente, elevada. La dirección del flujo es desde la arteria carótida interna hacia la

externa. La compresión carotídea puede hacer desaparecer el flujo o invertirlo.

12.3.3.2. Sifón carotídeo.

El sifón presenta menor índice de pulsatilidad. Con el transductor dirigido hacia la porción inferior de la órbita se registra un flujo positivo, que corresponde a la porción paraselar o paraclinoidea con una velocidad media de 47-61 cm/ seg. Si el transductor se inclina en dirección craneal se registra un flujo negativo, que corresponde a la porción supraclinoidea, con una velocidad media de 41-52 cm/ seg. Existe un punto de transición entre ambos flujos que corresponde a la rodilla del sifón.

12.3.3.4. Otros Vasos.

En caso de no ser posible evaluar el polígono de Willis a través de la ventana temporal se pueden analizar la ACM, ACA, ACI. El transductor se debe colocar en posición lateral y dirigiendo el haz en dirección medial.

12.3.4. Ventana Suboccipital.

Se localiza posteriormente, en la porción más alta del cuello. Se debe orientar el transductor hacia la línea media. El haz de ultrasonidos penetra en el cráneo a través del espacio entre el atlas y la base del cráneo.

14.2.4.1. Arterias Vertebrales (AV).

Entre los 35-55 mm de profundidad encontramos el tramo extradural con flujos hacia el transductor, positivos. El tramo intradural se localiza a 60-90 mm y el flujo se aleja, negativo.

La velocidad media es de 33-44 cm/ seg, la velocidad sistólica de 52-66 cm/ seg, la velocidad diastólica de 22-31 cm/seg, IP 0.82-0.94, IR 0.54-0.59.

12.3.4.2. Arteria Basilar (AB).

Se encuentra a una profundidad de 80-120 mm, con un flujo que se aleja del transductor, siendo por tanto negativo.

La velocidad media es de 35-50 cm/seg, la velocidad sistólica de 54-74 cm/ seg, la velocidad diastólica de 23-34 cm/ seg, con un IP 0.81-0.95 y un IR 0.51-0.60.

12.3.5. Ventana Submandibular.

Se utiliza para valorar el segmento distal de la ACI extracraneal, antes de su entrada en el foramen carotídeo. Se debe localizar en el ángulo de la mandíbula y orientado cranealmente. La velocidad media es de 37-46 cm/ seg y es posible seguir la arteria entre 30-85 mm de profundidad.

12.3.6. Valores Normales de las Arterias.

Los rangos normales de los valores del flujo sanguíneo han sido enumerados por vaso (Tabla 7).

En la tabla 8 se recogen los valores en diferentes grupos de edad. La variabilidad se correlaciona con la reducción del flujo sanguíneo cerebral, constatada con la edad.

La reducción del hematocrito produce un aumento de la velocidad media, que no se hace patente hasta un descenso por debajo del valor de 32-35%. En las mujeres, existe un incremento del flujo, que se traduce en un aumento de la velocidad media del 3-5% en la ACM.

Los factores metabólicos, como la pO₂, pCO₂ y la demanda metabólica cerebral, influyen en los valores de la velocidad media. El principal factor es la pCO₂. Esto permite su utilización como test de reserva vascular, de autorregulación cerebral. El gasto cardiaco influye en las situaciones en las que la autorregulación no funcione correctamente.

Arteria	Ventana	Profundidad	Sentido flujo	CCH	CCC
ACM-M1	Temporal	30-60	Positivo	Disminución	No cambios
ACA-A1	Temporal	60-80	Negativo	Obliteración, disminución o inversión	No cambios o aumento
ACP-P1	Temporal	60-70	Positivo	No cambios o aumento	No cambios
ACP-P2	Temporal	60-70	Negativo	No cambios o disminución	No cambios
AB	Occipital	80-120	Negativo	No cambios	No cambios
AV	Occipital	60-90	Negativo	No cambios	No cambios

CCC: compresión arteria carótida contralateral, **CCH:** compresión arteria carótida homolateral.

Tabla 7: Técnica de identificación de arterias

La velocidad depende, en gran medida, de la angulación de la sonda.

Edad años	10-29	30-49	50-59	> 60	< 30	> 50
ACM	70 +/- 16	57 +/- 11	51 +/- 10	41 +/- 7	> 86	> 61
ACA	61 +/- 15	48 +/- 7	46 +/- 9	38 +/- 6	> 76	> 55
ACP	55 +/- 9	42 +/- 9	39 +/- 10	36 +/- 8	> 64	> 49
AB	46 +/- 11	38 +/- 8	32 +/- 7	32 +/- 6	> 57	> 39
AV	45 +/- 9	35 +/- 8	37 +/- 10	35 +/- 7	> 54	> 47

ACM: arteria cerebral media, ACA: arteria cerebral anterior, ACP: arteria cerebral posterior, AB: arteria basilar, AV: arteria vertebral.

Tabla 8: Velocidades medias normales en el Doppler Transcraneal.

12.3.7. Índices Valorados Mediante Ultrasonografía Doppler Transcraneal.

El DTC nos da una serie de medidas del flujo de las arterias cerebrales.

Los principales son la velocidad media, la velocidad sistólica y la velocidad telediastólica. Estas velocidades tienden a disminuir con el aumento de la edad.

Estos valores pueden ser utilizados para calcular el índice de pulsatilidad ($IP = FV_S - FV_D / FV_M$) y el índice de resistencia ($IR = FV_S - FV_D / FV_S$). La evidencia muestra una estrecha correlación del IP con la PIC y se piensa que es un indicador de la resistencia en la vasculatura distal ⁽¹⁸⁷⁾. Ambos índices aumentan con la edad.

El índice de Lindegaard ⁽¹⁸⁸⁾ (FV_{ACM} / FV_{ACI}) se calcula dividiendo la

velocidad de la ACM entre la velocidad de la ACI ipsilateral, extracraneal ⁽⁸⁹⁾.

Un índice de Lindegaard menor de 3 indica hiperemia, entre 3-6 vasoespasmo moderado y mayor de 6, severo. Este índice puede ser usado para valorar el vasoespasmo de la arteria basilar ⁽¹⁹⁰⁾. En cerca del 70% de los pacientes ⁽¹⁹¹⁾, el vasoespasmo detectado con el DTC ocurría 2.5 días antes de que apareciese el déficit neurológico tardío. Esto sugiere que un precoz reconocimiento del vasoespasmo usando el DTC, resultaría en la realización de un tratamiento, también, precoz con una potencial mejora en los resultados de los pacientes ⁽¹⁹¹⁾.

12.3.8. Tests Funcionales en la Sonografía Doppler Transcraneal.

Hay dos tests que evalúan la vasorreactividad cerebral y son la compresión de la arteria carótida común y la inhalación de CO₂.

12.3.8.1. Respuesta Vasomotora a la Inhalación de CO₂.

En sujetos normales, la reducción de la ventilación o el incremento de la presión parcial arterial de CO₂ puede incrementar la velocidad sistólica y la telediastólica en la ACM, debido a la vasodilatación arteriolar y a una reducción de la resistencia periférica.

El índice de respuesta normalizada autorreguladora (NAR) correlaciona el aumento de la velocidad sistólica de la ACM con el aumento de la PaCO₂ de 40 a 46 mmHg.

Rangos de NAR de 18-28 son normales, más bajos de estos valores

representan riesgo de lesión en pacientes con estenosis severa del la ACI.

12.3.8.2. Test de Compresión Carotídea.

Se denomina test de respuesta hiperémica transitoria (THRT).

Este test se basa en la vasodilatación compensadora de las arteriolas, tras la compresión breve de la arteria carótida común. Se comprime durante 10 seg la carótida homolateral, lo cual causa una reducción de la presión de perfusión cerebral. Si la autorregulación está intacta, las arteriolas cerebrales responden a la reducción de la presión de perfusión cerebral con vasodilatación para disminuir la resistencia y mantener el flujo sanguíneo cerebral constante.

Una vez que desaparece la compresión, se puede observar que hay un incremento temporal en el flujo sanguíneo como en la presión de perfusión cerebral que actúa en la red vascular dilatada.

Se define el THRT como la ratio entre la velocidad sistólica durante la fase hiperémica (dos ciclos después de la liberación de la compresión, excluyendo el primer ciclo) y la velocidad sistólica básica (cinco ciclos antes de la compresión).

El rango normal oscila entre 1.105-1.29.

La fuerza y la duración de la compresión de la carótida son dos variables que hacen que el THRT no sea valorable como indicador cuantitativo, sino cualitativo. En la literatura hay desacuerdo en la duración de la compresión. En cuanto a la fuerza, se necesita aquella que cause una reducción en el flujo sanguíneo cerebral de al menos el 40%.

Tiene el inconveniente de no poder aplicarse en pacientes con estenosis secundaria a ateromatosis o presentar una placa ulcerada.

12.4. Indicaciones de la Sonografía Doppler Transcraneal (192).

12.4.1. Estenosis de la Arteria Carótida Interna.

Para estudiar estenosis carotídeas > del 50%, habitualmente, se realizan mediante angiografía de substracción digital, la cual se considera la técnica gold standard.

El DTC puede ser una herramienta útil para evaluar la velocidad sistólica, telediastólica, IP y IR, así como los flujos de los vasos colaterales y la reactividad cerebral en la estenosis de la ACI.

Se ha descrito una relación inversa entre la velocidad sistólica o media y el grado de estenosis homolateral de la ACI.

Se deben utilizar agentes de contraste de ultrasonidos para incrementar la señal de flujo de la ACM.

La reducción de la velocidad sistólica no es constante y depende del flujo de las colaterales y la presencia de estenosis severa bilateral de la ACI o carótida común.

En una obstrucción > del 80%, la velocidad telediastólica de la ACM puede aumentar y el IP disminuir.

El flujo ipsilateral de la arteria oftálmica es retrógrado, turbulento y con un marcado aumento del flujo a causa de las colaterales y las anastomosis con las ramas de la carótida externa. El flujo retrógrado de

la arteria oftálmica es altamente específico de descenso de la presión de perfusión cerebral.

El flujo de la ACoA puede mostrarse indirectamente con un flujo retrógrado y acelerado, de 110-140 cm/ seg, en el segmento A1 de la ACA. Puede ser, también, directamente demostrado por las maniobras de compresión de la carótida.

El flujo colateral de la ACoP es difícil de demostrar, pero indirectamente se sugiere con un incremento del flujo y presencia de turbulencias en el segmento P1 de la ACP.

Los pacientes con estenosis severa de la ACI tienen disminuida la reactividad cerebral con un bajo NAR, lo cual es un riesgo para lesión isquémica.

12.4.2. Estenosis de las Arterias Intracraneales.

Los criterios de diagnóstico para estenosis > del 50% con DTC incluyen: aceleración segmentaria de la velocidad de flujo, caída de la velocidad tras el segmentoestenótico, asimetría y flujos turbulentos.

La sensibilidad y especificidad diagnóstica del DTC es más alta a nivel de la circulación anterior (sifón carotídeo y el segmento M1 de la ACM).

Se incrementa la velocidad sistólica a 150-350 cm/ seg, de acuerdo al grado de estenosis, en la zonaestenótica y descenso del flujo con baja frecuencia bidireccional durante la sístole en el segmento distal a la estenosis.

12.4.3. Oclusión Intracraneal.

El diagnóstico de oclusión es posible cuando la señal de flujo no puede ser encontrada en la posición y profundidad adecuadas, o cuando su velocidad se encuentra significativamente reducida y ninguno de los otros vasos pueden ser insonados.

Puede haber incrementos en la velocidad en otros vasos intracraneales debido a la activación de los colaterales.

12.4.4. Monitorización de la Velocidad del Flujo Sanguíneo durante la Endarterectomía Carotídea.

El DTC se considera una técnica complementaria a la angiografía.

La isquemia durante el clampado se considera severo si la velocidad media en la ACM va del 10-15% del valor preclampado (10-15 cm/seg), leve si el valor va del 16-40% y ausente si la velocidad media excede el 40%.

12.4.5. Vasoespasmo tras la Hemorragia Subaracnoidea.

El vasoespasmo es frecuente después de una HSA, ocurriendo desde el cuarto al decimoséptimo día después del sangrado, con un pico del 6°-12° día, descendiendo del 15°-20° día.

La velocidad media de la ACM se relaciona directamente con el grado de estenosis del vaso.

Una velocidad media por encima de 120 cm/seg, se correlaciona con un vasoespasmo ligero angiográfico (< del 25% de estenosis). Entre 120-200 cm/seg, se corresponde con un estrechamiento del 25-50%

(vasoespasma moderado) y una velocidad media por encima de 200 cm/seg se considera vasoespasma severo (estrechamiento > del 50%).

El vasoespasma definido por DTC predice déficits neurológicos tardíos el 64% de las veces. Este incremento de la velocidad, asociada con el vasoespasma severo, puede ser detectado con una alta sensibilidad y especificidad, hasta dos días antes de la aparición de los síntomas ⁽¹⁹³⁾. En un meta-análisis ⁽¹⁹⁴⁾, mostró que el DTC raramente indica vasoespasma cuando la angiografía no la muestra (alta especificidad) y pueden ser usada para identificar pacientes con vasoespasma (alto valor predictivo positivo).

Un rápido incremento de 50 cm/seg o más, durante un período de 24 horas parece ser un predictor de vasoespasma sintomático. Otros autores sugieren, incrementos relativos de más de 25 cm/seg/día ⁽¹⁹⁵⁾.

Los resultados de un estudio apoyan el uso diario del DTC por personal entrenado, provee una identificación precoz de pacientes en alto riesgo de desarrollar isquemia cerebral tardía.

El uso del DTC en el vasoespasma vertebrobasilar tras la HSA es un área reciente de estudio todavía no está completamente dilucidado, pero parece que tiene cierta utilidad ⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁹⁾. Cuando las velocidades de la arteria basilar exceden los 85 cm/seg, muestra significativamente más déficits neurológicos tardíos. Otro estudio establece el límite por encima de 115 cm/seg ⁽¹⁹⁹⁾.

Para realizar un diagnóstico exacto entre vasoespasma e hiperemia se utiliza el índice de Lindegaard ⁽¹⁸⁸⁾.

12.4.6. Malformaciones Arteriovenosas (MAV) (200).

Las MAV se encuentran formadas por pequeñas arterias que fluyen en shunts en pequeñas venas, directamente sin red capilar.

El DTC permite un estudio directo del nido y de los vasos que lo alimentan, así como los cambios de velocidades en el polígono de Willis debido a la malformación.

En el nido, la velocidad es alta, entre 140-200 cm/seg con un IR e IP bajos, a causa de la baja resistencia de los vasos periféricos. Este flujo presenta, típicamente, un rango bajo sístole-diástole. Las venas de drenaje llevan sangre arterial pulsátil y acelerada (velocidad 40-50 cm/seg).

En el polígono de Willis observamos la ACM, ACA y el sifón de la ACI ipsilateral a la MAV con un flujo acelerado asociado a IP e IR bajos. Existe flujo retrógrado en la ACA contralateral con flujo relativamente normal en la ACM contralateral, sugiriendo la contribución a la MAV por la ACI contralateral a través de la ACoA. La ACP y la arteria basilar ipsilateral a la MAV presentan un flujo acelerado con IP e IR bajos.

El DTC es útil para el seguimiento de las MAV tras la cirugía, embolización u oclusión mediante clips o radioterapia esteroatáxica. Cuando el shunt hemodinámico se elimina, los valores del DTC se normalizan con aumento del IP e IR, mientras que la velocidad de flujo y la dirección del polígono de Willis se normalizan.

En caso de mantener un registro sonográfico similar después del tratamiento recibido para eliminar la MAV puede ser visto cuando un vaso aumenta de tamaño de forma fulminante y existe edema cerebral,

se denomina ruptura de la presión de perfusión normal (NPPB). La NPPB es causada por la pérdida de la vasoconstricción compensadora en el tejido de alrededor a una MAV.

Cuando se elimina la MAV, los pequeños vasos no responden al incremento de presión con la vasoconstricción protectora y mantienen una vasodilatación inapropiada con alto flujo. Este evento puede poner en peligro la vida del paciente.

12.4.7. Lesiones Intracraneales Expansivas.

El DTC puede dar una información sobre el volumen de flujo sanguíneo por la su sensibilidad, incluso ante la presencia de flujos muy bajos.

12.4.8. Muerte Encefálica.

Se define como el cese irreversible de todas las funciones del cerebro (201).

Se recomienda el uso de tests complementarios a la exploración clínica para el diagnóstico de muerte encefálica, en caso de encontrarnos con sedación a altas dosis o uso de sedantes de larga vida media, ante la existencia de controversias legales o éticas, en presencia de traumas faciales severos o con alteraciones preexistentes pupilares (202).

Cuando la PIC es tan elevada que supera el valor de la tensión arterial diastólica, causa una reducción de la velocidad cerebral diastólica, que llega a 0, observando flujo sólo en sístole. La velocidad media es de 10 cm/seg y un IP muy elevado, se aprecia un patrón muy sistolizado ante la preparada circulatoria (203).

Si la PIC continua aumentando, y ésta presenta un valor igual o superior a la tensión arterial sistólica, hace que se pare la perfusión cerebral. El flujo diastólico reaparece invertido (flujo reverberante o flujo diastólico invertido), indicando un flujo retrógrado durante la fase diastólica del ciclo cardiaco. El flujo cerebral neto es igual a cero. Estos hallazgos se correlacionan con la parada circulatoria cerebral en la arteriografía (203).

Cuando la hipertensión intracraneal es lo suficientemente alta como para superar la tensión arterial sistólica, se observan breves picos sistólicos anterógrados, cortos, puntiagudos de breve duración y menores de 50 cm/ seg de velocidad. Se denomina espiga sistólica (203).

En los casos evolucionados con HEC marcada se produce una obstrucción al flujo en las arterias de la base del cráneo, en sus segmentos proximales, que provocan ausencia de la señal de flujo. Para aceptar este registro como un registro de parada circulatoria, debe ser realizado por la misma persona que previamente hubiese encontrado flujo (203).

En resumen, un flujo reverberante y las espigas sistólicas se consideran concordantes con paro circulatorio, ya que significa que la circulación anterior y posterior están afectadas, como los vasos colaterales. Si no hay señal en cualquiera de los vasos de la base del cráneo, se considera indicativo de muerte encefálica sólo cuando el examen previo mostraba flujo. La sensibilidad del DTC es del 96.5% y su especificidad del 100% para el diagnóstico de muerte encefálica.

Para excluir el paro temporal a causa de hipotensión, la TA sistólica no debe ser menor de 70 mmHg y se necesita haber monitorizado el flujo al menos dos exámenes previos en los últimos 30 min.

12.4.9. Traumatismo Craneoencefálico (TCE).

Tras un TCE pueden aparecer trastornos en la autorregulación, de la reactividad vascular al CO₂, incrementos de la presión intracraneal, descensos de la presión de perfusión cerebral, etc.

12.4.9.1. Patrones de Velocidades Elevadas.

Una elevación de las velocidades registradas en el DTC puede deberse a un incremento del volumen de flujo (hiperemia) o a una reducción del calibre de la arteria insonada (vasoespasmio).

Tras una fase inicial de flujo sanguíneo bajo, durante el primer día del traumatismo comienza a elevarse el flujo para llegar a un máximo a las 48-72 horas. Cuando el flujo sanguíneo es superior a 55 ml/ 100g/ min puede considerarse que existe hiperemia absoluta. Este incremento se asocia a un aumento del volumen sanguíneo cerebral y en consecuencia, a un aumento de la PIC. Cuando el flujo es superior a las necesidades cerebrales se puede hablar de perfusión de lujo.

Para su diagnóstico se necesita aumento de la velocidad media de la ACM superior a 100 cm/ seg, incremento bihemisférico y un índice de Lindegaard menor de 3.

Es posible observar este aumento de velocidad, tras la evacuación de lesiones ocupantes de espacio de alto volumen y aparece en la zona donde se ha evacuado la lesión. Se muestra un registro asimétrico.

Puede ocurrir que el aumento de la velocidad se asocie a flujo sanguíneo normal o disminuido, secundario a vasoespasmio cerebral.

Comienza a las 48 horas, alcanzando el máximo a los 5-7 días y su duración puede llegar hasta las dos semanas. La presencia de HSA es un dato de mal pronóstico. Actualmente, se utilizan los mismos parámetros de vasoespasma que en el caso de la HSA espontánea.

12.4.9.2. Patrones de Velocidades Disminuidas y Pulsatilidad Elevada.

El descenso de la velocidad en los registros sonográficos se genera por disminución de la presión de perfusión cerebral, secundaria a un aumento de la PIC, a descenso de la TA media o por ambos.

El límite inferior de velocidad media normal de la ACM es de 35 cm/seg. Velocidades tele-diastólicas por debajo de 20 cm/seg de la ACM pueden considerarse por debajo de la normalidad. Se asocia a aumentos del IP, por encima de 1.3.

Ambas características, deben hacernos pensar en un aumento de la PIC.

12.4.9.3. Patrones de Velocidades Normales y Pulsatilidad Elevada.

Debemos pensar inicialmente, en causas extracraneales como son el empleo de drogas vasoactivas o tratarse de pacientes de edad avanzada.

12.4.9.4. Patrones de Pseudonormalización.

La combinación de un patrón de baja velocidad diastólica con aumento del IP con un patrón de elevación de la velocidad media y diastólica y descenso del IP puede dar un registro DTC normal.

12.4.10. Foramen Oval Patente.

La prueba se realiza con la inyección de 9 cm³ de solución salina fisiológica en una vena braquial, esa inyección se realiza de 3 en 3 cm³ y 1 cm³ de aire.

Si existe un shunt derecha-izquierda podemos ver los émbolos gaseosos en la ACM a los 5-15 seg después de la inyección.

Si el resultado es negativo, se puede aumentar la sensibilidad del test realizándolo durante una maniobra de Valsalva.

El shunt extracardiaco (intrapulmonar) es responsable de los falsos positivos.

12.5. Limitaciones de la Técnica.

Esta técnica es operador-dependiente. Se debe realizar por personal entrenado para obtener valores correctos de los vasos y ventanas adecuados. Otra fuente de error puede ser debida a la dificultad en la correcta identificación del vaso insonado, por la variabilidad anatómica del polígono de Willis o variaciones en el trayecto y disposición de los vasos arteriales, más frecuente en la circulación posterior.

Una pequeña proporción de pacientes (8%), especialmente mujeres y personas de edad elevada, no muestran una adecuada ventana acústica

(189).

Esta técnica es incapaz de proveer de información a nivel de la vasculatura cerebral distal y además, puede existir una pobre correlación con la arteriografía a nivel del territorio de la ACA.



OBJETIVOS

Objetivo principal del estudio:

- Establecer la relación existente entre el resultado funcional de los pacientes con los factores clínicos de gravedad, factores demográficos y el desarrollo de complicaciones secundarias a la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) al alta hospitalaria a los 10 años del evento hemorrágico.

Objetivo secundario del estudio:

- Detectar si el incremento de velocidades/ 24 horas durante los 3 primeros días y no los valores absolutos de velocidad media de la arteria cerebral media (ACM) en pacientes con HSA en buena situación neurológica, puede predecir la aparición ulterior de deterioro neurológico diferido isquémico.



HIPÓTESIS

- La HSA espontánea se asocia a peores resultados funcionales en aquellos pacientes que desarrollan complicaciones neurológicas secundarias a la enfermedad, siendo de las más temida el desarrollo de vasoespasmo ya que las alteraciones físicas y neuropsicológicas hacen más dificultosa la reinserción del paciente a la vida normal.

- La sonografía doppler transcraneal urgente sería una herramienta útil para predecir de forma precoz el desarrollo de vasoespasmo sintomático y poder disminuir la morbimortalidad, de aquellos pacientes con HSA espontánea y buen estado neurológico (grado I-III de la escala de Hunt-Hess), ya que el espasmo arterial que se produce como consecuencia de la HSA es progresivo y aparece en las grandes arterias del polígono de Willis que se asocia a esta patología.



METODOLOGÍA

1. TIPO DE ESTUDIO Y TIEMPO DE DESARROLLO.

Estudio descriptivo, longitudinal y unicéntrico realizado en el Servicio de Urgencias, Servicio de Cuidados Intensivos y en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío–Hospital de Traumatología y Rehabilitación, en el período comprendido desde el 1 de abril del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2007 y siguiendo las directrices del Comité de Investigación del centro.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

En el presente estudio se incluyeron todas las HSA espontáneas, de cualquier edad, de baja severidad clínica según la escala de Hunt-Hess (grados I-III) al ingreso en el centro y permaneciendo un período de 24-48h en el área de Observación del Servicio de Urgencias del centro y que fueron atendidas en el área de Urgencias y Cuidados Intensivos.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los pacientes se excluyeron si presentaban algunas de las siguientes características:

1. HSA postraumáticas.
2. Aneurismas incidentales.
3. Ausencia de ventana sónica temporal para la realización de sonografía doppler transcraneal.
4. HSA espontáneas de la escala de Hunt-Hess IV-V.

4. VARIABLES ANALIZADAS.

4.1. Datos Generales.

De los pacientes incluidos en el estudio, se recogieron una serie de datos generales:

1. Fecha y hora del sangrado, es decir, tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas/ signos hasta la llegada del paciente al hospital.
2. Presencia de hipertensión arterial (HTA) como antecedente personal.
3. Grado de gravedad clínica mediante la Escala de Hunt-Hess y la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS. Se eligió la puntuación de llegada al hospital.
4. Nivel de conciencia mediante el Glasgow Coma Score (GCS. Se eligió la puntuación de llegada al hospital.

4.2. Ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva.

Se recoge la necesidad de ingreso en el Servicio de Medicina Intensiva.

En dicho servicio se anotó:

1. Escala de Hunt-Hess y nivel de conciencia mediante el Glasgow Coma Score, de ingreso en la unidad.
2. Presencia de focalidad neurológica, manifestada por paresias o plejías de los miembros y presencia de afasias.

5. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

5.1. Tomografía Computerizada Craneal.

El diagnóstico fue confirmado en todos los casos con tomografía axial computerizada (TAC). Se utilizó la escala de Fisher para determinar la severidad radiológica del sangrado.

5.2. Punción Lumbar.

El diagnóstico fue confirmado mediante punción lumbar cuando resultó negativa la exploración radiológica previa y la clínica fuese sugestiva de presencia de HSA.

5.3. Arteriografía Cerebral.

En todos los pacientes se procedió a la realización de arteriografía de los cuatro troncos cerebrales para concretar la etiología de la misma (aneurisma, malformación arteriovenosa, otros).

La arteriografía se repitió a los catorce días de evolución del sangrado inicial, si la arteriografía inicial fue negativa y el sangrado de una HSA no fuese localizado a nivel perimesencefálica.

En caso de presencia de vasoespasmio arteriográfico, este dato se anotó.

6. SONOGRAFÍA DOPPLER TRANSCRANEAL.

6.1. Datos Sonográficos.

En cuanto al registro DTC (Doppler Multidop-P, DWL, Alemania), se insonó con una sonda de ultrasonidos de 2 Megahercios (MHz), la porción proximal de la arteria cerebral media en la ventana temporal de forma bilateral, según el método descrito por Salid et al ⁽²⁰⁴⁾.

Se practicó un estudio DTC en las primeras 24 horas y otro a las 48 horas del ingreso, como mínimo.

Así mismo, se realizó una exploración sonográfica entre los 4º-14º días de la evolución del sangrado, salvo si el primer estudio realizado en este período de tiempo dio un resultado concordante con la normalidad.

Sólo siete facultativos realizaron los estudios sonográficos.

Se determinó la velocidad media (VM) de la arteria cerebral media proximal (ACM M1), tanto el lado dcho como del izq.. Cuando se observó una VM superior a 2 desviaciones estándar (DE) para la edad del paciente, alcance o no 120 cm/ seg, se insonó la arteria carótida interna extracraneal (ACI-ex) de ese mismo lado a nivel submandibular y se calculó el Índice de Lindegaard (IL): $VM\ ACM / VM\ ACI\text{-}ex$.

En los pacientes que requirieron de la colocación de un drenaje ventricular externo (DVE) por presentar hidrocefalea en las primeras 24 horas, sólo se tuvo en cuenta el registro realizado tras la evacuación de líquido cefalorraquídeo.

En caso de necesitar ingreso en UCI, los registros sonográficos se realizaron, al menos, cada 24 horas.

6.2. Variables Sistémicas del Paciente que Influyen en los Resultados Sonográficos.

Los datos que se registraron previa la realización del estudio sonográfico fueron la presión arterial media (PAM), la frecuencia cardíaca (FC), la temperatura, el valor capnográfico del CO₂ end-tidal (ETCO₂), el hematocrito, la presencia de cualquier signo de hipertensión endocraneal (cefalea, vómitos, bradicardia, edema bilateral de papilas o presión intracraneal mayor de 20 mmHg, en caso de encontrarse, el paciente, neuromonitorizado mediante sensor intracraneal).

Se registró de forma continua e incruenta la PAM mediante sistema tonométrico Colins y el CO₂ end-tidal (ETCO₂) mediante capnografía (Kontron) durante el estudio sonográfico.

7. DIAGNÓSTICO DE VASOESPASMO.

7.1. Vasoespasmo Sonográfico.

Se definió vasoespasmo sonográfico, después del tercer día de evolución, cuando la VM era superior a los 120 cm/ seg.

Se procedió a insonar la arteria carótida interna extracraneal homolateral, a nivel submandibular a una profundidad de 45 mm y se halló el índice interhemisférico-índice de Lindegaard (IL), cuando aparecieron los valores anteriores. Dicho valor se calculó de forma bilateral. Si este índice era mayor de 3 se catalogó de presencia de vasoespasmo. Si era inferior a 3 se catalogó de presencia de hiperemia.

7.2. Vasoespasmo Sintomático.

Se catalogó de vasoespasmo sintomático el deterioro del nivel de conciencia igual o superior a dos puntos del Glasgow Coma Score o la aparición de un déficit focal, entre el cuarto y decimocuarto día de evolución, no atribuible a otras causas como resangrado, hidrocefalia, convulsiones o alteraciones metabólicas.

7.3. Vasoespasmo Arteriográfico.

Se consideró vasoespasmo arteriográfico a la disminución del 25% del diámetro de la ACM en la bifurcación (diámetro normal de 2 mm). Sólo se analizaron los que presentaron vasoespasmo arteriográfico de la ACM.

8. COMPLICACIONES RECOGIDAS.

8.1. Resangrado.

Presencia de un nuevo episodio de sangrado objetivado mediante prueba de imagen (TC).

8.2. Hidrocefalia.

Presencia de la misma desde el momento del diagnóstico hasta la colocación del DVE o su resolución.

Se consideró su presencia cuando estuvo presente una o más de las siguientes características:

1. Diámetro bicaudado/ biparietal mayor del 20%.
2. Redondez del III ventrículo.
3. Astas temporales de los ventrículos laterales patentes.
4. Aumento del diámetro del IV ventrículo.

9. TRATAMIENTO ADMINISTRADO.

9.1. Tratamiento con Nimodipino.

En cuanto al tratamiento, se recogió la administración de nimodipino, que según las recomendaciones habituales, la dosis fue de 60 Mg./ 4 horas en ausencia de contraindicaciones.

Se inició por vía intravenosa a 0.5 Mg./ h, con aumento gradual de la dosis en las siguientes 6 horas hasta 2 mg/h, en aquellos pacientes con intolerancia digestiva y en ausencia de hipotensión arterial. Posteriormente, se continuó con administración vía oral.

9.2. Tratamiento Analgésico.

Se anotó la administración de analgésicos para un adecuado control de la cefalea.

9.3. Tratamiento Antihipertensivo.

Se registró la administración de antihipertensivos en caso de ser necesarios para control de la TA.

10. ESTADO FUNCIONAL AL ALTA.

Se anotó el estado neurológico en el que se encuentra el paciente al alta hospitalaria, valorado mediante la escala Glasgow Outcome Scale (GOS) (Tabla 1).

11. ESTADO FUNCIONAL A LOS 10 AÑOS DE EVOLUCIÓN.

Se anotó el estado neurológico del paciente (GOS) a los diez años del momento del sangrado inicial. Los datos se obtuvieron a través de contacto telefónico con el paciente o el cuidador en su defecto, completándolas con las anotaciones realizadas en las revisiones de las consultas externas de los Servicios de Neurocirugía como de NeuroRehabilitación a través de la estación clínica-DAE y las valoraciones por parte de los Médicos de Atención Primaria.

12. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó una estimación del tamaño de la muestra, según la regla de Freeman, $[n = 10 * (k + 1)]$, que enuncia que el tamaño de la muestra ha de ser unas diez veces el número de variables independientes a estimar más uno (205, 206).

La media de HSA espontáneas atendidas en el hospital al mes es de 7-8 casos, y de ellos, la mitad presentan un adecuado nivel neurológico.

La incidencia de vasoespasmos sintomáticos se promedia en el 20-30%, aunque podría variar por diferentes factores como la presencia de HTA, peor estado clínico, intensidad de la hemorragia

En los 30 meses de estudio pudimos alcanzar el tamaño de la muestra adecuado para conseguir los objetivos propuestos: 120 HSA y de 24-36 casos de vasoespasmos sintomáticos.

13. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS 18.00.

Se consideraron resultados estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Las variables continuas se expresaron como media y su desviación estándar y se analizaron mediante comparación de medias utilizando el test de la t de Student o U de Mann-Whitney cuando se precisó.

Las variables cualitativas se compararon con el test de *Chi* Cuadrado o el test exacto de Fisher.

Se realizó la curva ROC para el cálculo del mejor punto de corte del aumento de VM/ 24 horas en el período pre-vasoespasmo.

Para las variables de los resultados funcionales medidos mediante la escala Glasgow Outcome Scale (GOS) se aplicó el análisis univariante y multivariante (205, 206).

14. ASPECTOS ÉTICOS.

Se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki en materia de investigación.

El paciente fue informado de forma oral del interés de su caso e inclusión en el estudio, no siendo necesaria la autorización escrita por ser un estudio en el que no se realizó ninguna intervención médica ni se obtuvieron muestras biológicas para análisis, fuera de las usuales de la práctica clínica habitual.

Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes, adjudicándoles un código formado por 2 dígitos iniciales que correspondía al código del hospital que realizó la primera asistencia, seguido del número de historia que constará hasta de 7 dígitos.

La hoja de recogida de datos permaneció custodiada por los responsables del estudio.



RESULTADOS

1. DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

1.1. Pacientes Incluidos.

La muestra objeto de estudio estaba compuesta por 123 pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea espontánea, que se incorporan de forma consecutiva.

1.2. Pacientes Excluidos.

Sólo un paciente fue excluido del estudio debido a no presentar adecuada ventana sonográfica, siendo estudiados un total de 122 pacientes en la muestra final.

1.3. Sexo.

De los 122 pacientes incluidos, existió un ligero predominio del sexo femenino, superando en un 4,7% a los de sexo masculino (Fig. 1).

1.4. Edad.

La edad de aparición osciló en el rango de 22 a 86 años (Fig. 2).

Presentando como valor de la moda de edad 46 años y la media y desviación estándar de $54,13 \pm 13,7$ años, siendo ésta similar en ambos sexos, mujeres $54,95 \pm 13,66$ y hombres $53,37 \pm 14,36$ años (Fig. 3).

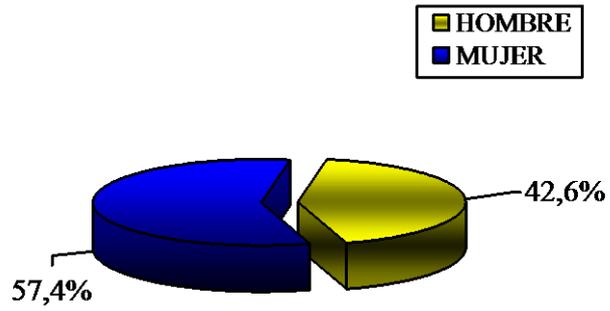


Fig. 1: Distribución por sexo de la hemorragia subaracnoidea espontánea.

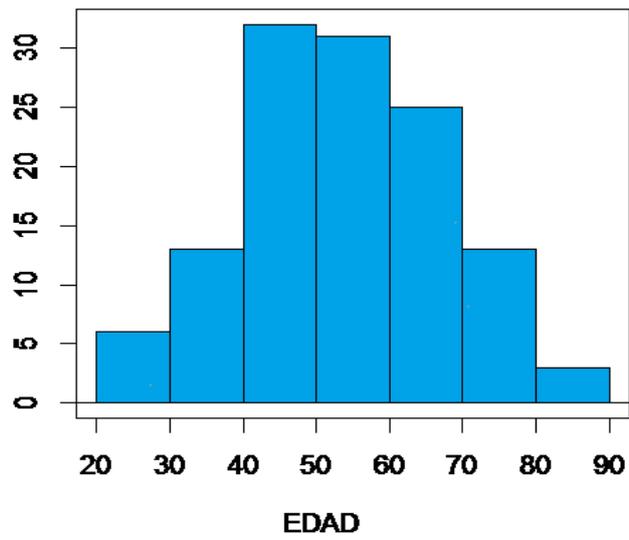


Fig. 2: Distribución por edad de la hemorragia subaracnoidea espontánea.

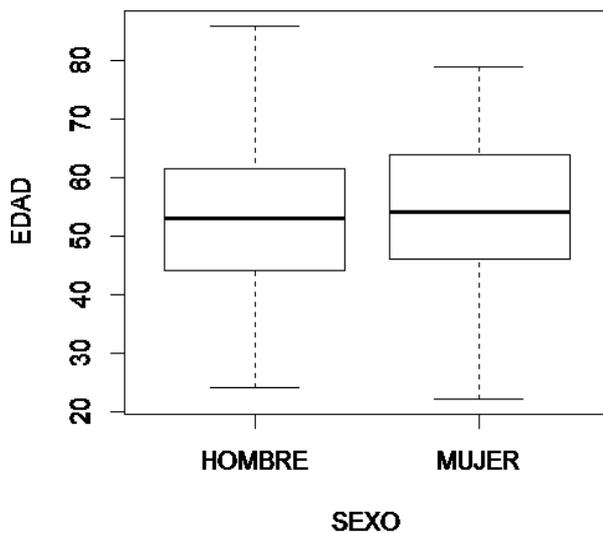


Fig. 3: Distribución por edad y sexo de la hemorragia subaracnoidea espontánea.

1.5. Hipertensión Arterial.

De los factores de riesgo asociados al desarrollo de hemorragia subaracnoidea espontánea, la hipertensión arterial estaba presente en el 35% de los casos (Fig. 4), si bien en el 7% de los pacientes encuestados no consta la recogida de dicho antecedente personal.

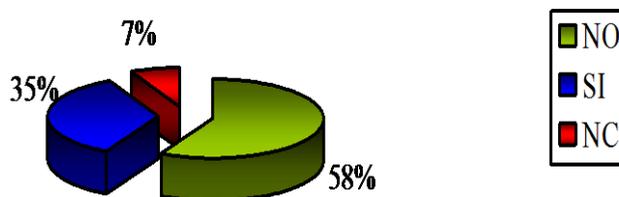


Fig. 4: Distribución de la muestra de los pacientes según presencia de HTA.

1.6. Alteración del Nivel de Conciencia.

El nivel de conciencia, valorado mediante la Escala de Coma de Glasgow, de los pacientes incluidos en el estudio destaca que en el 63,9% presentaban un estado de conciencia indemne. El 33,5% de los pacientes se encontraban somnolientos o con una leve afectación neurológica. El tramo en el que los pacientes se encuentran obnubilados es del 2,4% (Fig. 5).

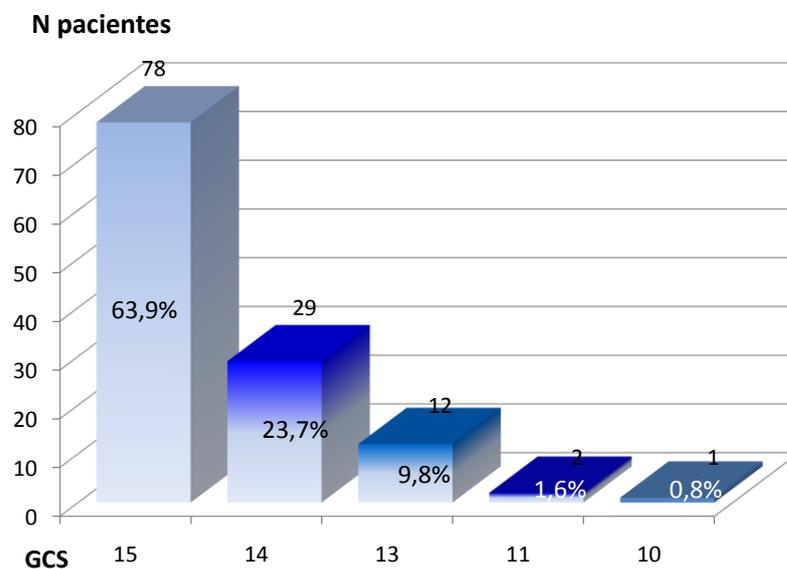


Fig. 5: Distribución de la hemorragia subaracnoidea por alteración del nivel de conciencia.

1.7. Clasificación de los Pacientes según Escalas Específicas de Gravedad.

1.7.1. Escala de Hunt-Hess

La distribución de la gravedad según esta escala en la población estudiada a su ingreso en el hospital, se muestra en la Fig. 6.

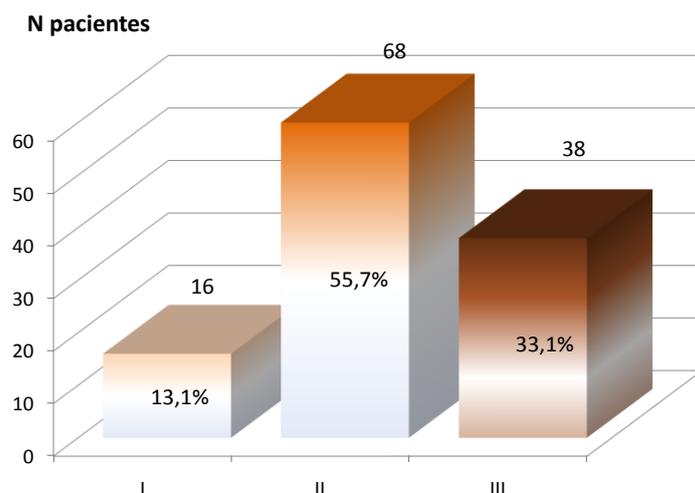


Fig. 6: Distribución de los pacientes según la Escala de Hunt-Hess.

1.7.2. Escala de la World Federation of Neurological Surgeons.

La distribución de la población estudiada a su ingreso en el hospital según la escala World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) se muestra en la Fig. 7.

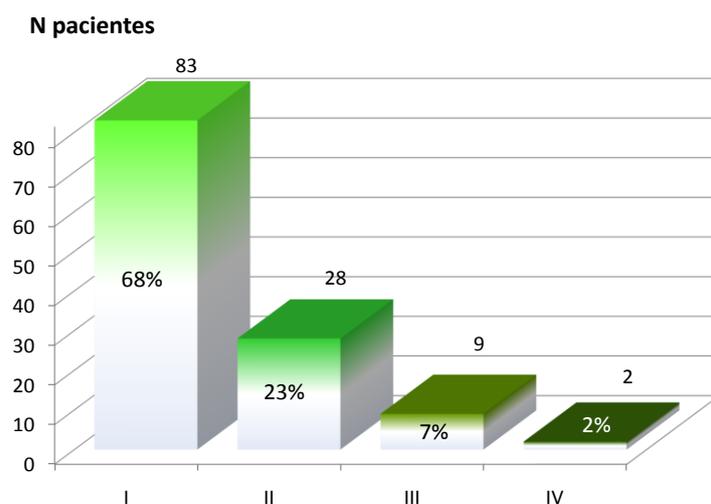


Fig. 7: Distribución por la escala WFNS.

1.8. Presencia de Focalidad.

Una séptima parte de la muestra poblacional desarrolló focalidad neurológica (14%), entendiéndose ésta como la presencia de paresias o plejía de miembros y afasias (Fig. 8).

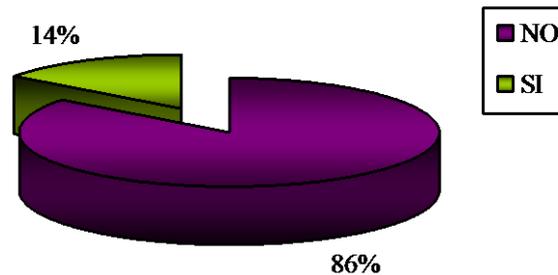


Fig. 8: Distribución por la presencia de Focalidad Neurológica.

1.9. Escala Anatomorradiológica de Fisher.

La cuantía anatomorradiológica de sangre en los espacios licuorales en la muestra de estudio se distribuyó según la Fig. 9.

Al clasificar a los pacientes observamos:

- Grado I, que resultaron con una tomografía axial computerizada de cráneo normal 5 pacientes, lo que suponía el 4,1%. Suele ocurrir, bien por presentar anemia intensa, bien porque la prueba de imagen se ha realizado con una latencia prolongada.

- Grado II, definido como la presencia de una lámina fina de sangre

subaracnoidea, aconteció en 21 pacientes (17, 2%), siendo exclusivamente de localización perimesencefálica el 4,1%, es decir, 5 pacientes. Esta hemorragia está circunscrita al tercio posterior de la cisterna optoquiasmática y está limitada por la membrana de Liliquist.

- Grado III, este grado muestra el máximo riesgo de vasoespasmo. Se ha encontrado en 38 pacientes (30, 14%).

- Grado IV, con el máximo riesgo de desarrollar hidrocefalia obstructiva e hipertensión endocraneal se muestra en el 47, 5%, lo que significa que afecta a 58 pacientes.

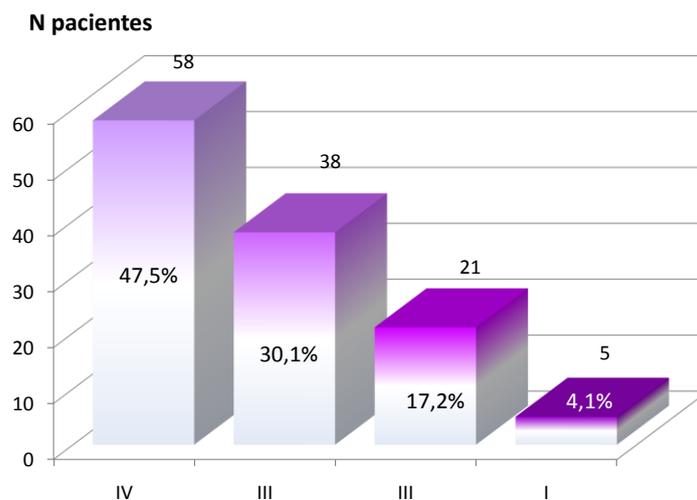


Fig. 9: Distribución de la Escala de Fisher de la hemorragia subaracnoidea espontánea.

1.10. Latencias.

Se consideran dos tipos de latencias: la demora de la enfermedad cerebrovascular y el período diagnóstico-terapéutico de la causa desencadenante.

1.10.1. Tiempo de Demora del Diagnóstico de la Hemorragia Subaracnoidea Espontánea.

Se define como el tiempo transcurrido entre el síntoma inicial, que actúa como marcador del proceso, hasta el diagnóstico de certeza constatado mediante tomografía axial computarizada o a la punción lumbar en el hospital que atiende inicialmente al paciente.

En nuestra población, el 70,4% de los pacientes acudieron a un centro hospitalario en las primeras 24 horas del inicio de la clínica y en 36 casos (29,5%) lo hizo con posterioridad.

El tiempo medio de realización de la tomografía computerizada fue de 9 horas y 30 min.

1.10.2. Tiempo de Demora de la Arteriografía Cerebral Diagnóstico y Terapéutica.

Será definido como el tiempo que transcurre entre el registro de ingreso en el hospital y la hora en la que se le realiza la arteriografía diagnóstica de la causa que generó el sangrado y la exclusión de la misma. La media de realización de la prueba fue de 57 horas.

1.11. Etiología del Sangrado.

Se efectuó arteriografía de la vasculatura cerebral con intención diagnóstico-terapéutica a todos los pacientes, salvo a uno de ellos por fallecimiento previo a su realización.

De los 121 pacientes con arteriografía realizada y que presentan

sangrado, el 68% se deben a causas aneurismáticas (Fig. 10).

Los resultados restantes de las pruebas arteriografías realizadas se muestran en la Figura 11.

La presentación única del aneurisma predominó (60 pacientes), sobre la localización fue múltiple, que apareció en el resto de los pacientes.

En cuanto a la localización más frecuente de los aneurismas no hubo predominio del lado derecho sobre el izquierdo.

Los aneurismas a nivel de la arteria comunicante anterior fue la localización más prevalente (27 pacientes) sobre el resto de las localizaciones (Fig. 12).

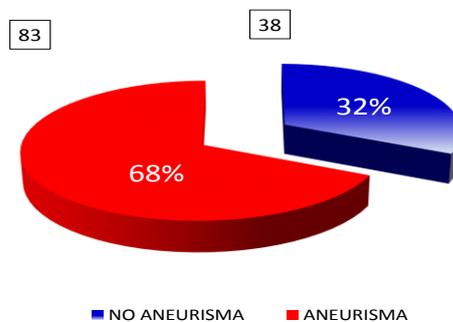


Fig. 10: Distribución de pacientes con sangrado aneurismático

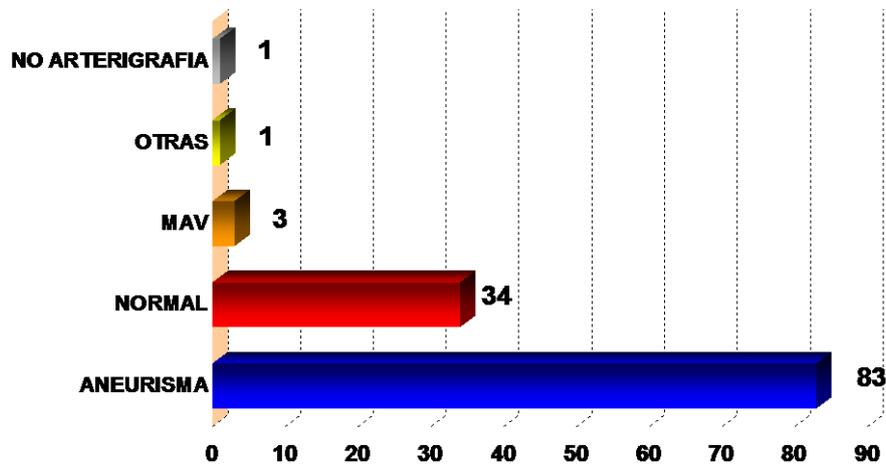
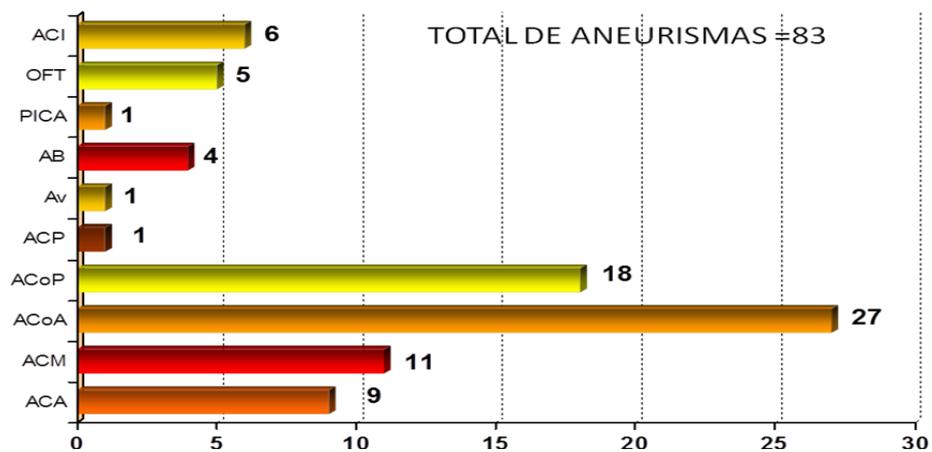


Fig. 11: Distribución etiológica de la hemorragia subaracnoidea espontánea



ACI: Arteria carótida interna	AB: Arteria basilar
ACP: Arteria cerebral posterior	AV: Arteria vertebral
ACoP: Arteria comunicante posterior	AcoA: Arteria comunicante anterior
ACM: Arteria cerebral media	PICA: Arteria cerebelosa inferoposterior
ACA: Arteria cerebral anterior	OFT: Artera oftálmica

Fig. 12: Distribución por localización Aneurismática.

1.12. Complicaciones Secundarias a la Hemorragia Subaracnoidea Espontánea.

1.12.1. Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se estableció que los pacientes que desarrollaran un grado clínico severo ingresaran en la Unidad de Cuidados Intensivos Neurológicos.

Del total de la muestra de pacientes del estudio requirieron ingreso 76 pacientes y el resto quedó ingresado en planta del servicio de Neurocirugía del hospital (Fig. 13).

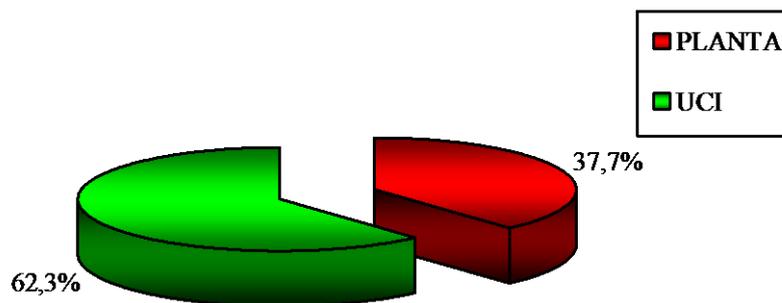


Fig. 13: Distribución por ingreso en las principales áreas del Hospital.

Entre los motivos que ocasionaron la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos neurológica fueron la gravedad medida según la escala clínica de Hunt-Hess, la exclusión quirúrgica del aneurisma mediante clipeado, el resangrado, la hidrocefalia y el riesgo de vasoespasmo.

1.12.2. Complicaciones Neurológicas No Vaso espásticas.

Más de un tercio de los pacientes del grupo de estudio, lo que suponen el 39,3%, presentaron complicaciones neurológicas como desarrollo de nuevo episodio de sangrado e hidrocefalea.

1.12.2.1. Resangrado.

Del total de la población, 14 pacientes, sufrieron un episodio de resangrado, lo que supone casi el 11,4% de la muestra (Fig. 14). Representa más de la cuarta parte de las complicaciones totales (27,4%).

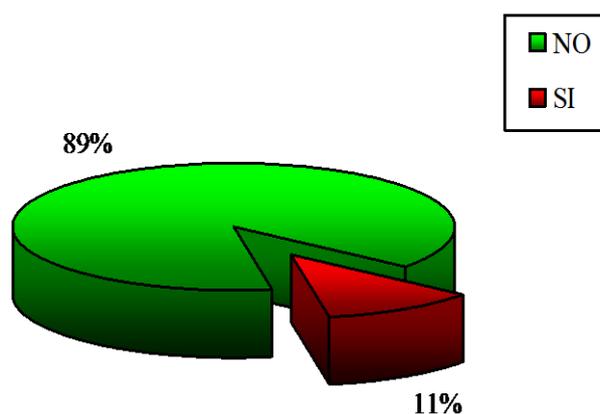


Fig. 14: Distribución por frecuencia de resangrado.

1.12.2.2. Hidrocefalia.

En 16 pacientes del total poblacional se desarrolló esta complicación en algún momento de su evolución, lo que significa un 13,1% de los afectados por la enfermedad (Fig. 15). Esto representaría casi un tercio de

las complicaciones totales (31,4%). El tiempo de inserción del drenaje ventricular externo tuvo una duración promedio de 8,3 días, con un rango entre 1 y 32 días.

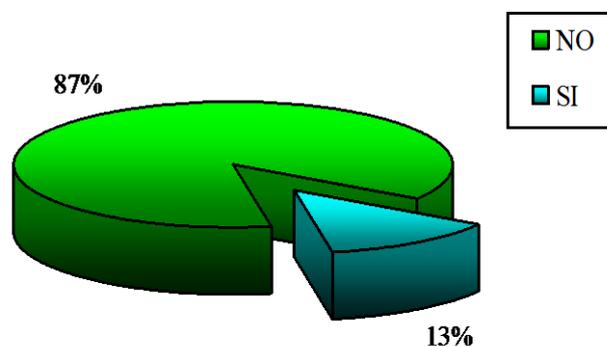


Fig. 15: Distribución por frecuencia de hidrocefalia.

1.13. Resultados Funcionales de los Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea al Alta Hospitalaria.

1.13.1. Mortalidad al Alta Hospitalaria.

La mortalidad intrahospitalaria de la población en estudio fue de 16 pacientes (Fig. 16), siendo globalmente la estancia media de los pacientes de 26 días.

Entre las causas de mortalidad en este período destacan la muerte encefálica y el síndrome de fracaso multiorgánico (Fig. 17).

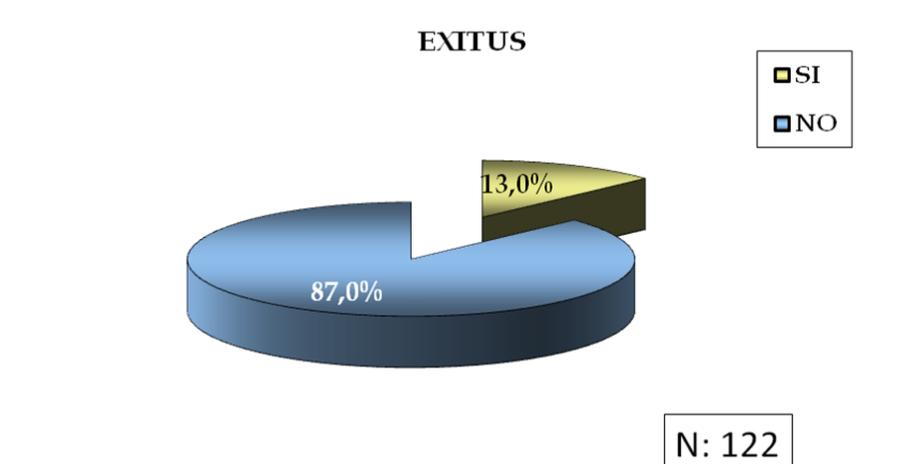


Fig. 16: Exitus letalis en la población total al alta del hospital.

1.13.2. Morbilidad al Alta Hospitalaria.

Las secuelas se valoraron mediante la escala de valoración general de la discapacidad Glasgow Outcome Scale, mostrando una muy buena evolución en el 80,5% que corresponde al grado IV y V. El resto de la distribución se presenta en la Figura 18.

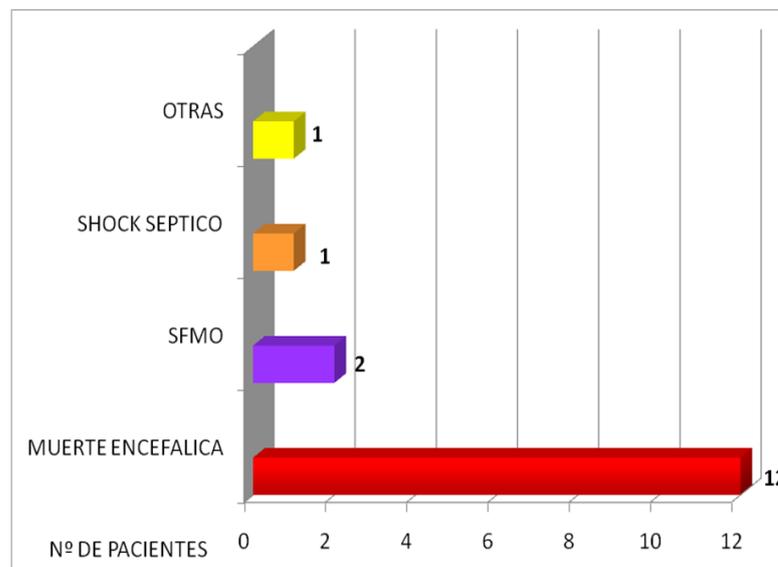


Fig. 17: Causas de mortalidad a la salida del hospital.

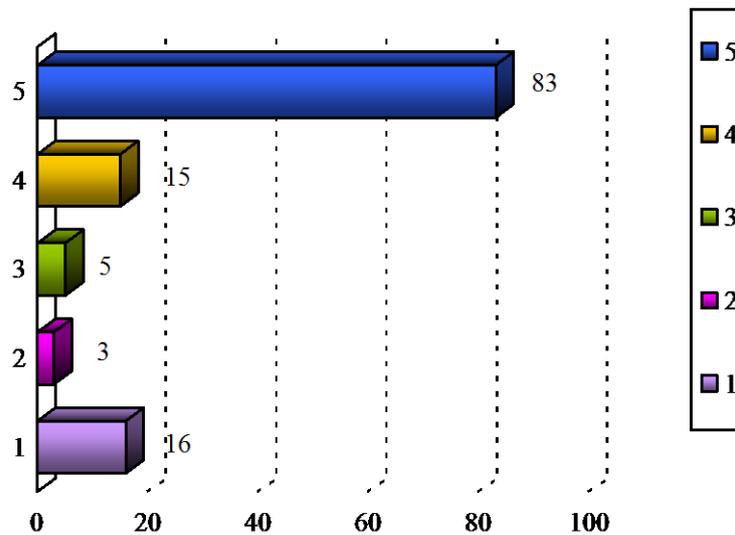


Fig. 18: Resultados funcionales según la escala funcional Glasgow Outcome Scale.

1.14. Resultados Funcionales de los Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea a los 10 Años de Evolución.

1.14.1. Datos Generales.

Como hemos reseñado con anterioridad, durante el período de estudio de los 122 pacientes fallecieron 16 de los mismos, con predominio de causa neurológica (muerte encefálica), quedando para su valoración funcional a los 10 años del estudio 106 pacientes, con un sesgo por pérdida de 2 pacientes, al ser dichos pacientes extranjeros y no pudiendo ser localizados.

Por tanto, se valoró el estado funcional de 104 pacientes, a través de contacto telefónico como a través de las revisiones realizadas y descritas por los especialistas adscritos al Servicio de Neurocirugía, al de NeuroRehabilitación en la estación clínica, DAE-Diraya Atención

Especializada. Así como, mediante la información aportada por su Médico de Atención Primaria.

1.14.2. Glasgow Outcome Scale Grado 5.

Del total de pacientes, el 64,42% mostró una buena recuperación a los 10 años, con integración a la vida normal a pesar de un leve déficit neurológico o psicológico.

La mayor parte de ellos (62 pacientes) partían ya de un GOS 5.

Cuatro de los restantes pacientes partían de un GOS 4 y un solo paciente, lo hacía desde un GOS 3.

1.14.3. Glasgow Outcome Scale Grado 4.

Los pacientes que muestran una discapacidad moderada, pero independientes son el 15,38%.

De estos pacientes, seis de ellos se mantienen en el mismo resultado funcional que en el momento del alta, GOS 4.

Otros 7 pacientes de los 16 empeoran su situación funcional, pasando de GOS 5 a 4. Dicho deterioro del estado funcional no tuvo relación con su cuadro de inicial HSA en seis de estos pacientes (insuficiencia cardíaca, efectos secundarios de tratamientos para erradicación de neoplasias, accidentes de tráfico y accidentes cerebrovasculares isquémicos). El paciente restante presentó alteraciones mnésicas y Síndrome de Terson con relación al episodio de hemorragia subaracnoidea.

En cambio, los tres pacientes restantes mejoraron su situación funcional, de GOS 3 a 4.

1.14.4. Glasgow Outcome Scale Grado 3.

Los pacientes con una discapacidad importante a los 10 años de evolución son el 6,73%.

De ellos han empeorado su situación clínica 5 de ellos por desarrollo de demencia, edad avanzada o dolores incapacitantes.

1.14.5. Glasgow Outcome Scale Grado 1.

De estos 104 pacientes, a los 10 años fallecieron el 13,5%.

Dos de estos pacientes fallecieron en domicilio a los pocos meses de su participación en el estudio (GOS inicial 2).

El resto partía de un GOS 4 y 5, falleciendo por causas sin relación con la hemorragia subaracnoidea (insuficiencia cardiaca, sospecha de TEP, isquemia intestinal, ACV hemorrágico, ACV isquémico, LOE cerebral, longevidad) (Fig. 19).

1.15. Diagnóstico de Vasoespasmo Cerebral.

1.15.1. Diagnóstico de Vasoespasmo Clínico.

La presencia de vasoespasmo clínico aparece en 21 pacientes de los incluidos en el estudio, el 17,2% (Fig. 22). Todos presentaban vasoespasmo sonográfico y el 61,9%, lo mostró arteriográfico.

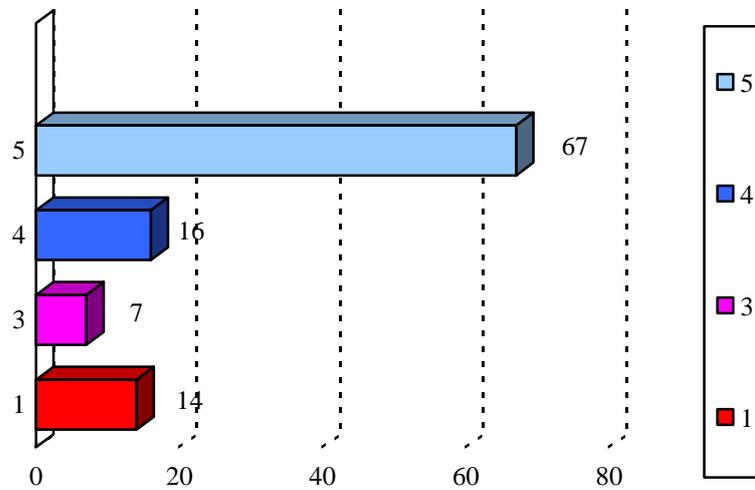


Fig. 19. Resultados funcionales según la escala funcional GOS a los 10 años de evolución.

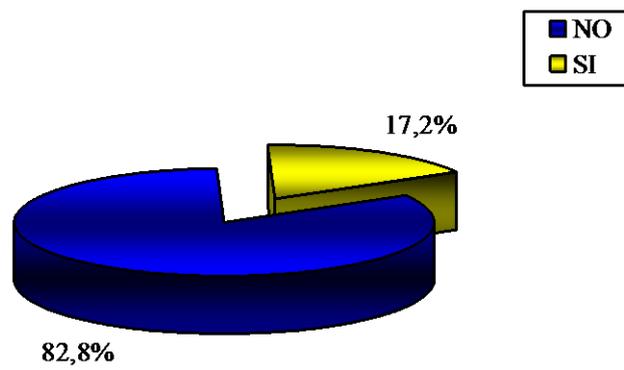


Fig. 22. Distribución según presencia de Vasoespasmio Clínico.

1.15.2. Diagnóstico de Vasoespasmo Arteriográfico.

Se diagnosticó en la muestra a estudio vasoespasmo arteriográfico en el 14,8% (18 pacientes) (Fig. 21), 13 de ellos se acompañaban de vasoespasmo clínico y sonográfico.

1.15.3. Diagnóstico de Vasoespasmo Sonográfico.

En cuanto al vasoespasmo sonográfico apareció en 24 pacientes, lo que suponía el 19,7% (Fig. 22). De esos pacientes, 21 de ellos (87.5%) desarrollaron vasoespasmo clínico y 13 de los mismos (54.2%), vasoespasmo arteriográfico.

De forma global, el vasoespasmo aparece en 29 de los pacientes incluidos en el estudio, suponiendo un porcentaje del 23,8% (Fig. 23).

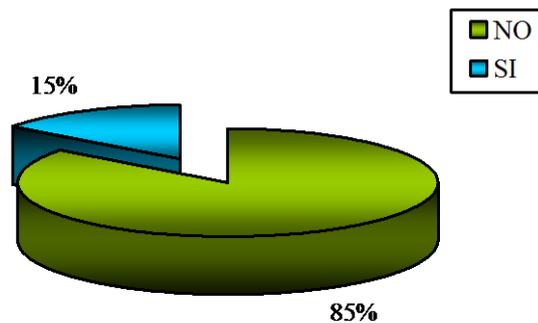


Fig. 21. Distribución según presencia de Vasoespasmo arteriográfico.

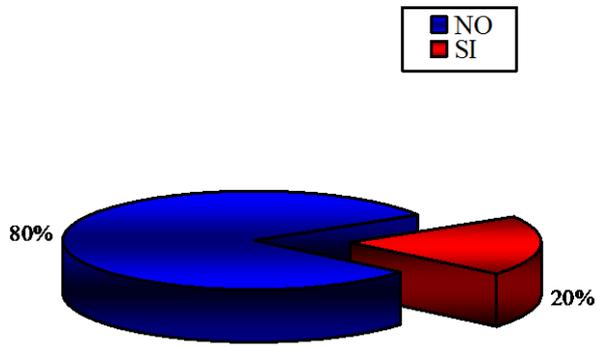


Fig. 22: Distribución según presencia de Vasoespasmo Sonográfico.

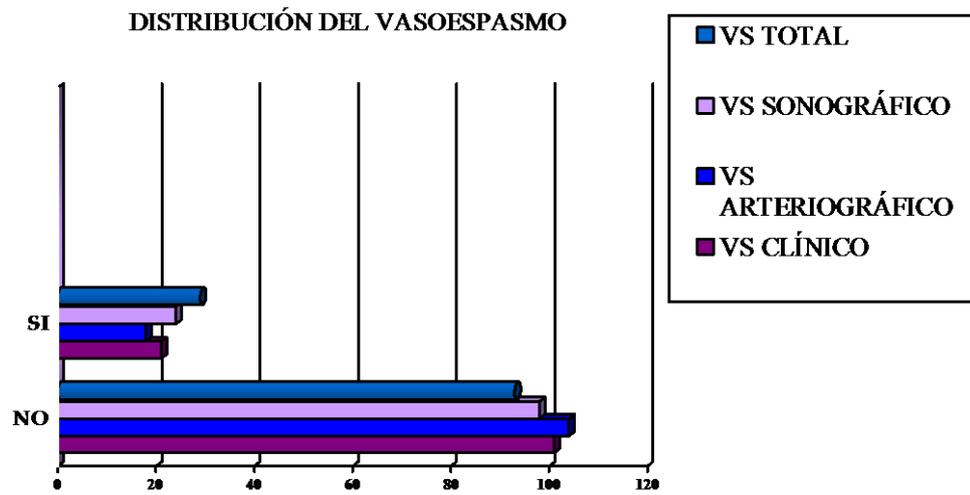


Fig. 23: Distribución según presencia de Vasoespasmo.

1.16. Tratamiento Administrado a los Pacientes con Hemorragia Subaracnoidea.

1.16.1. Tratamiento General.

Casi la totalidad de la población de la muestra recibieron tratamiento analgésico adecuado en el Área de Urgencias.

Se prescribieron fármacos antihipertensivos para el control de las cifras tensionales en la sexta parte de la población.

La profilaxis del vasoespaso con nimodipino se utilizó en algo más de la 4/5 partes de los pacientes, usando en la mitad de los pacientes la vía enteral. Se administró la dosis habitual recomendada. Los motivos para no administrar el tratamiento con los antagonistas del Ca^{2+} fueron la presencia de hidrocefalea e hipertensión intracraneal (Fig. 24).

En ningún paciente se administró tratamiento con corticoides o agentes fibrinolíticos.

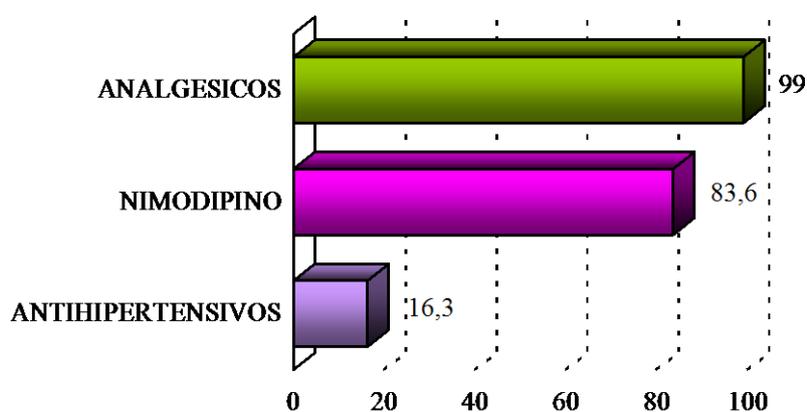


Fig. 24. Tratamiento médico general administrado a los pacientes con HSA espontánea.

1.16.2. Tratamiento Específico.

Un grupo de pacientes no recibió ningún tipo de tratamiento, ni quirúrgico ni endovascular (Fig. 25).

1.16.2.1. Tratamiento Quirúrgico.

Los tratamientos específicos de la enfermedad podemos dividirlos en aquellos que depende de la exclusión del aneurisma mediante procedimientos de tipo quirúrgico, bien sea mediante exclusión por clipaje, que en nuestra serie es la sexta parte de los pacientes. No se procedió en ninguno paciente a la exclusión del aneurisma mediante técnica wrapping, drapping ni trapping.

1.16.2.2. Tratamiento Endovascular.

La exclusión definitiva con navegación endovascular y embolización o coiling se realizó en algo más de la mitad de los pacientes y la necesidad de realizar ambos procedimientos fue precisa en menos de la décima parte.

1.16.2.3. Tratamiento de Optimización Hemodinámica.

Aquellos pacientes que presentaron deterioro neurológico isquémico, al menos, uno de los tres componentes de la triple H (13 pacientes) se utilizó, ya bien fuese la inducción de hipertensión arterial (12 pacientes) mediante drogas vasoactivas, la hipervolemia (15 pacientes) con la administración de sueroterapia isotónica o la hemodilución (17 pacientes) para conseguir un hematocrito del 32%, con eficacia probada en 8 pacientes.

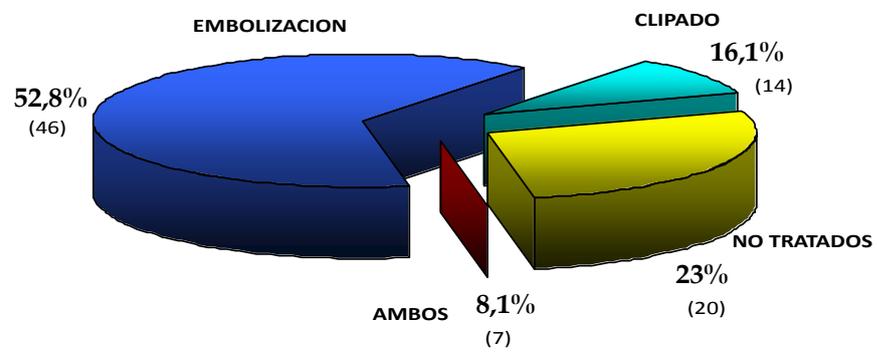


Fig. 25. Tratamiento definitivo de la causa del sangrado.

2. DATOS ESTADÍSTICOS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

2.1. Factores Predictores de Morbilidad al Alta Hospitalaria. Análisis Univariante.

2.1.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Escala Hunt-Hess al Alta Hospitalaria.

Los resultados obtenidos muestran que existe una relación estadísticamente significativa ($p = 0,001$) entre el resultado funcional medido mediante la escala GOS y la distribución de la gravedad según la Escala de Hunt-Hess. Aquellos pacientes con un buen grado clínico al ingreso (Escala Hunt-Hess de I-II), en el momento del alta hospitalaria el 88% de ellos presentaban una adecuado resultado funcional ($GOS > 4$). Los pacientes con un grado III en la Escala de Hunt-Hess mostraban 2,4 veces más probabilidad de un pobre resultado funcional (Tabla 1).

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GOS ALTA (agrupado) (≤ 3 / $4+$)	,232	,091	,589
Para cohorte H-H (agrupado) = ≤ 2	,552	,339	,898
Para cohorte H-H (agrupado) = $3+$	2,382	1,467	3,869
N de casos válidos	122		

Tabla 1: Estimación del riesgo entre resultado funcional y Escala de Hunt-Hess.

2.1.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con el Resangrado al Alta Hospitalaria.

Al valorar la presencia de resangrado en la evolución de la hemorragia subaracnoidea, se encuentra una relación estadísticamente significativa ($p = 0,000$). De los pacientes con ausencia de nuevo episodio hemorrágico, el 95,9% mostraban un buen resultado funcional al alta hospitalaria. La probabilidad de un mal resultado funcional es 10,2 veces mayor en caso de desarrollar un cuadro de resangrado (Tabla 2).

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GOS ALTA (agrupado) (<= 3 / 4+)	,060	,016	,216
Para cohorte RESANGRADO = NO	,608	,433	,855
Para cohorte RESANGRADO = SI	10,208	3,501	29,766
N de casos válidos	122		

Tabla 2: Estimación del riesgo entre resultado funcional y la presencia de resangrado.

2.1.3. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Inserción de Drenaje Ventricular Externo al Alta Hospitalaria.

La necesidad de inserción de un drenaje ventricular externo por desarrollo de hidrocefalea aguda condiciona un mal resultado funcional ($p = 0,000$). El 94,9% de los pacientes que no necesitan de su inserción a lo largo de su estancia hospitalaria, mostraban un GOS al alta, de

buen resultado funcional. La probabilidad de mostrar un mal resultado clínico era aproximadamente nueve veces mayor (Tabla 3).

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GOS ALTA (agrupado) (<= 3 / 4+)	,064	,019	,212
Para cohorte DVE = NO	,571	,394	,827
Para cohorte DVE = SI	8,983	3,446	23,421
N de casos válidos	122		

Tabla 3: Estimación del riesgo entre resultado funcional y la necesidad de colocación de DVE.

2.1.4. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Ingreso en Cuidados Intensivos al Alta Hospitalaria.

Existe una relación estadísticamente significativa ($p = 0,004$) entre la necesidad de ingreso en Cuidados Intensivos y el mal resultado clínico del paciente. El 87,5% de estos pacientes mostró un GOS de mal resultado funcional. Al analizar la estimación del riesgo, la probabilidad de mal resultado funcional era de 1,6 veces más en los pacientes con necesidad de ingresar en UCI, con respecto a aquellos pacientes que pudieron ser tratados en planta de hospitalización (Tabla 4).

2.1.5. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y el Desarrollo de Vasoespasmo al Alta Hospitalaria.

En cuanto a la relación entre la presencia de vasoespasmo y el resultado

funcional, existe una relación estadísticamente significativa, $p = 0,007$. El 85,7% de los pacientes que mostraban un buen resultado funcional al alta, no habían desarrollado durante su estancia hospitalaria vasoespasmos. Al analizar la estimación del riesgo existe una probabilidad tres veces mayor de peor resultado funcional en caso de desarrollar vasoespasmos (Tabla 5) (Fig. 26).

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GOS ALTA (agrupado) (<= 3 / 4+)	,183	,051	,653
Para cohorte UCI = NO	,285	,097	,841
Para cohorte UCI = SI	1,559	1,237	1,965
N de casos válidos	122		

Tabla 4: Estimación del riesgo entre resultado funcional y UCI.

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GOS ALTA (agrupado) (<= 3 / 4+)	,233	,087	,627
Para cohorte VE DTC = NO	,681	,481	,963
Para cohorte VE DTC = SI	2,917	1,481	5,744
N de casos válidos	122		

Tabla 5: Estimación del riesgo entre resultado funcional y desarrollo de vasoespasmos.

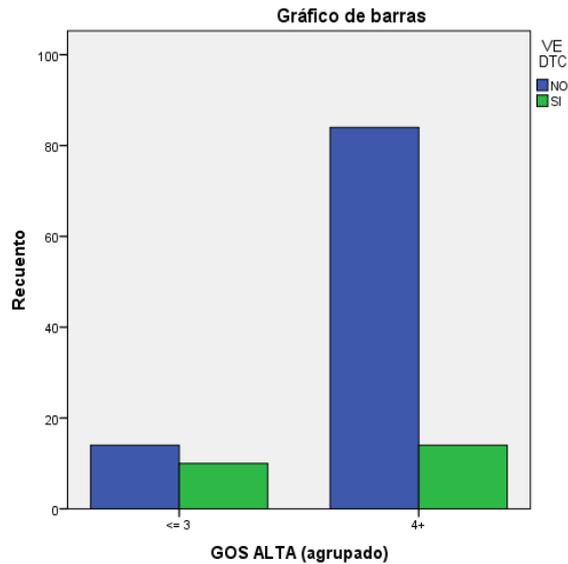


Fig. 26. Relación entre resultado funcional y desarrollo de vasoespasmo.

2.1.6. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y la Edad del Paciente al Alta Hospitalaria.

Cuando estudiamos la relación entre el resultado funcional medido mediante la escala Glasgow Outcome Scale y la edad de los pacientes de la muestra cuando se produjo el evento hemorrágico, no encontramos asociación causal (Tabla 6).

VARIABLES	P	ESTIMACIÓN RIESGO
ESCALA HUNT-HESS	0,001	2,382
RESANGRADO	0,000	10,208
DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO	0,000	8,983
INGRESO UCI	0,004	1,559
VASOESPASMO	0,007	2,917
EDAD	N.S.	-----

Tabla 6. Resumen de las variables asociadas con el resultado funcional de la enfermedad.

2.2. Factores Predictores de Morbilidad al Alta Hospitalaria. **Análisis Multivariante.**

2.2.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Escala Hunt-Hess al Alta Hospitalaria.

Cuando se realiza el análisis multivariante excluyendo los factores que no mostraban asociación en el análisis univariante como la edad, se mantiene la relación entre el resultado funcional del paciente con episodio hemorrágico y el estado neurológico del paciente en el momento del ingreso hospitalario con una $p = 0,043$. El presentar al ingreso un grado III de la escala de Hunt-Hess hace que el paciente tenga 3,5 veces más probabilidades de presentar un peor estado neurológico al alta hospitalaria del paciente.

2.2.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con el Resangrado al Alta Hospitalaria.

Se continúa observando una relación estadísticamente significativa, $p = 0,001$, entre el mal resultado funcional del paciente con la presencia de un nuevo sangrado subaracnoideo. La probabilidad es de 16,8 veces más de que el paciente presente una discapacidad moderada-severa o incluso, fallezca ante la presencia de resangrado.

2.2.3. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Inserción de Drenaje Ventricular Externo al Alta Hospitalaria.

La necesidad de inserción de drenaje ventricular externo en el paciente con presencia de hidrocefalea se relaciona de forma significativa con el

resultado funcional, $p = 0,014$. Es decir, el paciente tiene 6,4 veces más de probabilidades del desarrollo de secuelas incapacitantes o fallecimiento.

2.2.4. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Necesidad de Ingreso en Cuidados Intensivos al Alta Hospitalaria.

Al realizar el análisis multivariante, no existe una relación estadísticamente significativa entre la necesidad de ingreso del paciente con hemorragia subaracnoidea en la Unidad de Cuidados Intensivos y el resultado funcional, $p = 0,7$.

2.2.5. Valoración de la Relación del Resultado Funcional y el Desarrollo de Vasoespasmo al Alta Hospitalaria.

Se mantiene una relación estadísticamente significativa, $p = 0,049$, entre el desarrollo de vasoespasmo como complicación de la hemorragia subaracnoidea y el resultado funcional en el momento del alta del paciente. La probabilidad del un mal resultado funcional es de cuatro veces más que aquel paciente que no presenta esta complicación.

Se muestra un resumen de los resultados en la Tabla 7.

	B	Error Standard	Wald	gl	Sig	Exp (B)
Hunt-Hess	1,266	0,627	4,080	1	0,043	3,545
Vasoespasmó	1,405	0,713	3,881	1	0,049	4,077
Drenaje Ventricular Externo	1,857	0,753	6,080	1	0,014	6,403
Ingreso UCI	0,366	0,887	0,170	1	0,680	1,442
Resangrado	2,819	0,831	11,494	1	0,001	16,753
Constante	-4,274	1,186	12,983	1	0,000	0,014

Tabla 7. Análisis Multivariante de factores relacionados con el resultado funcional al alta hospitalaria.

2.3. Factores Predictores de Morbilidad a los 10 Años de Evolución. Análisis Univariante.

2.3.1. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con la Edad de los Pacientes a los 10 Años de Evolución.

Al relacionar, el resultado funcional a los diez años de evolución del sangrado inicial con otros factores, sólo se observa una relación estadísticamente significativa, $p = 0,009$, con la edad. Al estimar el riesgo, los pacientes menores de 50 años mostraban 2,7 veces más de probabilidades de presentar un buen resultado funcional a los diez años de evolución (Tabla 8).

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for GOS10A (0 / 1)	4,354	1,350	14,043
For cohort EDAD10A = 0	2,657	1,073	6,580
For cohort EDAD10A = 1	,610	,452	,824
N of Valid Cases	104		

Tabla 8. Estimación del riesgo del resultado funcional con la edad.

2.3.2. Valoración de la Relación del Resultado Funcional con Otros Factores a los 10 Años de Evolución.

El resultado funcional a largo plazo no mostraba relación con la Escala de Hunt-Hess, ni con el desarrollo de un nuevo episodio de sangrado, ni tampoco mostraba ninguna relación con la presencia de vasoespasmo durante el ingreso hospitalario inicial (Tabla 9).

VARIABLE	P	ESTIMACIÓN RIESGO
ESCALA HUNT-HESS	N.S.	-----
RESANGRADO	N.S.	-----
DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO	N.S.	-----
INGRESO UCI	N.S.	-----
VASOESPASMO	N.S.	-----
EDAD	0,009	2,657

Tabla 9. Resumen de las variables asociadas al resultado funcional de la enfermedad

2.4. Factores Predictores de Morbilidad a los 10 Años de Evolución. Análisis Multivariante.

Valorando los resultados del análisis multivariante, se mantiene sólo la asociación del resultado funcional a los diez años del evento con la edad, $p = 0,010$. No existe relación con el grado de la escala de Hunt-Hess, la presencia de un nuevo episodio de sangrado, la necesidad de colocación de drenaje ventricular externo, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y el desarrollo de vasoespasmos cerebrales (Tabla 10).

VARIABLE	P
ESCALA HUNT-HESS	N.S.
RESANGRADO	N.S.
DRENAJE VENTRICULAR EXTERNO	N.S.
INGRESO UCI	N.S.
VASOESPASMO	N.S.
EDAD	0,010

Tabla 10. Resumen de las variables asociadas al resultado funcional.

2.5. Factores Sonográficos Predictores de Vasoespasmos Cerebrales.

2.5.1. Generalidades del Registro Sonográfico.

Se realizaron estudios sonográficos cerebrales mediante DTC en el 100% de los pacientes de la muestra.

En el período de los tres primeros días de ingreso se obtuvieron un total de 146 registros sonográficos. Cuando se revisaron dichos registros, se objetivó un patrón de alta velocidad sonográfico en 38 pacientes (31,1%), en algún momento de la evolución clínica de la enfermedad. Del total de los enfermos, 14 de ellos presentaron altas VM de forma bilateral con un IL inferior a 3, en posible relación a hiperemia cerebral.

2.5.2. Registro Sonográfico Diagnóstico de Vasoespasmo Cerebral mediante Aumento del Valor Absoluto de la Velocidad media.

Como hemos mencionado anteriormente, en 24 pacientes del total de la muestra se obtuvieron registros compatibles con vasoespasmo sonográfico, es decir, presencia de VM elevadas, de forma uni o bilateral y asociado a un IL elevado.

Las VM medias máximas fueron superiores a 120 cm/ seg (VM 177 +/- 45 cm/seg), excepto un paciente que desarrolló hidrocefalea sin necesidad de inserción de drenaje ventricular y su VM fue menor.

Del total de pacientes con vasoespasmo sonográfico, tres de los mismos no mostraron deterioro neurológico isquémico (DNI), con una VM máxima de 171 +/- 41 cm/ seg..

Por tanto, los pacientes que desarrollaron DNI tardío fueron 21 (17,2%). Todos ellos mostraron un patrón sonográfico de vasoespasmo previo a la aparición de la focalidad neurológica, con una VM máxima de 183 +/- 49 cm/ seg.

El comienzo del vasoespasmo sonográfico ocurrió a los 7 +/- 3,9 días del inicio del sangrado y el valor más alto de velocidad insonada fue al

décimo día de evolución del mismo.

El incremento medio de velocidad insonada durante los tres primeros días, tras el episodio de hemorragia subaracnoidea, en el grupo de pacientes con DNI fue de 22+/- 5 cm/seg en 24h. Cinco de estos 21 pacientes acudieron al hospital después del tercer día del sangrado y por tanto, sus VM iniciales en la ACM fueron superiores de 120 cm/seg (VM de 217 +/- 48 cm/ seg).

Del total de la muestra, 84 pacientes no desarrollaron alteración neurológica y sus estudios sonográficos se encontraban dentro de los valores de la normalidad, pero 2 de estos enfermos mostraron vasoespasmo arteriográfico con una VM máxima de 67,98+/- 16,6 cm/seg y el incremento de velocidad/ 24 horas en el grupo que presentó un patrón normal en el registro DTC fue de 8,30 +/- 4,5 cm/ seg.

La diferencia con las VM máximas y la diferencia con el aumento de velocidad/ 24h del grupo con desarrollo de vasoespasmo sonográfico y DNI fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) (Tabla 11).

DTC	DNI	N	VM (SD) cm/s	IL	Aumento VM (SD) cm/s
VASOESPASMO	SÍ	21	183 (49) *	> 3	22 (85) **
	NO	3	171 (41) *	> 3	
NORMAL	NO	84	67,98 (16,6) *	N.p.	8,3 (4,5) **

DTC: Doppler transcraneal. DNI: Deterioro neurológico isquémico. VM: Velocidad media. SD: Desviación standard. N.P.: No procede. * $p < 0,001$. ** $p < 0,01$

Tabla 11: Comparación registros sonográficos de pacientes con patrón vasoespástico y con patrón normal.

2.5.3. Registro Sonográfico Predictor de Vasoespasmio Cerebral mediante Incremento Diario de la Velocidad Media.

Con la intención de identificar a los pacientes en riesgo de desarrollo de lesión isquémica cerebral tras el episodio de sangrado subaracnoideo valorando el aumento de la velocidad media en el seguimiento del registro sonográfico en los primeros días de evolución del sangrado, se incluyeron 88 registros sonográficos de enfermos con al menos dos registros realizados durante los primeros tres días y sin desarrollo posterior de hiperemia y con los resultados obtenidos se realizó análisis estadístico mediante curva ROC.

Los datos obtenidos mostraron que los aumentos de las velocidades medias en la arteria cerebral media podían diferenciar a los pacientes en riesgo de desarrollo de DNI (AUC: área bajo la curva: 0,973, $p < 0,001$)

(Fig. 27).

El mejor punto de corte para valorar el riesgo de desarrollo de lesión isquémica vascular cerebral, en cuanto al aumento de la velocidad media en la arteria cerebral media durante los tres primeros días, era 21 cm/seg con una sensibilidad del 85,7%, especificidad del 96,6%, valor predictivo positivo (VPP) del 85,7% y valor predictivo negativo (VPN) del 97,2%.

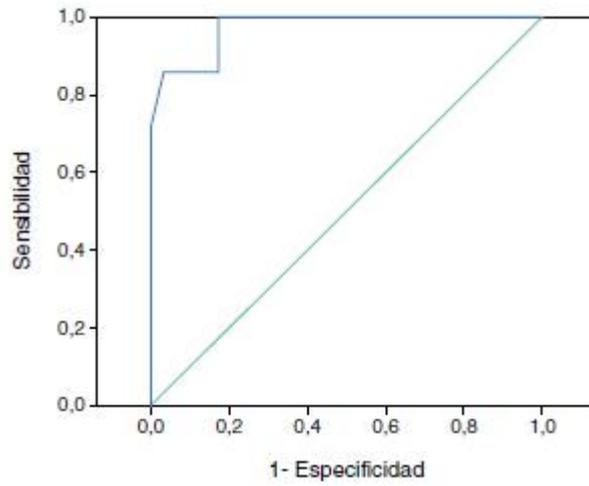


Fig. 27. Análisis mediante curva ROC del aumento de VM en ACM durante los tres primeros días después del sangrado.



DISCUSIÓN

1. INTRODUCCIÓN.

El presente estudio se caracteriza por ser longitudinal, prospectivo y observacional. Durante el período de estudio, comprendido desde el 1 de abril del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2007, se han incluido un total de 122 pacientes, atendidos en los servicios de Urgencias, Cuidados Intensivos y Neurocirugía del Hospital Universitario Virgen del Rocío, con la característica de ser un centro monográfico y de referencia para patología vascular cerebral.

Para el personal sanitario que tratamos pacientes con hemorragia subaracnoidea sin deterioro neurológico inicial es un reto el intentar disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad y al desarrollo de complicaciones como el deterioro neurológico isquémico tardío manifestado por la presencia de focalidad neurológica y déficits cognitivos que afectan a la integración a la vida cotidiana a largo plazo de estos pacientes.

Como herramientas no invasivas de screening y de diagnóstico de las complicaciones neurológicas poseemos la exploración clínica y la sonografía Doppler transcraneal que pueden proveer una información continua y fiable para detectar estos efectos indeseables.

Las escalas de gravedad utilizadas, hasta el momento, para catalogar a los pacientes con presencia de hemorragia subaracnoidea son principalmente clínicas, aportando información pronóstica global de los pacientes, así como una aproximación al riesgo de desarrollo de vasoespasmos (238,239,240). Sin embargo, el uso de las escalas, no nos permiten una evaluación continua de los pacientes. El seguimiento mediante estudio Doppler transcraneal permitiría una mayor discriminación para identificar que pacientes pueden desarrollar

vasoespasmos tardíos a pesar de la buena situación inicial postsangrado, sentando las bases de nuestro trabajo.

En cuanto a las ventajas de la sonografía Doppler es que no es invasiva, se puede realizar a pie de cama y repetir tantas veces como sean necesarias y con pocos efectos secundarios.

Este método diagnóstico tiene sus limitaciones técnicas y anatómicas, como son la ausencia de capacidad de proveer de información de la vasculatura distal cerebral. La insonación correcta de los vasos es operador dependiente y al menos el 10% de los pacientes no tienen una adecuada ventana ósea y a veces, puede existir una pobre correlación con la arteriografía a nivel del territorio de la arteria cerebral anterior (94, 207).

La sonografía Doppler transcraneal es capaz en los primeros dos a cinco días de evolución de detectar vasoespasmos, antes de que clínicamente sea evidente y esta información puede ser usada para optimizar el manejo hemodinámico de estos pacientes. Por ello, el flujo debería ser medido en cada una de las arterias cerebrales al ingreso del paciente, obteniendo los valores basales y posteriormente, cada dos días hasta que desaparezca el riesgo de desarrollo de vasoespasmos. En los días 5-12 días, puede detectar la progresión a vasoespasmos severos cuando se desarrolla déficit isquémico tardío por falta de perfusión, ayudando a planificar la realización de angioplastia y perfusión intrarterial de nimodipino. La máxima sensibilidad de la técnica para detectar vasoespasmos es al 8º día después del episodio sangrado. A partir del 12º día es capaz de documentar la resolución del vasoespasmos después del tratamiento médico o endovascular y el desarrollo de los infrecuentes casos de vasoespasmos tardíos o de rebote al final de la segunda o tercera semana tras el sangrado (208,209,210).

Así, la Academia Americana de Neurología (AAN) recomienda su uso para el diagnóstico y seguimiento del vasoespasmio con un nivel de evidencia tipo A, clase II y a su vez, está incluido en las guías de práctica clínica por la alta sensibilidad y valor predictivo negativo que posee (94,112,209,211,212,213).

La técnica ha demostrado en varios estudios una especificidad elevada para el diagnóstico precoz de vasoespasmio cuando la velocidad media es mayor de 120 cm/ seg, mejorando dicha especificidad cuando se asocia con el índice de Lindegaard (214,215). Aquellos pacientes con velocidades superiores a 160 cm/seg en la arteria cerebral media asociado a la diferencia de velocidades medias entre ambos hemisferios mayor de 40 cm/ seg mostraron un estrechamiento significativo angiográfico (216). En el estudio de Carrera et al, se demostró una baja sensibilidad para predecir el desarrollo de infarto asociado a la presencia de velocidades medias mayores de 120 cm/ seg, pero un 40% de los pacientes con deterioro neurológico isquémico tardío nunca tuvieron un flujo medio mayor de 120 cm/ seg. Esta prueba detecta vasoespasmio, pero no se traduce directamente en un alto riesgo de presencia de deterioro neurológico isquémico tardío (92,207,210). En la revisión realizada por Lysakowski y colaboradores, se obtuvo una baja sensibilidad y alta especificidad a nivel de la arteria cerebral media y unos valores bajos de sensibilidad, especificidad para la arteria cerebral anterior, similares a los obtenidos en los estudios de Wozniak y Langlois, realizados ambos años atrás. Otros autores han publicado una buena sensibilidad y valor predictivo negativo, pero una baja especificidad y valor predictivo positivo para la predicción de deterioro neurológico isquémico tardío (194,212,217,218). Se ha afirmado que los altos valores de velocidad media a nivel de arteria cerebral media en el tercer día de evolución del sangrado inicial, predice en el futuro el desarrollo de vasoespasmio sintomático (219). Ciertos estudios han asociado un

índice de pulsatilidad menor de 0.8 al desarrollo de vasoespasmio sintomático, siendo un predictor independiente (210,220).

Para mejorar la sensibilidad diagnóstica de la técnica, los clínicos han combinado diferentes cálculos sonográficos como el índice de Lindegaard y el índice de espasmo que es la velocidad sonográfica/ flujo sanguíneo cerebral hemisférico en un modelo matemático (221) o la relación de volumen de flujo sanguíneo, de ipsilateral a contralateral (222).

A pesar de todos estos datos, es una técnica útil para el screening de vasoespasmio.

2. DATOS DE RESULTADOS FUNCIONALES.

El nivel de afectación neurológica de los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea espontánea se clasifica según la escala de Hunt-Hess ⁽²²³⁾, o por la World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) ^(224,225), siendo de las escalas más poderosas predictoras de mortalidad y de discapacidad a largo plazo después de sufrir un episodio de esta patología ⁽²²⁶⁾. A parte de estas escalas, para describir los resultados funcionales de los pacientes que sufren patología neurológica podemos utilizar la Glasgow Outcome Scale (GOS) ⁽⁴¹⁾, el GOS extendido ⁽²²⁷⁾ o la escala de Rankin modificada ⁽²²⁸⁾.

Como en otros estudios publicados, en este estudio se ha clasificado la afectación neurológica, al ingreso en el centro sanitario, mediante la escala de Hunt-Hess y los resultados funcionales mediante la escala GOS en el momento del alta hospitalaria y a los diez años de evolución del sangrado inicial. La escala GOS inicialmente se utilizó para valorar las secuelas en los pacientes que sufrían traumatismo cráneo-encefálico y se centra, principalmente, en determinar como el insulto neurológico afecta al resultado funcional en aspectos vitales y no pretende proporcionar información detallada de los déficits específicos. Como ventajas es un instrumento sencillo y fiable para describir la recuperación del paciente ⁽⁴¹⁾, fácil de cumplimentar y de amplia aplicación mediante entrevista estructurada ⁽²²⁸⁾. Se puede incluir información sobre el estado funcional del paciente previo al desarrollo de la lesión neurológica y proporciona un método para determinar el efecto de las secuelas de la lesión en la evolución, independientemente de las enfermedades preexistentes ⁽²²⁹⁾. Entre sus limitaciones no permite la información detallada de las discapacidades específicas, sino que informa de la valoración global y es incapaz de reflejar las mejorías sutiles del paciente. Su finalidad primordial es aportar un resumen

global de la evolución y facilitar la comparación, no describir aspectos de disfunción específicos (230). Los pacientes pueden experimentar una mejoría considerable en su capacidad funcional pero permanecer en la misma categoría de resultado (231).

Al revisar los datos obtenidos en este estudio en el momento del alta hospitalaria, el 13% de nuestros pacientes falleció mayoritariamente en muerte encefálica en relación a un nuevo episodio de sangrado cerebral. Los resultados funcionales iniciales fueron buenos. La mayor parte de los pacientes mostraron una discapacidad leve o ausencia de la misma, probablemente partíamos de un buen nivel neurológico al ingreso, a la colocación precoz de drenaje ventricular externo en caso de ser necesario y al tratamiento hemodinámico y endovascular de los pacientes que presentaron episodio de vasoespasma. Sin olvidar que los pacientes ingresaban en un centro de referencia de patología vascular cerebral con accesibilidad a radiólogos intervencionistas y/ o neurocirujanos vasculares según las necesidades de tratamiento del paciente.

La mayoría de los artículos publicados que valoran los resultados funcionales de pacientes tras sufrir un episodio de hemorragia subaracnoidea lo que concluyen, mayoritariamente, es que aunque la mortalidad permanece elevada en este tipo de pacientes, los mismos pueden lograr un resultado funcional favorable en aproximadamente un tercio de ellos (232,233,234).

El desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y las mejoras terapéuticas son probablemente responsables del descenso de la mortalidad y las mejoras de los resultados funcionales desde los años 70 a los 90 y entre ellos podríamos citar el desarrollo de herramientas diagnósticas exactas del origen del sangrado como de las complicaciones de esta enfermedad

(siendo la más temida el desarrollo de vasoespasmó), el uso de nimodipino para reducir el riesgo de desarrollo de deterioro neurológico isquémico tardío, procedimientos quirúrgicos y endovasculares desarrollados para ocluir el aneurisma roto y tratar complicaciones como el vasoespasmó mediante angioplastia, desarrollo de unidades de neurocríticos y equipos multidisciplinarios formados por neuroenfermeras, neurocirujanos vasculares, neurorradiólogos y neurointensivistas, así como neurorehabilitadores y fisioterapeutas, el acceso efectivo a las salas de neurorradiología intervencionista y por último, el manejo de pacientes en centros de referencia para la hemorragia subaracnoidea con el uso de protocolos para el manejo de este tipo de pacientes ya que es bien conocido que el hecho de tratar a un número elevado de pacientes con la misma patología conduce a menor mortalidad intrahospitalaria y mejores resultados funcionales (235,236, 237,238,239). Pero en los años posteriores a los años 90 existe un plataeu en el resultado funcional que podría ser explicado porque se tratan pacientes con comorbilidades importantes y además, son pacientes de edad avanzada, así como la ausencia de desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas específicas para la hemorragia subaracnoidea (240,241).

Como ya se ha descrito en el apartado de resultados, al alta hospitalaria se observó un mal resultado funcional de los pacientes relacionado con un peor nivel neurológico en el momento del ingreso valorado por la escala de Hunt-Hess, un nuevo episodio de sangrado cerebral, la necesidad de inserción de drenaje ventricular por presencia de hidrocefalea, y por último, si el paciente desarrollaba vasoespasmó. En cambio, no se encontró relación entre la edad elevada de los pacientes y el pobre resultado funcional.

En resumen, el paciente que desarrollaba complicaciones secundarias a

la hemorragia subaracnoidea tenía más posibilidades de un mal resultado funcional. En cambio, durante el período inicial del seguimiento del estudio.

En la revisión bibliográfica, la severidad del sangrado resangrado son factores de mal pronóstico funcional, al igual que el desarrollo de convulsiones, complicaciones extracerebrales de la hemorragia subaracnoidea, como la sepsis y las complicaciones asociadas al método terapéutico seleccionado y las comorbilidades del paciente (242,243). Se ha podido comprobar que un tercio de los pacientes ingresados con mal grado clínico podrían desarrollar una buena recuperación funcional si son tratados de forma agresiva, es decir, valorar la inserción de drenaje ventricular externo de forma precoz, en caso de ser necesario (83,233,244,245). En cuanto a la relación entre el desarrollo de vasoespasmos y el mal resultado funcional, recientemente, se ha publicado que la presencia de peor grado clínico al ingreso asociado a desarrollo de vasoespasmos y deterioro inicial o el neurológico isquémico tardío serían predictores de peores resultados (242). El desarrollo de vasoespasmos precoz, a las 48h de la presencia de hemorragia subaracnoidea, se ha asociado a un resultado desfavorable y más alta mortalidad (246). También, se han encontrado estudios recientes, donde la presencia de vasoespasmos no era predictor de mal resultado funcional de manera estadísticamente significativa probablemente a que estos estudios incluyeron un pequeño número de pacientes con esta complicación. Otro estudio ha publicado que los registros sonográficos de rutina no mejoraban los resultados funcionales de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, medidas mediante las escalas GOS, escala Rankin modificada y la National Institute of Health Stroke Scale (247).

Aunque no se ha encontrado relación entre el resultado funcional y la edad del paciente al alta hospitalaria se ha publicado que la edad

superior a 60 años ⁽²⁴⁸⁾ era un predictor de mal grado clínico.

Otros factores que se han relacionado con malos resultados funcionales tras una hemorragia subaracnoidea han sido las variaciones en los niveles plasmáticos de sodio y glucosa, así como los niveles precoces de lactato ^(249,250,251).

Por tanto, no se debería demorar la colocación del drenaje ventricular externo en los pacientes que presentan hidrocefalea, ni tampoco se debería retrasar el tratamiento definitivo precoz del aneurisma causante del sangrado, principalmente de forma endovascular. Tampoco, se deberían olvidar los métodos de screening para la detección precoz de los pacientes en riesgo de desarrollo de vasoespasma y posterior deterioro neurológico isquémico tardío, todo ello con la intención de evitar las secuelas de esta devastadora enfermedad y disminuir el importante gasto emocional del paciente y la familia, como el económico para la sociedad.

Cuando se analizan estadísticamente, los resultados funcionales a los 10 años de evolución del sangrado inicial, se concluye que existe una relación entre el mal resultado funcional y el aumento de la edad, no teniendo relación con la enfermedad aguda. Durante estos diez años fallecen catorce pacientes, dos de ellos por consecuencia de la hemorragia subaracnoidea inicial y el resto de pacientes por ancianidad, accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos, insuficiencia cardíaca, isquemia intestinal, tromboembolismo pulmonar, traumatismo craneoencefálico severo y lesión ocupante de espacio cerebral. Mantenemos un buen resultado funcional de nuestros pacientes. No se pudo concretar ninguna otra relación con el mal resultado funcional.

La relación que se ha objetivado con la edad y el resultado funcional también se ha encontrado en otros estudios donde se observó que el número de pacientes con vida independiente disminuyó al 50% a los 28 meses del sangrado ⁽²⁴³⁾.

El estudio no ha sido capaz de relacionar, a los 10 años de evolución, el resultado funcional con la presencia de vasoespasmo, aunque la revisión de estudios y ensayos publicados si ha la mostrado y han concluido que el tratamiento endovascular puede mejorar el resultado de pacientes con vasoespasmo severo/ refractario ⁽²⁵²⁾. El estudio tampoco ha relacionado el resultado funcional a los diez años y la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, pero en otra revisión publicada recientemente se ha podido comprobar que los pacientes ingresados en unidades de Medicina Intensiva (Neurocríticos) tenían una tasa de mortalidad más elevada en relación a la mayor severidad clínica presentada por el paciente ⁽²⁵³⁾. Quizás el estudio no ha podido encontrar una relación con la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos porque los pacientes incluidos en el estudio partían de un buen nivel neurológico.

Durante estos diez años de seguimiento se ha podido comprobar que ciertos pacientes dados de alta con una exploración clínica alterada pueden mostrar una mejoría relevante de su estado neurológico durante el seguimiento de los mismos, integrándose en la vida normal, probablemente relacionado con el trabajo realizado por el Servicio de NeuroRehabilitación y el de los fisioterapeutas. Esta afirmación ha sido descrita en la literatura publicada. Por tanto, la movilización precoz de estos pacientes, especialmente los de mal grado clínico, la rehabilitación neurocognitiva y motora realizada por los fisioterapeutas probablemente incremente la oportunidad de un buen resultado

funcional ⁽²⁵⁴⁾. Como se ha objetivado en un estudio danés, los pacientes con hemorragia subaracnoidea hacían más progreso durante la neurorehabilitación y eran capaces de recuperarse a un nivel moderado de independencia funcional, como comer, vestirse, ducharse/ bañarse, subir escaleras de manera autosuficiente, así como mejoría clara en la comprensión y expresión ⁽²⁵⁵⁾. Otro estudio reciente también ha observado que los pacientes con una hemorragia subaracnoidea sufrían deterioro de su calidad de vida pero que después de realizar rehabilitación, las discapacidades se podían mejorar en el seguimiento a corto y largo plazo ⁽²⁵⁶⁾.

En los supervivientes se debería tener en cuenta que la calidad de vida a largo plazo puede ser relativamente buena, aunque los problemas emocionales pueden encontrarse infraestimados y ser una carga continua ⁽²⁵⁷⁾. No sólo se han observado problemas emocionales, sino que estos pacientes han presentado menores puntuaciones en los tests de puntuación de memoria, velocidad de procesamiento y atención. En las funciones prefrontales de orden superior (test de valoración EF- funcionamiento ejecutivo y reconocimiento de la emoción), también se han objetivado resultados claramente alterados. Teniendo en cuenta la importancia de estas funciones prefrontales de orden superior para el funcionamiento de la vida diaria, las pruebas que miden el reconocimiento de la emoción y EF deberían ser parte de la evaluación neuropsicológica después de sufrir una hemorragia subaracnoidea ^(258,259). Cuando se valoran los síntomas de ansiedad y depresión estarían presentes en casi la mitad de los pacientes que sobreviven a una hemorragia subaracnoidea y permanecerían durante los primeros 2-5 años. En un estudio publicado este año, ha objetivado que el enfrentamiento pasivo a los 3 meses después del episodio de sangrado fue un predictor más consistente de síntomas de ansiedad y depresión a largo plazo ⁽²⁶⁰⁾.

Dado que las discapacidades que produce la hemorragia subaracnoidea tienen un coste elevado para la sociedad se han intentado realizar scores, como el FRESH (Functional Recovery Expected After Subarachnoid Hemorrhage: Recuperación funcional esperada después de la hemorragia subaracnoidea) con la intención de pronosticar los resultados funcionales, cognitivos y de calidad de vida a largo plazo usando datos de hasta las 48h después del ingreso tras una hemorragia subaracnoidea, mediante una herramienta multidimensional ⁽²⁶¹⁾.

Los resultados funcionales obtenidos a los diez años de evolución de la hemorragia subaracnoidea están relacionados con la edad de los pacientes, haciendo que la edad elevada y las comorbilidades del paciente estén más implicados en el resultado funcional que la enfermedad aguda. Esto haría concluir que realizar estudios para valorar la influencia del evento agudo en la mortalidad a largo plazo no sería rentable.

3. DATOS SONOGRÁFICOS.

La tasa de HSA aneurismática que hemos recogido en el estudio es similar a la descrita en otras series europeas, las cuales oscilan entre el 75-80% (262).

Como objetivo secundario del estudio se quiere demostrar la utilidad predictiva de la sonografía Doppler para el desarrollo de vasoespasmio sintomático en pacientes con hemorragia subaracnoidea y buen grado neurológico al ingreso, durante las primeras 72h de evolución del sangrado. Se pretende establecer que pacientes con bajo grado de afectación clínica establecida mediante la escala de Hunt-Hess, que son ingresados en el área de urgencias, deberían recibir un seguimiento más exhaustivo durante su evolución, como ocurre en los pacientes que presentan un mal grado clínico, estratificado con los grados 4-5 de la escala de Hunt-Hess.

Al valorar los datos obtenidos de nuestros pacientes con vasoespasmio sintomático todos ellos superaron la velocidad máxima de 120 cm/seg en la arteria cerebral media, independientemente de la edad de los pacientes, como en otros estudios valorados de similares características (214,215). Aunque uno de los pacientes mostró vasoespasmio con menor velocidad media debido a la presencia de hidrocefalea que amortiguó los valores de la velocidad media. Teniendo en cuenta estos resultados no es necesario utilizar otros puntos de corte más bajos, como la velocidad media normal para su edad más dos desviaciones standard, que hacen complicados los cálculos sin presentar ventajas (263,264).

Al analizar los resultados, se confirma la utilidad del incremento en los valores de la velocidad media a nivel de la arteria cerebral media de forma significativa como predictor del deterioro isquémico tardío, es

decir, un aumento de la velocidad media de 21 cm/ seg al día durante los tres primeros días de evolución del sangrado subaracnoideo (265). También, se confirma la necesidad del uso del índice de Lindegaard para discernir de forma correcta los distintos patrones sonográficos (266).

En la revisión de la literatura, hay autores que describen la existencia de un bajo valor predictivo de la sonografía Doppler por varios motivos. Entre estos motivos, en el período de desarrollo del vasoespasmó, es decir, las primeras 72 horas de la hemorragia, los valores de las velocidades medias en la arteria cerebral media y cerebral anterior se muestran, habitualmente, dentro de los límites de la normalidad. Por esta razón, considerar las cifras absolutas de la velocidad media en la arteria cerebral media durante esta fase precoz del sangrado no presentaría valor (263,267,268). En el estudio de Carrera et al, previamente mencionado, se describe que los incrementos de las velocidades después del episodio de hemorragia subaracnoidea implican sólo un riesgo moderado de desarrollar deterioro neurológico isquémico tardío (210).

En sentido opuesto, algunos investigadores consideran que aunque no exista una estrecha correlación entre las cifras elevadas de velocidad media en la arteria cerebral media y la aparición de posterior deterioro neurológico tardío, el incremento/ día de la velocidad de flujo debería tenerse en cuenta (268,269). Un aumento de la velocidad del flujo en 50 cm/ seg en 24h, tendría un valor predictivo para la aparición posterior de manifestaciones clínicas de vasoespasmó sintomático (214,215,268,270,271). Un reciente estudio retrospectivo, que comparaba los valores absolutos y relativos de la velocidad de la arteria cerebral media mostró que el incremento de más de 50 cm/ seg dos días consecutivos, aunque concluyó que los valores de máxima velocidad de flujo e índice

de Lindegaard de la arteria cerebral media debían seguir siendo el estándar para la detección del vasoespasmó de manera no invasiva (272). Los resultados de incremento de velocidad estarían en la línea de los resultados obtenidos en nuestro estudio. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que en la mayoría de estos estudios revisados, los pacientes incluidos muestran buen y mal grado clínico y hace que el aumento detectado en la velocidad media, anterior a la presencia de vasoespasmó sintomático, no sea comparable, ya que este estudio se ha centrado en aquellos pacientes con buen nivel neurológico, escala de Hunt-Hess grados I-III. Así mismo, el aumento de velocidad se ha evaluado a las 24 horas previas al desarrollo del vasoespasmó sintomático, y no durante los primeros días de evolución. La mayoría de ellos, recogen las velocidades de la circulación anterior, sin distinguir entre arteria cerebral media y anterior, lo cual puede generar alteración en los valores medios, al mezclarse vasos con velocidades diferentes y otros artículos no tienen en cuenta la presencia de malformación arteriovenosa cerebral que alteraría los flujos y los registros sonográficos.

En la evolución natural del episodio de sangrado subaracnoideo, durante el período de desarrollo de vasoespasmó (entre 4º al 14º día) muchos pacientes que muestran deterioro isquémico tardío tienen velocidades medias con cifras dentro de los rangos de la normalidad en la insonación de la arteria cerebral media (definidos como falsos negativos) y en cambio otros pacientes que presentan valores por encima de 120 cm/seg no desarrollan nunca deterioro neurológico isquémico tardío (definidos como falsos positivos), motivo por el que la sonografía presenta un valor predictivo positivo moderado (207,263,268, 273). Para explicar, en los pacientes definidos como falsos positivos, esta ausencia de correlación entre el aumento de velocidad media en arteria cerebral media y la ausencia de desarrollo de deterioro neurológico

tardío se comenta la existencia de una mayor colateralización del territorio vascular cerebral y esto evitaría la presencia de isquemia por el aporte sanguíneo a través de vasos no espasmodizados. Otros factores a tener en cuenta, podrían ser la presencia de actividad epileptiforme, entre otros. En los pacientes falsos negativos, donde el desarrollo de deterioro neurológico isquémico tardío con velocidades medias normales dependería del estrechamiento de la vasculatura distal (no insonables), es decir, de las arteriolas. Además, en pacientes neurológicamente afectados, la hipertensión endocraneal amortiguaría los valores de las velocidad, provocando una falsa normalización de los valores de la velocidad media ⁽⁹²⁾.

En concordancia con las guías de la AAN publicadas ⁽²¹¹⁾, los pacientes del estudio con velocidades superiores a 120 cm/ seg presentaban una alta probabilidad de desarrollo de vasoespaso sintomático. Pero la fiabilidad diagnóstica de la sonografía Doppler para la detección de vasoespaso haciendo uso únicamente de las velocidades medias en la arteria cerebral media es baja ^(274,275). Si nos guiásemos solamente por este valor se generarían falsos positivos debidos a la inclusión de fenómenos de hiperemia. El uso de la definición completa de vasoespaso sonográfico, definida por la existencia de un índice de Lindegaard mayor de 3 asociado a la presencia de velocidades medias elevadas en la arteria cerebral media, permite alcanzar una alta especificidad (94-100%) para la detección de vasoespaso en dicha arteria ^(210,214,215).

Por tanto, en el estudio realizado la velocidad media máxima mayor de 120 cm/ seg en la arteria cerebral media más un índice de Lindegaard mayor de 3, permitió seleccionar, aquellos pacientes que presentaron posteriormente deterioro neurológico isquémico secundario al vasoespaso.

Según estos resultados, el estudio Doppler transcraneal permitiría discriminar, durante la asistencia en las áreas de observación o áreas de críticos en el Servicio de Urgencias, que pacientes con hemorragia subaracnoidea sin deterioro neurológico presentan riesgo de desarrollar vasoespasmo sintomático, permitiendo clasificar a estos pacientes en un grupo de riesgo elevado y otro grupo de bajo riesgo.

En el grupo de riesgo elevado se incluirían aquellos pacientes con un aumento de la velocidad media en arteria cerebral media mayor 21 cm/seg/ día durante las primeras 72h postsangrado y pacientes con una velocidad media en arteria cerebral media e índice de Lindegaard mayor de 3 a partir del cuarto día.

El grupo de bajo riesgo estaría compuesto por aquellos pacientes sin incremento sustancial de las velocidades medias/ 24h en la arteria cerebral media durante los 3 primeros días tras la hemorragia subaracnoidea o con velocidades medias normales a partir del cuarto día.

Por tanto, durante las primeras 72h de evolución, el paciente ingresado en áreas de observación o de críticos, debería ser sometido a dos estudios Doppler transcraneal. El grupo de pacientes catalogado de alto riesgo, una vez identificado, debería ser valorado para priorizar la realización de arteriografía urgente diagnóstica-terapéutica e ingresar en UCI o en Unidades de Cuidados Intermedios, para someterse a vigilancia exhaustiva e instaurar un tratamiento profiláctico de la isquemia cerebral secundario al vasoespasmo ⁽⁹⁴⁾. Posiblemente, esta estrategia reducirá la tasa de deterioro neurológico isquémico tardío y las secuelas derivadas de esta complicación. El grupo de bajo riesgo podría ingresar en planta de hospitalización convencional.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones.

En primer lugar, la valoración del resultado funcional de los pacientes se basa en la escala GOS, mientras que los estudios publicados se basan en la gradación de la escala Rankin modificada o el índice de Barthel⁽⁴²⁾ no pudiendo comparar los resultados de forma fiable por no utilizar las mismas escalas.

En segundo lugar, los pacientes clasificados como buen resultado funcional comúnmente presentan déficits de memoria, de función ejecutiva y del lenguaje. Sin embargo, las escalas de resultados funcionales aplicadas en los estudios, tanto en este estudio como los publicados en la literatura podrían no ser lo suficiente sensibles para detectar estos déficits sutiles que podrían afectar a las actividades diarias del paciente. A las escalas de gravedad clínica como a las escalas de resultado funcional de los pacientes, se deberían asociar los tests de valoración neuropsicológicos para, en caso, de encontrarse alterados contar con la ayuda de psiquiatras/ psicólogos para ayudar a la adecuada y correcta integración en la vida normal de este tipo de pacientes y disminuir, en la medida de lo posible, su alto grado de ansiedad y/ o depresión provocadas por la enfermedad. En el estudio tampoco se ha valorado de forma objetiva el trabajo realizado por el Servicio de Rehabilitación y fisioterapeutas tanto durante el ingreso hospitalario como durante el seguimiento de los pacientes, el trabajo de estos profesionales probablemente favoreciese la mejoría de los déficits físicos de los pacientes. Como objetivos de próximos estudios podrían ser la valoración de las alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con hemorragia subaracnoidea y la relación del resultado funcional y la realización de adecuados protocolos de rehabilitación, a

corto y largo plazo de la enfermedad aguda.

En tercer lugar, la situación clínica de los pacientes, con un buen nivel de conciencia, explicaría la presencia de unas velocidades medias en arteria cerebral media superiores, a las observadas en los pacientes neurológicamente afectados, sedados y conectados a ventilación mecánica (210,268,276). Pero esta situación no ha influido al punto de corte de alta velocidad establecido en 120 cm/ seg para el diagnóstico de vasoespasmo.

Como cuarto punto, existen otras técnicas de reciente aparición como el dúplex transcraneal codificado en color, que permite la visualización en color de los vasos arteriales, localizando el estrechamiento arterial (277,278). En un estudio se observó que la técnica color mostraba una sensibilidad mejor que la sonografía Doppler para diagnosticar el vasoespasmo severo de la arteria cerebral media (279). Otra técnica no invasiva a tener en cuenta, en caso de pacientes sedados o con mal grado clínico es la monitorización continua de la oximetría cerebral (StO₂-Near-Infrared Spectroscopy). En revisiones sobre el tema de screening del vasoespasmo cerebral, se aboga por la combinación de varios métodos diagnósticos como son el electroencefalograma, sonografía Doppler, exploración clínica y cada vez más con más asiduidad el uso de la tomografía computerizada de perfusión, ya que presenta una alta sensibilidad y aceptable especificidad para identificar aquellos pacientes que son subsidiarios de desarrollar efectos adversos relacionados con el vasoespasmo. Se ha sugerido que podría realizarse cada 3 días, sobre todo, en los pacientes donde no existe la posibilidad de valoración neurológica (221,280). En el centro donde se han incluido los pacientes, la técnica usada para el screening, diagnóstico y seguimiento del vasoespasmo es el Doppler transcraneal, la cual requiere de un entrenamiento apropiado tanto para la obtención del registro, como para

la interpretación del mismo. A pesar de que el dúplex color pudiera resultar más sencilla, en relación a la localización e identificación de las arterias del polígono de Willis, el personal médico del centro se encuentra cualificado, para la realización de la técnica como para la interpretación de los resultados de forma correcta, lo cual puede no ser extrapolable a otros centros que no dispongan del personal específicamente entrenado ⁽¹¹²⁾.

Otro punto a tener en cuenta, es que se han recogido los datos sonográficos tan sólo de la arteria cerebral media por su mayor accesibilidad. El resto del territorio del polígono de Willis, aunque fuera insonado para seguimiento del paciente, no se registraron los datos obtenidos. Los datos sonográficos de aumento de la velocidad media de la arteria cerebral media se obtuvieron solo de los pacientes que llegaron al hospital antes del 3º día de evolución del sangrado y que se les pudiera practicar dos registros de sonografía Doppler. Los datos sonográficos recogidos y analizados pertenecen a un único centro, por lo que sería preciso un estudio ampliado a otros hospitales, para poder validar los hallazgos obtenidos.

Por último, se ha clasificado un alto volumen de pacientes con el grado IV en la escala de Fisher⁽²⁸³⁾, probablemente debido al seguimiento estricto de los protocolos de gradación tomográfica. Ante la presencia de sangre (independientemente de la cantidad) dentro del sistema ventricular, nuestro estudio, asigna el máximo grado de la escala de Fisher, a pesar de que la sangre objetivada en el espacio subaracnoideo fuera escasa. Probablemente la aplicación de la Escala de Fisher Modificada ⁽²⁸¹⁾ hubiera permitido una gradación de forma más específica de las lesiones tomográficas de nuestra muestra.

5. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Como primer punto se puede comentar que el estudio es uno de los de mayor número de pacientes incluidos en comparación con los estudios referidos en la bibliografía. Se debe mencionar, que todos los pacientes presentan una homogeneidad clínica y con buena situación clínica neurológica tras el sangrado, o tras evacuar líquido cefalorraquídeo mediante inserción de un drenaje ventricular externo en aquellos pacientes con hidrocefalea sintomática secundaria a la lesión inicial.

Un segundo aspecto a destacar es el seguimiento tan prolongado realizado a los pacientes, de diez años de evolución, superando en gran medida el tiempo de seguimiento de los estudios publicados en la literatura. La recogida de los datos de valoración funcional a los diez años ha sido un trabajo laborioso realizado por contacto telefónico del paciente o del cuidador principal completándolo con los datos aportados en las revisiones realizadas en las consultas de los Servicios de Neurocirugía y NeuroRehabilitación, como por parte del Médico de Atención Primaria.

Otro punto es el seguimiento exhaustivo llevado a cabo en los pacientes durante el tiempo de ingreso hospitalario, lo cual nos ha permitido la detección precoz de deterioro neurológico isquémico tardío a pesar de presentarse de forma diferida en su evolución. La recogida de datos se ha sido simplificado para evitar los fallos en la recogida de datos del formulario. Esto consigue reducir al mínimo la pérdida de pacientes.

Por último, en el estudio se han tenido en cuenta factores extracraneales que pueden influir en el aumento del flujo de la velocidad media como son la presencia de hipertermia, anemia, hipocapnia e hipertensión

arterial, así como factores intracraneales que contribuyen a disminuir el flujo como son la hipertensión intracraneal y la presencia de hidrocefalea ⁽²⁸²⁾, para evitar la interpretación errónea de los datos sonográficos.



CONCLUSIONES

1.- El resultado funcional inicial se encuentra asociado a cuatro factores en el análisis multivariante: nivel neurológico al ingreso, nuevo sangrado intracraneal, necesidad de inserción de drenaje ventricular externo por hidrocefalia y desarrollo de vasoespasma.

2.- El resultado funcional a largo plazo del paciente sólo se encuentra relacionado con la edad, a edad más elevada peor resultado funcional. Se concluye que realizar estudios para valorar la influencia del evento agudo en la mortalidad a largo plazo no sería relevante.

3.- El DTC es capaz de detectar, en los pacientes con buen nivel neurológico, el riesgo de desarrollo de vasoespasma sintomático al observar un aumento de la velocidad media de 21 cm/ seg al día en los tres primeros días de evolución.

4.- El DTC permite diagnosticar el cuadro de vasoespasma cerebral (elevación de la velocidad media de la arteria cerebral media por encima de los 120 cm/ seg asociado a un IL > de 3) y valorar la idoneidad del tratamiento endovascular, según la severidad del vasoespasma y la ausencia de control de los síntomas mediante tratamiento médico.



BIBLIOGRAFÍA

1. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid hemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124:249-78.
2. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Changes in functional outcome and quality of life in patients and caregivers after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2001;95:957-963.
3. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31:1054-1061.
4. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000;31:1843-1850.
5. Inagawa T, Shibukawa M, Inokuchi F, Tokuda Y, Okada Y, Okada K. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, part II: management and surgical outcome. *J Neurosurg*. 2000;93:967-975.
6. Inagawa T, Takechi A, Yahara K, Saito J, Moritake K, Kobayashi S, Fujii Y, Sugimura C. Primary intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan, part I: incidence and seasonal and diurnal variations. *J Neurosurg*. 2000;93:958-966.
7. Muñoz Sánchez MA, García Alfaro C, Muñoz López A, Guerrero López F, Jiménez Moragas JM, Murillo Cabezas F, Martínez Escobar S, Navarrete Navarro P, de la Torre Prados MV, Cayuela Domínguez A. Proyecto EHSA: Estudio de la hemorragia subaracnoidea espontánea en Andalucía. Incidencia y resultados. *Rev Neurol*. 2003;36:301-306.
8. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*. 2004;35:2059-2063.
9. Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, Ohno Y. Menstrual and reproductive factors for subarachnoid hemorrhage risk in women: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke*. 2001;32:2841-2844.
10. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Donehoo RS, Giles WH, Kittner SJ, Marks JS. Racial/ ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am J Epidemiol*. 2001;154:1057-1063.

11. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;49:607-12.
12. Kubota M, Yamaura A, Ono J. Prevalence of risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a Japanese multicentre case-control study for stroke. *Br J Neurosurg*. 2001;15:474-478.
13. van der Schaefer IC, Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Study design and outcome measures in studies on aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2002;33:2043-2046.
14. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*. 2000;46:1063-1067.
15. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:1826-1832.
16. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke*. 2000;31:392-397.
17. Ellamushi HE, Grieve JP, Pager HR, Kitchen ND. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2001;94:728-732.
18. Inagawa T. Seasonal variation in the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in hospital-and community-based studies. *J Neurosurg*. 2002;96:497-509.
19. Kato T, Hattori H, Yorifuji T, Tashiro Y, Nakahata T. Intracranial aneurysms in Ehlers-Danlos syndrome type IV in early childhood. *Pediatr Neurol*. 2001; 25:336-339.
20. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Familial intracranial aneurysms. *Stroke*. 2004;35:e59-60.
21. Wills S, Ronkainen A, van der Voet M, Kuivaniemi H, Helin K, Leinonen E, Frosen J, Niemela M, Jaaskelainen J, Hernesniemi J, Tromp G. Familial intracranial aneurysms: an analysis of 346 multiplex Finnish families. *Stroke*. 2003;34:1370-1374.
22. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Hori T, Takakura K. Clinical features of intracranial aneurysms in siblings. *Neurosurgery*. 2000;46:1301-1305; discussion 1305-1306.

23. Kissela BM, Sauerbeck L, Woo D, Khoury J, Carrozzella J, Pancioli A, Jauch E, Moomaw CJ, Shukla R, Gebel J, Fontaine R, Broderick J. Subarachnoid hemorrhage: a preventable disease with heritable component. *Stroke*. 2002;33:1321-1326.
24. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldman E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI, for the Hemorrhagic Stroke Project Investigators. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2003;34:1375-1381.
25. Cross DT 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, Dacey RG Jr. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg*. 2003;99:810-817.
26. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of Unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123(pt 2):205-221.
27. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke*. 2000;31:111-117.
28. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2003;34:2200-2207.
29. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*. 2000;48:11-19.
30. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28:381-398.
31. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. Experimental subarachnoid hemorrhage: cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in the rat. *Neurosurgery*. 2004;54:426-436.
32. Sehba FA, Schwartz AY, Chereshnev I, Bederson JB. Acute decrease in cerebral nitric oxide levels after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20:604-611.
33. Sehba FA, Mostafa G, Friederich V Jr, Bederson JS. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102:1094-1100.

34. Sehba FA, Mostafa G, Knopman J, Friederich V Jr, Bederson JB. Acute alterations in microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004; 101:633-640.
35. Cavanagh SJ, Gordon VL. Grading scales used in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a critical review. *J Neurosci Nurs .* 2002;34 (6):288–95.
36. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771-778.
37. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001;32:1176-1180.
38. Laidlaw JD, Siu KH. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome after treatment with urgent surgery. *Neurosurgery.* 2003;53:1275-1280.
39. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery.* 2004;54:566-575.
40. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2:110-118.
41. Jennett B and Bond M. Assessment of outcome after severe severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1975;Mar 1;(305):480-4.
42. Mahony FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md Med J* 1965;14:61-65.
43. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. Initial misdiagnosis and Outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2004;291:866-869.
44. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2003;21:73-87.
45. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;2:99-109.
46. UK National External Quality Assessment Scheme for Immunochemistry Working Group. National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Biochem.*

2003;40(pt 5):481-488.

47. Velthuis BK, RinkelGJ, Ramos LM, Witkamp TD, Berkelbach van der Sprenkel JW, Vandertop WP, van Leeuwen MS. Subarachnoid hemorrhage: aneurysm detection and preoperative evaluation with CT angiography. *Radiology*. 1998;208:423-430.
48. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:1011-1015.
49. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005;2:110-118.
50. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery* 1997;41:140-147.
51. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92:111-117.
52. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1996;84:35-42.
53. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy:report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1981;9:506-513.
54. Tsementzis SA, Hitchcock ER, Meyer CH. Benefits and risks of antifibrinolytic therapy in the management of ruptured intracranial aneurysms: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;102:1-10.
55. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991;75:8-14.
56. Bilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke*. 1999;30:470-476.

- 57.** Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon Wm, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC, for the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-110.
- 58.** CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke*. 2006;37:1437-1442.
- 59.** Bavinzski G, Killer M, Gruber A, Reinprecht A, Gross CE, Richling B. Treatment of basilar artery bifurcation aneurysms by using Guglielmi detachable coils: a 6-year experience. *J Neurosurg*. 1999;90:843-852.
- 60.** Lempert TE, Malek AM, Halbach VV, Phatourus CC, Meyers PM, Dowd CF, Higashida RT. Endovascular treatment of ruptured posterior circulation cerebral aneurysms: clinical and angiographic outcomes. *Stroke*. 2000;31:100-110.
- 61.** Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003;98:959-966.
- 62.** Farb RI, Nag S, Scout JN, Willinsky RA, Marotta TR, Montanera WJ, Tomlinson G, Terbrugge KG. Surveillance of intracranial aneurysms treated with detachable coils: a comparison of MRA techniques. *Neuroradiology*. 2005;47:507-515.
- 63.** Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Vinuela F. Natural history of the neck remnant of a cerebral Aneurysm treated with Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg*. 2000;93:561-568.
- 64.** Raftopoulos C, Mathurin P, Boscherini D, Billa RF, Van Boven M, Hantson P. Prospective analysis of aneurysm treatment in a series of 103 consecutive patients when endovascular embolization is considered the first option. *J Neurosurg*. 2000;93:175-182.
- 65.** Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of Unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;82:41-46.

- 66.** Turjman F, Massoud TF, Sayre J, Vinuela F. Predictors of aneurismal occlusion in the period immediately after endovascular treatment with detachable coils: a multivariate analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19:1645-1651.
- 67.** Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysm for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery.* 1998;43: 1281-1295.
- 68.** Singh V, Gress DR, Higashida RT, Dowd CF, Halbach VV, Johnston SC. The learning curve for coil embolization of Unruptured intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:768-771.
- 69.** Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke.* 2003;34:1398-1403.
- 70.** Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connelly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62:410-416.
- 71.** Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P, for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809-817.
- 72.** Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R, for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1267-1274.
- 73.** Abruzzo T, Joseph GJ, Owens DS, Dawson RC 3rd, Reid J, Barrow DL. Prevention of complications resulting from endovascular carotid sacrifice: a

- retrospective assessment. *Neurosurgery*. 2000;46:910-916.
- 74.** Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ et al. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;97:1036.
- 75.** Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol* 1987;27:47.
- 76.** Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:1711.
- 77.** Klopfenstein JD, Spetzler RF, Kim LJ, et al. Comparison of routine and selective use of intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective assessment. *J Neurosurg* 2004;100:230.
- 78.** Fridriksson S, Säveland H, Jakobsson KE, et al. Intraoperative complications in aneurysm surgery: a prospective national study. *J Neurosurg* 2002;96:515.
- 79.** Hitchcock ER, Tsementzis SA, Dow AA. Short- and long-term prognosis of patients with subarachnoid hemorrhage in relation to intra-operative period of hypotension. *Acta Neurochir (Wien)*.1984;70:235-242.
- 80.** Solomon RA, Smith CR, Raps EC, Young WL, Stone JG, Fink ME. Deep hypothermic circulatory arrest for the management of complex anterior and posterior circulation aneurysm. *Neurosurgery*.1991;29:732-737.
- 81.** Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983;14:599-608.
- 82.** Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King Country, Washington. *Neurology* 1993;43:712-718.
- 83.** Airton Leonardo de Oliveira Manoel, Alberto Goffi, Tom R. Marotta, Tom A. Schweizer, Simon Abrahamson and R. Loch Macdonald. Review: The critical care management of poorgrade subarachnoid haemorrhage. de Oliveira Manoel et al. *Critical Care* (2016) 20:21. DOI 10.1186/s13054-016-1193-9.
- 84.** Dorsch N. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2002;8:128-133.

- 85.** van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, Boogaarts HD, Steiger HJ, Petridis AK, Kamp MA. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2017 Feb 18. doi: 10.1007/s10143-017-0827-y.
- 86.** Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdevicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010;41:2391–5.
- 87.** Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1341-1353.
- 88.** Pluta R. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther.* 2005;105:23-26.
- 89.** Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28(4):399-414.
- 90.** Sehba F, Bederson J. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28:381-398.
- 91.** Vikman P, Beg S, Khurana T et al. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Neurosurg.* 2006;105:438-444.
- 92.** Charles L. Francoeur and Stephan A. Mayer. Review. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Critical Care* (2016) 20:277. DOI 10.1186/s13054-016-1447-6.
- 93.** Humphrey JD, Baek S, Niklason LE. Biochemomechanics of cerebral vasospasm and its resolution: I. A new hipótesis and theoretical framework. *Ann Biomed Eng* 2007;35:1485-97.
- 94.** Christopher D. Baggott, MD, Berveley Agarrad-Kienitz, MD. Cerebral vasoospasm. *Neurosurg Clin N Am* 25 (2014)497-528. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2014.04.008>.
- 95.** Dietrich H, Dacey R. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2000;46:517-530.
- 96.** Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15(1):24-34.
- 97.** Wellman T, Jenkins J, Penar P, et al. Nitric oxide and reactive oxygen

species exert opposing effects on the stability of hypoxia-inducible factor -1 alpha (HIF-1alpha) in explants of human pial arteries. *FASEB J.* 2004;18:379-381.

98. Ishiguro M, Wellman TL, Honda A, et al. Emergence of a R-type Ca²⁺ channel (Ca_v2.3) contributes to cerebral artery constriction after subarachnoid hemorrhage. *Circ Res.* 2005;96(4):419-426.

99. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke.* 2000;31:2971-2975.

100. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(5):256-263.

101. Laura Llull, Steffen Thiel, Sergio Amaro, Álvaro Cervera, Anna M. Planas, Ángel Chamorro. Ficolin-1 levels in patients developing vasospasm and cerebral ischemia after spontaneous subarachnoid hemorrhage. DOI 10.1007/s12035-016-0180-0.

102. Khurana VG, Fox DJ, Meissner I, et al. Update on evidence for a genetic predisposition to cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus* 2006;21:E3.

103. Ko UN, Rajendran P, Kim H, et al. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (-786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39:1103-8.

104. Starke RM, Kim GH, Komotar RJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single-nucleotide polymorphism predicts cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:1204-11.

105. McGirt MJ, Lynch J, Parra A, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2002;33:2950-2956..

106. Lynch J, Wang H, McGirt M, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke.* 2005;36:2024-2026.

107. Tseng M-Y, Czosnyka M, Richards H, et al. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a phase II randomized

placebo-controlled trial. *Stroke*. 2005;36:1627-1632.

108. Muehlschlegel S, Rordorf G, Bodock M; et al. Dantrolene mediates vasorelaxation in cerebral vasoconstriction: a case series. *Neurocrit Care* 2009;10:116-21.

109. Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use in an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:2338-2358.

110. Bonilla L, Marques EL, Carelli EF, Fernandes YB, Cardoso AC, Maldaum MV, Borges G. Risk factors and Outcome in 100 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:676-680.

111. Doerksen K, Naimark BJ, Tate RB. Comparison of a standard neurological tool with a stroke scale for detecting symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosci Nurs*. 2002;34:320-325.

112. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. for the Therapeutics and Thecnology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Thecnology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62:1468-81.

113. Smith TP, Enterline DS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm. *J Vasc Inter. Radiol*. 2000;11:547-559.

114. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysm subarchnoid hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*.2001;94(5):740-749..

115. Gomez H, Torres A, Polanco P, et al. Use of noninvasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med* 2008;34:1600–7.

116. Poon WS, Wong GK, Ng SC. The quantitative timeresolved near infrared spectroscopy (TR-NIRs) for bedside cerebrohemodynamic monitoring after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: can we predict delayed neurological deficits? *World Neurosurg* 2010;73:465–6.

117. Yokose N, Sakatani K, Murata Y, et al. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid

hemorrhage by quantitative time-resolved nearinfrared spectroscopy. *World Neurosurg* 2010;73: 508–13.

118. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31:383-91.

119. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, 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 Heart Association. *Stroke* 2009;40:994-1025.

120. Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL. Evidence-based cerebral vasospasm management. *Neurosurg Focus* 2006;21:E8.

121. Rommer B, Reinstrup P. Triple H therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A review. *Acta Neurochir Suppl.* 2001;77:237-241.

122. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet Neurol.* 2003;2:614-621.

123. Treggiari MM, Walter B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;98:978-984.

124. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery.* 2001;48:249-262.

125. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD000277.

126. van den Bergh WM, Algra a; van Kooten F, Sirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2005;36:1011-1015.

127. Prevedello DM, Cordeiro JG, de Moraes AL, Saucedo NS Jr, Chen IB, Araújo JC. Magnesium sulfate: role as possible attenuating factor in vasospasm morbidity. *Surg Neurol.* 2006;65(Suppl 1):S1-S20.

128. Mocco J, Mack WJ, Kim GH, Dossier AP, Laufer I, Kreiter KT, et al. Rise in serum soluble intracellular adhesion molecule-1 levels with

vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;97:537-541.

129. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.* 2002;88:227-249.

130. Pradilla G, Wang PP, Legnani FG, Ogata L, Dietsch GN, Tamargo RJ. Prevention of vasospasm by anti-CD11/ CD18 monoclonal antibody therapy following subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Neurosurg.* 2004;101:88-92.

131. Dietrich HH, Dacey RG Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2000;46:517-530.

132. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raebé A, Thome C, Ringel F, 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.* 2005;103:9-17.

133. Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, et al. Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke* 1998;29:1924–9. 177.

134. Zuccarello M, Lewis AI, Rapoport RM. Endothelin ETA and ETB receptors in subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Eur J Pharmacol* 1994;259:R1–2.

135. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, et al. Efficacy and safety of the endothelin receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. *J Neurosurg* 2000;93: 992–7.

136. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with Cerebral Vasospasm 527 aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke* 2012;43:1463–9.

137. Tseng MY. Summary of evidence on immediate statins therapy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15:298–301.

138. Shen J, Huang KY, Zhu Y, Pan JW, Jiang H, Weng YX, Zhan RY. Effect of statin on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-

- analysis. *J Neurosurg*. 2016 Oct 7:1-11. doi: 10.3171/2016.5.JNS152900.
- 139.** Less KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2006;354:588-600.
- 140.** Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, Shinozaki MH, Tako K, Nagata K, Ueki K. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100:236-243.
- 141.** Terry A, Zipfel G, Milner E, Cross DW, Moran C, Diringier M, et al. Safety and technical efficacy of over-the-wire balloons for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;21:E14.
- 142.** Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipino. *Neurosurg Clin North Am*. 2005;16:501-516.
- 143.** Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al; The Balloon Prophylaxis for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and Outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage. Results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008;39:1759-1765.
- 144.** Elliot JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;88:277-84.
- 145.** Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, et al. Effect of intraarterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 2001;32:498-505.
- 146.** Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM Jr, et al. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surg Neurol* 2002;58:131-8, discusión:138.
- 147.** McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, et al. Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 1995;83:430-4.
- 148.** Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Muizelaar JP. Endovascular

management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006;59 Suppl 3:S139-147.

149. Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, et al. Intrarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:27-38).

150. Barr JD, Mathis JM, Horton JA. Transient severe brain stem depression during intrarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15:719-22

151. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, et al. Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:2518-22.

152. Carhuapoma JR, Qureshi AI, Tamargo RJ, et al. Intra-arterial papaverine-induced seizures: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2001;56:159-63.

153. Tsurushima H, Hyodo A, Yoshii Y. Papaverine and vasospasm. *J Neurosurg* 2000;92:509-511.

154. Platz J, Barath K, S  ller E, et al. Disruption of the blood-brain barrier by intra-arterial administration of papaverine: a technical note. *Neuroradiology* 2008;50:1035-9.

155. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1067-76.

156. Sayama CM, Liu JK, Couldwell WT. Update on endovascular therapies for cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus*. 2006;21:E12.

157. Biondi A, Ricciardi G, Puybasset L. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:1067-1076.

158. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid hemorrhage. *Clin Radiol*. 2005;60:1030-1036.

159. Janardhan V, Biondi A, Riina HA, et al. Vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: diagnosis, prevention, and management.

Neuroimaging Clin N Am 2006; 16:483-96,.viii-ix.

160. Ryu CW, Koh JS, Yu SY, et al. Vasogenic edema of the Basal Ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 2011;49:112-5.

161. Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Takeshita M; Hori T. Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56:895-902.

162. Suzuki M, Doi M, Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A. Intrathecal administration of nicardipine hydrochloride to prevent vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2001;24:180-184.

163. Badjatia N, Topcuoglu MA, Prior JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:819-826.

164. Westhout FD, Nwagwu CI. Intra-arterial verapamil-induced seizures: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2007;67:483-6, discussion:486.

165. Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, et al. Convulsion during intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2010;50:7-11, discussion:11-2.

166. Tanaka K, Minami H, Kota M, Kuwamura K, Kohmura E. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial fasudil hydrochloride. *Neurosurgery*. 2005;56:214-223.

167. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG 3rd, McClelland RL, Nichols DA, Atkinson JL. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002;97:1042-1044.

168. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg*. 2000;92:991-994.

169. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52:763-769.

170. Widenka DC, Wolf S, Schurer L, Plev DV, Lumenta CB. Factors leading

to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Neurochir Pol.* 2000;34(Suppl):56-60.

171. Yoshioka H, Inagawa T, Tokuda Y, Inokuchi F. Chronic hydrocephalus in elderly patients following subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2000;53:119-124.

172. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, Tamargo RJ. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51:1403-1412.

173. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zambranski JM, Spetzler RF. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg.* 2004;100:225-229.

174. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55:1315-1320.

175. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Bashman MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsivant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55:258-265.

176. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL; Kwan AL, Kassell NF, Howng SL. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;99:978-985.

177. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2003;60:208-214.

178. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51:1136-1143.

179. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA, Fitzsimmons BF. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005;36:583-587.

180. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High

incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res.* 2000;22:151-155.

181. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;50:749-755.

182. Suarez JL. Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med.* 2006;34:S232-8.

183. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2001;29:635-40.

184. Cross 3rd DT, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg.* 2003;99:810-7.

185. McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK. Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: a secondary analysis of administrative data. *Stroke.* 2013;44:647-52.

186. Aaslid R, Markwalder T, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774.

187. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, Kristiansson KA, Ryding E, Brandt L. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol.* 2004;62:45-51.

188. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;100:12-24.

189. Moppett IK, Mahajan RP. Transcranial Doppler Ultrasonography in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth.* 2004;93:710-724.

190. Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, Tavor Y, Goldsher D. Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindegaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery. *Stroke.* 2002;33:72-77.

191. McGirt MJ, Blessing RP, Goldstein LB. Transcranial Doppler

monitoring and clinical decision-making after subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2003;12:88-92.

192. Assessment: transcranial Doppler. Report of the American Academy of Neurology, Therapeutics and Thecnology Assessment Subcomitte. *Neurology* 1990 Apr;40(4): 680-681.

193. Mascia L, Fedorko L, terBrugge K, et al. The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2003;29:1088-1094.

194. Lysakowski C, Walder B, Costanza M, Tramer M. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke.* 2001;32:2292-2298.

195. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Oslen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;94:259-270.

196. Goldsher D, Shreiber R, Shik V, Tavor Y, Soustiel JF. Role of multisection CT angiography in the evolution of vertebrobasilar vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:1493-1498.

197. Soustiel JF, Shik V. Posttraumatic basilar artery vasospasm. *Surg Neurol.* 2004;62:201-206; discussion 206.

198. Soustiel JF, Shik V, Feinsod M. Basilar vasospasm following spontaneous and traumatic subarachnoid hemorrhage: clinical implications. *Acta Neurochir (Wien).* 2002;144:137-144.

199. Svirni GE, Lewis DH, Correa R, Britz GW, Douville CM, Newell DW. Basilar artery vasospasm and delayed posterior circulation ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35:1867-1872.

200. Hassler W, Burger R. Arteriovenous malformations. Em *Transcranial Doppler.* Newell DW, Aaslid eds. Raven Press. NY 1992. p:109-121.

201. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001;344:1215-1221.

202. Sección: Disposiciones generales. Actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. Anexo 1. BOE-A-2012-15715. N° 313, 29 noviembre 2012, pág 89.315-89.348.

- 203.** Escudero D, Otero J, Quindós B, Viña L. Doppler transcraneal en el diagnóstico de la muerte encefálica. ¿Es útil o retrasa el diagnóstico? *Med Intensiva* 2015;39:244-50-Vol 39.Núm 4. DOI: 10.1016/j.medin.2014.11.005.
- 204.** Salid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982;57:769-74.
- 205.** Abraira Santos V, Perez de Vargas Luque A. Métodos multivariantes en bioestadística. Ed Centro de Estudios Ramón Areces. Madrid 1996.
- 206.** Calvo M y Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica.* 2202; 76(2): 85-93.
- 207.** Young Lee, Scott L. Zuckerman, and J. Mocco. REVIEW ARTICLE. Current controversies in the prediction, diagnosis, and management of cerebral vasospasm: Where do we stand? *Neurology Research International* Volumen 2013: Article ID 373458, 13 pages.
- 208.** Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo LR, Rodríguez García D. Diagnosis of delayed cerebral ischemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Neurología* 2010 Jun;25(5): 322-30.
- 209.** Andrei V. Alexandrov, MD, Michael A. Sloan, MD, Charles H. Tegeler, MD, Alan Lumsden, MD, Zsolt Garami, MD, Christopher R. Levy, MD, Lawrence K. S. Wong, MD, Colleen Douville, RVT, Manfred Kaps, MD, Georgios Tsivgoulis, Md, Phd; for the American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. VIEWS AND REVIEWS. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging* 2012;22:215-224.
- 210.** Carrera E, Schmidt JM, Oddo M, et al. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;65:316-323.
- 211.** Suárez JL, Quereshi AI, Yahia AB, Parekh PD, Tamargo RJ, Williams MA, 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.
- 212.** Gyanendra Kumar, Reza Bavarsad Shahripour and Mark R Harrigan.

Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, May 2016 (Vol 124). N° 5: 1257-1264.

213. Chad W. Washington, Gregory J. Zipfel, The Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: A review and assessment of the literature. *Neurocrit Care* (2011) 15:312-317.

214. Pierre Bouzat, Jean-Francois Payen, Ilaria A. Crippa and Fabio S. Taccone. Noninvasive vascular methods for detection of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Clinical Neurophysiology*. Vol 33, N° 3, June 2016 (260-267).

215. Amanda K. Raya, MD, Michael N. Diringer, MD. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin* 30 (2014): 719-733.

216. Vora YY, Suárez-Almazor M, Steinke DE, et al. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44:1237-1247.

217. Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, et al. Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography. The challenges of the anterior and posterior cerebral arteries. *J Neuroimaging*. 1996;6:87-93.

218. Langlois O, Rabehenoina C, Proust F, Freger P, Tadie M, Creissard P. Diagnosis of vasospasm: comparison between arteriography and transcranial Doppler. A series of 112 comparative tests. *Neurochirurgie*. 1992;38:138-40.

219. Hiroyuki Toi, Noriko Matsumoto, Kimihiko Yokusuka, Shunji Matsubara, Kazuhiro Hirano and Masaaki Uno. Prediction of cerebral vasospasm using early stage transcranial Doppler. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53, 396-402, 2013.

220. Rajajee V, Fletcher JJ, Pandey AS, et al. Low pulsatility index on transcranial Doppler predicts symptomatic large-vessel vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2012; 70:1195-1206.

221. Heather Kistka, Michael C. Dewan, and J. Mocco. REVIEW ARTICLE. Evidence-based cerebral vasospasm surveillance. *Neurology Research International* Volumen 2013: Article ID 256713, 6 pages.

- 222.** Ryuta Nakae, MD, Hiroyuki Yokota, MD, PhD, Daizo Yoshida, MD, PhD, Akira Teramoto, MD, PhD. Transcranial Doppler ultrasonography for diagnosis of cerebral vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage: mean blood flow velocity ratio of the ipsilateral and contralateral middle cerebral arteries. *Neurosurgery* 69:876-883, 2011.
- 223.** Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28:14-20.
- 224.** Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Haley Jr EC. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Influence of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology.* 1987;37:1586-91.
- 225.** Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:1457.
- 226.** Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: *Stroke* 2007;38:2315-21.
- 227.** Teasdale GM, Pettigrew L. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma.* 1998;15:587-97.
- 228.** Wilson JT, Hareendran A, Grant M, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002;33:2243-6.
- 229.** Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines their use. *Journal of Neurotrauma* 1998;15:73-585.
- 230.** Pettigrew LEL, Wilson JTL, Teasdale GM. Assessing disability after head injury: improved use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurosurg* 1998;89:939-943.
- 231.** Brooks DN, Hosie J, Bond MR, Aughton M. Cognitive sequelae of severe head injury in relation to the Glasgow Outcome Scale. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1986;49:549-553.
- 232.** Adams HP, Jr Kassell NF, Torner JC, et al. Early management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the cooperative aneurysm

study. *J Neurosurg* 1981;54(2):141-145.

233. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, et al. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg* 1996;85(1):39-49.

234. Taylor CJ, Robertson F, Brealey D, et al. Outcome in poor grade subarachnoid hemorrhage patients treated with acute endovascular coiling of aneurysms and aggressive intensive care. *Neurocrit Care* 2011;14(5):341-347.

235. Baker FG II, Amin-Hanjani S, Butler WE, Ogilvy CS, Carter BS. In-hospital mortality and morbidity after surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: the effect of hospital and surgeon volume. *Neurosurgery* 2003;52:995-1009.

236. Hoh BL, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Barker FG 2nd. In-hospital morbidity and mortality after endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996-2000: the effect of hospital and physician volume. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1409-1420.

237. Chua MH, Griessenauer CJ, Stapleton CJ, He L, Thomas AJ, Ogilvy CS. Documentation of improved outcomes for intracranial aneurysm management over a 15-year interval. *Stroke* 2016 Mar;47(3):708-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011959.

238. Egawa S, Hifumi T, Kawakita K, Okauchi M, Shindo A, Kawanishi M, Tamiya T, Kuroda Y. Impact of neurointensivist-managed intensive care unit implementation on patient outcomes after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care* 2016 Apr;32:52-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.11.008.

239. Rush B, Romano K, Ashkanani M, McDermid RC, Celi LA. Impact of hospital case-volume on subarachnoid hemorrhage outcomes: A nationwide analysis adjusting for hemorrhage severity. *J Crit Care* 2017 Feb;37:240-243. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.09.009.

240. Airton Leonardo de Oliveira Manoel, Ann Mansur, Gisele Sampaio Silva, Menno R. Germans, Bleesing N. R. Jaja. Ekaterina Kouzmina, Thomas R. Martota, Simon Abrahamson, Tom A. Schweizer. Julian Spears, R. Loch Macdonald. Functional outcome after poor-grade subarachnoid hemorrhage: A single-center study and systematic literature review. *Neurocrit Care* (2016) 25:338-350. DOI 10.1007/s12028-016-0305-3.

241. Sami Ridwan, Horst Urbach, Susanne Greschus, Johanna von Hagen,

Jonas Esche, Azize Boström. Health care costs of spontaneous aneurismal subarachnoid hemorrhage for rehabilitation, home care, and in-hospital treatment for the first year. *World Neurosurgery*. January 2017;97:495-500.

242. Vladimir Beneš^{3rd}, Lubomir Jurák, Radim Brabec, Nina Nechanická, Miroslav Šercl, Ladislav Endrych, Pavel Buchvald, Petr Suchomel. Causes of poor outcome in patients admitted with good-grade subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* (2017) 159:559-565. DOI 10.1007/s00701-017-3081-8.

243. Shimamura N, Naraoka M, Katagai T, Katayama K, Kakuta K, Matsuda N, Ohkuma H. Analysis of factors that influence long-term independent living for elderly subarachnoid hemorrhage patients. *World Neurosurg* 2016 Jun;90:504-10. doi: 10.1016/j.wneu.2016.03.057.

244. Konczalla J, Seifert V, Beck J, Güresir E, Vatter H, Raabe A, Morgnardt G. Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage: a comparison of pre-coiling era (1980-1995) vs post ISAT era (2005-2014). *J Neurosurg* 2017 Feb 24:1-11. doi: 10.3171/2016.8.JNS161075.

245. Hoogmoed J, van den Berg R, Coert BA, Rinkel GJ, Vandertopo WP, Verbaan D. A strategy to expeditious invasive treatment improves clinical outcome in comatose patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* 2017 Jan;24(1):82-89 doi: 10.1111/ene.13134.

246. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Xu J, Teng I, Dmytriw AA, Chiu AH, Ogilvy CS, Thomas A. Ultra-early angiographic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2017 Mar 29. pii: S1878-8750(17)30380-7 doi: 10.1016/j.wneu.2017.03.057.

247. Gregory Ehrlich, Thomas Kirschning, Holger Wenz, Aldemar Andres Hegewald, Christoph Groden, Peter Schmiedek; Johann Scharf, Marcel Seiz-Rosenhagen. Is there an influence of routine daily transcranial Doppler examination on clinical outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *World Neurosurgery*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.091>.

248. Bulters DO, Santarius T, Chia HL, Parker Ra, Trivedi R, Kirkpatrick PJ, Criollo RW. Causes of neurological deficits following clipping of 200 consecutive ruptured aneurysms in patients with good-grade aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:295-303.
- 249.** Bales J, Cho S, Tran TK, Korab GA, Khandelwal N, Spiekerman CE, Joffe AM. The effect of hyponatremia and sodium variability on outcomes in adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2016 Dec;96:340-349. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.005.
- 250.** Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Shishido H, Ogawa D, Okauchi M, Shindo A, Kawanishi M, Tamiya T, Kurosa Y. Blood glucose variability: a strong independent predictor of neurological outcomes in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuro Care Med* 2016 Sep 14. pii: 0885066616669328.
- 251.** van Donkelaar CE, Dijkland SA, van den Bergh WM, Bakker J, Dippel DW, Nijsten MW, van der Jagt M. Early circulating lactate and glucose levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate with poor outcome and delayed cerebral ischemia: a two-center cohort study. *Crit Care Med* 2016 May;44(5):966-72. doi: 10.1097/CCM.0000000000001569.
- 252.** Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, Ben Hassen W, Trystram D, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016 Dec 21. doi: 10.1007/s00330-016-4702-y.
- 253.** Udy AA, Vladic C, Saxby ER, Cohen J, Delaney A, Flower O, Ansley M, Bellomo R, Cooper DJ, Pilcher DV, Australian and New Zealand Intensive Care Society Centre for Outcome and Resource Evaluation. Subarachnoid hemorrhage patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: A multicenter cohort analysis of in-hospital mortality over 15 years. *Crit Care Med* 2017 Feb;45(2):e138-e145. doi: 10.1097/CCM.0000000000002059.
- 254.** Karic T, Roe C, Nordenmark TH, Becker F, Sorteberg A. Impact of early mobilization and rehabilitation on global functional outcome one year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Rehabil Med* 2016 Oct 5; 48(8): 676-682. doi: 10.2340/16501977-2121.
- 255.** Stabel HH, Pederson AR, Johnsen SP, Nielsen JF. Functional independence: A comparison of the changes during neurorehabilitation between patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage and patients

with intracerebral hemorrhage or acute ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2017 Apr;98(4): 759-765. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.010.

256. Konczalla J, Schmitz J, Kashefiolasl S, Senft C, Platz J, Seifert V. Non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: effect of rehabilitation at short-term and in a prospective study of long-term follow-up. *Top Stroke Rehabil* 2016 Aug;23(4):261-8. doi: 10.1080/10749357.2016.1149982.

257. Christoph Schwartz,MD, Thomas Pfefferkorn,MD, Caroline Ebrahimi, MD, Caroline Ottomeyer, MD, Gunter Fesl, MD, Andreas Bender, MD, Hans-Walter Pfister, MD, Suzette Heck, MD, Jörg-Christian Tonn, MD, Christian Schichor, MD. Long-term neurological outcome and quality of life after World Federation of Neurosurgical Societies grades IV and V aneurysmal subarachnoid hemorrhage in an interdisciplinary treatment concept. *Neurosurgery* 2017;00:1-8.

258. Andrea P, Sokol T, Antonino R. Clinical and neuropsychological outcome after microsurgical and endovascular treatment of ruptured and unruptured anterior communicating artery aneurysms: A single-center experience. *Acta Neurochir Suppl* 2017;124:173-177. doi: 10.1007/978-3-319-39546-3-27.

259. Buunk AM, Groen RJ, Veenstra WS, Metzemaekers JD, van der Hoeven JH, van Dijk JM, Spikman JM. Cognitive deficits after aneurysmal and angiographically negative subarachnoid hemorrhage: memory, attention, executive functioning, and emotion recognition. *Neuropsychology* 2016 Nov;30(8):961-989.

260. Ackermark PY, Schepers VP, Post MW, Rinkel GJ, Passier PE, Visser-Meily JM. Longitudinal course of depressive symptoms and anxiety after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Phys Rehabil Med* 2017 Feb;53(1):98-104. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04202-7.

261. Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, Agarwal S, Falo MC, Velazquez A, Jaja B, Macdonald RL, Connolly ES, Claassen J. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol* 2016 Jul;80(1):46-58 doi: 10.1002/ana.24675.

262. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N England J Med* 2000;342:29-36.

- 263.** Laumer R, Steinmeier R, Gönner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral haemodynamics in subarachnoid haemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery* 1993;33:1-9.
- 264.** Laumer R, Steinmeier R, Gönner F, Vogtmann T, Priem R, Fahlbusch R. Cerebral haemodynamics in subarachnoid haemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery* 1993;33:1-9.
- 265.** Muñoz-Sánchez MA, Murillo Cabezas F, Egea Guerrero JJ, Gascón Castillo ML, Cancela P, Amaya Villar R, Rincón Ferrari MD, Flores Cordero JM, Cayuela A y García Alfaro C. Ultrasonografía doppler transcraneal urgente: utilidad predictiva del vasoespasm sintomático en la hemorragia subaracnoidea espontánea en pacientes con buena situación neurológica. *Med Intensiva*.2012;36(9):611-618. doi:10.1016/j.medin.2012.01.013.
- 266.** Muñoz-Sánchez MA, Murillo Cabezas F, Rincón MD, Rivera MV, Herrera Melero I, Flores Cordero JM, et al. Spontaneous subarachnoid hemorrhage: is emergency transcranial Doppler sonography useful?. *Neurocirugía (Astur)* 2003;14;2:5-300.
- 267.** Grosset DG, Straiton J, MacDonald I, Cockburn M, Bullock R. Use of transcranial Doppler sonography to predict development of a delayed ischemic deficit after subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78:183-7.
- 268.** Ekelund A, Säveland H, Rommer B, Brandt L. Is transcranial Doppler sonography useful in detecting late cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 1996;10:19-25.
- 269.** Manno EM, Gress DR, Schwamm LH, Diringer MN, Ogilvy CS. Effects of induced hipertensión on transcranial Doppler ultrasound velocities in patients after subarachnoid haemorrhage. *Stroke* 1998;29:422-8.
- 270.** Grosset DG, Straiton J, Du Trevo M, Bullock R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke.* 1992;23:674-9.
- 271.** Naval NS, Thomas CE, Urrutia VC: Relative changes in flow velocities in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A transcranial Doppler study.

Neurocrit Care 2: 133-140, 2005.

272. Konark Malhotra, MD, James J. Connors, MD, Vivien H. Lee, MD, and Shyam Prabhakaran, MD, MS. Relative changes in transcranial Doppler velocities are inferior to absolute thresholds in prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Vol 23, N° 1 (January), 2014:31-36.

273. Lionel Calviere, Natalie Nasr, Catherine Arnoud, Marek Czosnyka, Alain Viguiere, Bernard Tissot, Jean-Christophe Sol, Vincent Larrue. Prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage using cerebral blood flow velocities and cerebral autoregulation assessment. *Neurocrit Care* (2015) 23:253-258.

274. Egea-Guerrero JJ, Revuelto-Rey J, Domínguez-Roldán JM, Murillo-Cabezas F. Diagnosis of cerebral vasospasm and Transcranial Doppler: Isolated Velocities are not enough. *Crit Care Medicine* 2010;38:2083-4.

275. Wardlaw JM, Offin R, Teasdale GM, Teasdale EM. Is routine transcranial Doppler ultrasound monitoring useful in the management of subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;88:272-6.

276. Grosset DG, Straiton J, Du Trevou M, Bulloz R. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage by rapidly increasing transcranial Doppler velocity and cerebral blood flow changes. *Stroke*. 1992;23:674-9.

277. Bouzat P, Oddo M, Payen JF. Transcranial Doppler after traumatic brain injury: is there a role? *Curr Opin Crit Care* 2014; 20:153-160.

278. Abadal JM, Llompart-Pou JA, Homar J, Pérez-Bárcena J, Ibáñez J. Applications of transcranial color-coded duplex sonography in monitoring neurocritical patients. *Med Intensiva*. 2007;31:510-7.

279. Swiat M, Weigle J, Hurst RW, et al. Middle cerebral artery vasospasm: transcranial color-coded duplex sonography versus conventional nonimaging transcranial Doppler sonography. *Crit Care Med* 2009;37:963-968.

280. Thomas Westermaier, Mirko Pham, Christian Stetter, Nadine Willner, Laszlo Solymosi, Ralf-Ingo Ernestus, Giles Hamilton Vince, Ekkehard Kunze. Value of transcranial Doppler, perfusion-TC and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care* (2014) 20: 406-412.

- 281.** Frontera JA, Claasen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connelly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59:21-7.
- 282.** Maeda H, Matsumoto M, Handa N, et al Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens* 1994;12:191-197.
- 283.** Fisher CM, Kistner JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid haemorrhage visualised by computerised tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1-9.

