

Artículo de Revisión

Tratamiento del Vasoespasmo Cerebral en el Paciente con Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática

Luis Manuel Murillo-Bonilla, Georgina Magaña-Solano y Paul Uribe-Gonzalez

31 de Enero del 2018

Resumen

Autores:

El Dr. Luis Manuel Murillo-Bonilla es director del Instituto Panvascular de Occidente y jefe del departamento de neurología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara. La Dra. Georgina Magaña Solano es médico adscrito del servicio de terapia intensiva neurológica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNMVS).

Correspondencia:

Dr. Luis Manuel Murillo Bonilla, Tarascos # 3432-6, Col. Monraz, Guadalajara, Jal. Mex. CP 44670. luismurillo@ipao.com.mx

Introducción: El vasoespasmo cerebral es una complicación grave que ocurre hasta en el 70% de los pacientes que presentan hemorragia subaracnoidea aneurismática. Su presencia es iniciada por sangre en el espacio subaracnoideo y una respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central. Clínicamente se manifiesta por déficit neurológico retardado por isquemia cerebral retardada, o por síntomas focales por infarto cerebral secundario a la oclusión de arterias cerebrales. El diagnóstico puede ser no invasivo con angio-tomografía, angio-resonancia o Doppler transcraneal, o invasivo con angiografía por sustracción digital. Se clasifica como sintomático o asintomático. Su tratamiento implica mantener una presión de perfusión cerebral adecuada mediante tratamiento médico general y específico, y en casos en donde los síntomas no responden al tratamiento, el uso de angioplastia química o mecánica. *Rev Med Clin 2018;2(1):8-12.*

Palabras clave: Vasoespasmo cerebral, aneurisma cerebral, hemorragia subaracnoidea

Abstract

Treatment of cerebral vasospasm in the patient with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Introducción: Cerebral vasospasm is a severe complication that occurs in up to 70% of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Its presence is initiated by blood in the subarachnoid space and an inflammatory response in the central nervous system. Clinically, it manifests as a delayed neurological deficit due to delayed cerebral ischemia, or focal symptoms due to cerebral infarction secondary to occlusion of cerebral arteries. The diagnosis can be non-invasive with angio-tomography, angio-resonance or transcranial Doppler, or invasive with subtraction digital angiography. It is classified as symptomatic or asymptomatic. Its treatment implies maintaining adequate cerebral perfusion pressure through general and specific medical treatment, and in cases where the symptoms do not respond to treatment, the use of chemical or mechanical angioplasty. *Rev Med Clin 2018; 2 (1): 8-12.*

Keywords: Cerebral vasospasm, cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage

I. INTRODUCCIÓN

LA hemorragia subaracnoidea aneurismática es frecuentemente producida por la ruptura de un aneurisma cerebral (HSAa), ocasionando una alta morbilidad y discapacidad en un alto porcentaje de los pacientes. La incidencia varía de acuerdo a la región del mundo estudiada, variando de 0.2 casos por 100,000 habitantes en China hasta 22.6 casos por 100,000 habitantes en Finlandia. En Centro y Sudamérica la incidencia es intermedia. En términos generales la incidencia a nivel mundial es entre 2 a 16 casos por 100,000 habitantes.¹⁻³

La mortalidad de la HSAa es alta, variando con los años y la población estudiada. Con los avances tecnológicos la mortalidad ha bajado del 57% a un 36%. La mortalidad en Latinoamérica se ha descrito entre 39 por 100,000 casos en México hasta 176 por 100,000 casos en Haití.^{2,3}

La mortalidad de la HSAa debe a múltiples factores. En primer lugar, el resangrado del aneurisma y su tratamiento quirúrgico o endovascular (16%), en segundo lugar, a la presencia de vasoespasmio cerebral (VEC), en tercer lugar, la presencia de hidrocefalia (7%) y, finalmente edema cerebral (9%), crisis convulsivas (6%) y complicaciones sistémicas relacionadas con hospitalizaciones prolongadas (17%). En gran medida la mortalidad está determinada por la presencia del VEC y sus complicaciones (infarto cerebral), ya que el VEC es responsable del 46% de los deterioros neurológicos presentes en los pacientes hospitalizados con HSAa.³⁻⁵

El término VEC fue descrito por Ecker y Riemenschneider en 1953 como la presencia de estrechamiento anormal y segmentario focal o difusa de las arterias del polígono de Willis (figura 1).⁶ El VEC es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática ya que aumenta la morbi-mortalidad hospitalaria y afecta negativamente la recuperación funcional a largo plazo.⁷ Su importancia es tal que su tratamiento es igual de importante a la oclusión aneurismática, y debe ser realizado por un equipo multidisciplinario que incluya neurointensivistas, neurocirujanos, neurólogos vasculares y terapeutas endovasculares.

El estándar de referencia para el diagnóstico del VEC es la angiografía por substracción

digital (ASD) método que permite identificar VEC hasta en el 70% de los pacientes con HSAa, mostrando un pico de incidencia entre los días 7 a 14 (3d - 21d) del sangrado. En su forma sintomática (VECSi) se presenta entre el 20% y 40% de los pacientes (50% de los casos con VEC), y su manifestación clínica es focal por isquemia cerebral retardada (ICR) también llamada déficit neurológico tardío (DNT), o difusa como fiebre o somnolencia, ya que el VECSi es uno de los escasos fenómenos isquémicos que pueden ser difusos y manifestarse sin focalización neurológica. La mortalidad en pacientes con VECSi puede ser tan alta como el 80% de los casos.^{8,9}

El paciente con HSAa que desarrolla VEC tiene menores posibilidades de tener una adecuada recuperación funcional debido a que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar en la hospitalización: edema pulmonar (OR 2.1), infarto al miocardio (OR 2.3), fiebre >38° (OR 2.5) y sepsis (OR 2.5). Cuando la forma de VECSi se manifiesta como ICR, el pronóstico se agrava ya que el paciente estará en riesgo de presentar arritmias cardíacas (OR 2.2), edema cerebral (OR 1.8) e infecciones como neumonía (OR 1.7).^{9,10} A pesar de los avances tecnológicos en investigación básica y clínica, no se ha logrado evitar la ICR producida por el VECSi, y el pronóstico a 3 meses de estos pacientes es de dependencia y muerte en el 36% de los casos (OR 2.2), por lo cual las líneas de investigación actuales están enfocadas en prevenir el VECSi.¹¹

En el presente capítulo daremos una breve reseña de los mecanismos fisiopatológicos del VEC, discutiremos la importancia del diagnóstico oportuno para prevenir al ICR, y analizaremos el tratamiento integral basado en niveles de evidencia y grados de recomendación considerando para ello las propuestas de las guías clínicas de la Neurocritical Care Society y la American Heart Association, considerando la experiencia de nuestros grupos.

II. BASES FISIOPATOLÓGICAS Y MOLECULARES DEL VASOESPASMO

Lesión inicial por la ruptura aneurismática

La ruptura aneurismática produce daño por lesión cerebral temprana (LCT) y déficit neurológico

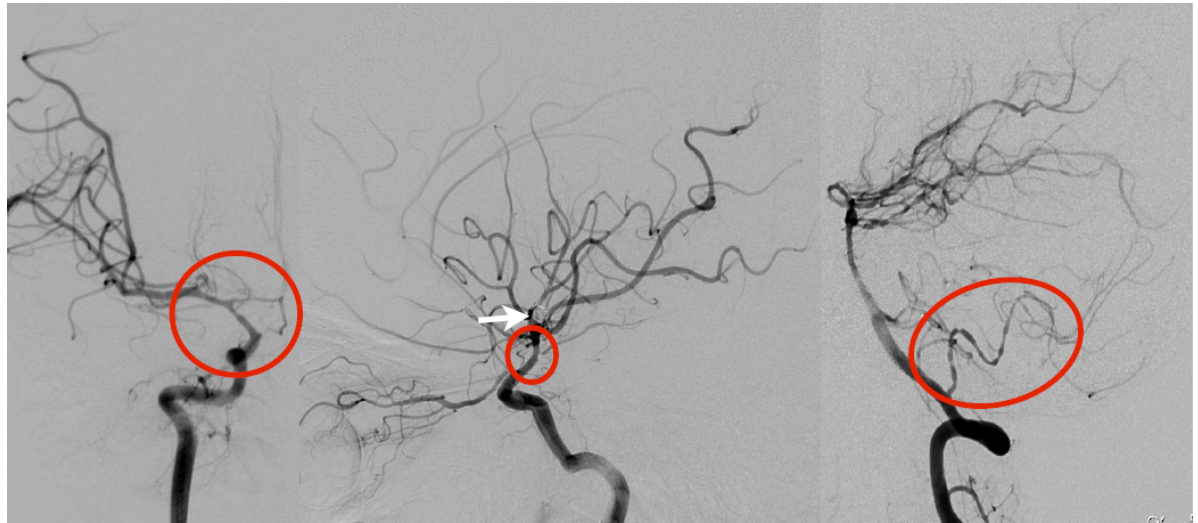


Figura 1. Figura 1. Estudio de angiografía por substracción digital que muestra en los tres círculos rojos la presencia de vasoespasmio cerebral angiográfico. La primera figura muestra espasmo del tope de la arteria carótida y el primer segmento de la arteria cerebral media (M1) y cerebral anterior (A1). La segunda imagen muestra un espasmo del sifón carotídeo, y la tercera imagen vasoespasmio segmentario y difuso de la arteria cerebelosa posteroinferior. La flecha blanca muestra un aneurisma ocluido con espirales de platino en su interior.

gico retardado (DNR) como consecuencia de mecanismos inflamatorios y de expresión genética capaces de producir edema e isquemia cerebral extensa.¹² La LCT se produce por la extravasación súbita de sangre en el espacio subaracnoideo que incrementa la presión intracraneal (PIC) produciendo isquemia por hipoperfusión y, por isquemia focal por espasmo de la arteria portadora del aneurisma roto. Como parte del daño temprano, la organización del coágulo es capaz de interrumpir la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) produciendo hidrocefalia perpetuando la elevación de la PIC y el daño isquémico global.⁹

A nivel microscópico el daño inicial favorece pérdida de la homeostasis de los iones sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca) y magnesio (Mg) induciendo despolarización cortical propagada por la alteración en los potenciales de membrana. Esta despolarización mediada por Ca y Na se manifiesta como hiperemia e isquemia propagadas y desacoplamiento neurovascular. El Mg que tiene efectos vasodilatadores, de inhibición de la agregación plaquetaria, de liberación de aminoácidos excitatorios e inhibición de la síntesis de endotelina 1, se encuentra disminuido en el LCR de los pacientes con HSA. El glutamato extracelular se encuentra elevado en estos pacientes, condicionando alteración en

la transmisión sináptica y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta última condiciona edema cerebral perpetuando el daño producido por el aumento súbito de la PIC y la hidrocefalia.¹²

Fisiopatología del vasoespasmio

El VEC fue visto como un simple espasmo reflejo de las arterias dañadas, perpetuado por irritación de la sangre, pero estudios animales y de cultivos celulares nos han mostrado que es una reacción inflamatoria severa capaz de producir remodelación arterial con cambios metabólicos celulares y expresión genética importantes dando lugar a daño neural y endotelial. Tras la ruptura aneurismática la arteria presenta una fase aguda de contracción arterial para evitar la extravasación de sangre al espacio subaracnoideo y facilitar la formación del coágulo. Se han encontrado factores espasmogénicos en arterias de gato preparadas y concluyeron que entre estos factores, la hemoglobina es de los más importantes.⁹

La presencia de VEC es directamente proporcional a la concentración de sangre extravasada en el espacio subaracnoideo, ya que la lisis del eritrocito libera hemoglobina, y su oxidación de oxihemoglobina a metahemoglobina produce

radicales libres (anión superóxido, peróxido de hidrógeno, hidroxilo) que son altamente tóxicos. Los radicales libres (RL) interactúan con los fosfolípidos de membrana celular (ácido araquidónico, ácido linoléico, ácido eicosatetraenoico) e inducen la peroxidación lipídica, facilitada por el ion ferroso (Fe^{++}) presentes en el grupo HEM.^{13,14}

Conforme se produce el daño local, la degradación de la hemoglobina en el espacio subaracnoideo activará el catabolismo del grupo HEM. La degradación del grupo HEM, medido por la concentración de hierro, serán responsable en gran medida del desarrollo del VEC. Esto se ha demostrado por la relación inversa del VEC con ferritina y bilirrubina.

La degradación del ácido araquidónico produce endoperóxidos lipídicos por activación de la fosfolipasa A2. La vía de la 5-lipooxigenasa produce leucotrienos en especial C4 y D4 que son vasoconstrictores; la vía de la 1-5-lipooxigenasa produce hidroperóxidos derivados del ácido eicosatetraenoico. Como resultado de la peroxidación lipídica se producirán factores (endoperóxidos e hidroperóxidos) que inhiben la síntesis de la prostaciclina que tienen un potente efecto vasodilatador. Los tromboxanos vasoconstrictores y con propiedad de agregación plaquetaria son producidos como derivados de la peroxidación lipídica de los endoperóxidos prostaglandínicos (PG G2 y PG H2). Además, la oxihemoglobina inhibe la expresión del óxido nítrico que es un potente vasodilatador (ON).¹⁴

Las citocinas juegan un papel importante en la producción del VEC ya que son las responsables de la modulación de la respuesta inflamatoria y de que esta sea leve y focal o severa y sistémica. Estas citocinas inflamatorias (interleucina 1, 6 y 8) son producidas desde las fases iniciales de la LCT conforme avanza el daño cerebral, serán clave en el desarrollo del edema cerebral y vasoespasma arterial. En modelos experimentales estas interleucinas inducen la expresión de ciclooxigenasa 2 (COX2) produciendo prostanoideos (PGE2, prostaciclina y tromboxano A2) con acción vasoconstrictora. En otros modelos, la inhibición de la COX2 disminuye el espasmo arterial.¹⁵

La oxihemoglobina es el mediador más importante del VEC ya que induce la formación de

O2 activado que actúa sobre el músculo liso para producir constricción; Peroxidación lipídica como 1-5-hidroperóxido derivado del ácido araquidónico y del ácido eicosatetraenoico que son considerados espasmogénicos sobre el músculo liso; inhibe la expresión de prostaciclina que es un vasodilatador y antiplaquetario; y consume óxido nítrico e inhibe la expresión de su síntesis.¹⁴

La respuesta de destrucción del músculo liso es común a diversas vías de lesión neural. Vollarth et.al. observaron que el aumento en la concentración de Ca^{+} intracelular por exposición del músculo liso a la oxihemoglobina, es contrarrestado por inhibidores de la fosfolipasa C como la neomicina. Por lo tanto la activación de la fosfolipasa C por tromboxano A2 y neurotransmisores (adrenalina, serotonina y glutamato) permitirá que la fosfolipasa C degrade el fosfolípido fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), diacilglicerol (DEG) e inositol (IP3) favoreciendo la remoción de calcio desde el sistema retículoendoplasmático, y como consecuencia se activará la miosina cinasa para producir la constricción del músculo liso mediante la interacción de la actina con las cadenas de miosina.¹⁶

Por último, el aumento sostenido en la concentración de Ca^{+} mioplasmático libera más ácidos grasos a nivel intracelular, y activa proteasas y endonucleasas que perpetúan la constricción tónica del músculo liso produciendo mionecrosis tardía. Esta mionecrosis se extenderá hasta dañar la capa elástica, subendotelial y la íntima de la arteria.

La destrucción del componente de la pared arterial va acompañado de la regulación de genes (expresión y supresión) que culminará en la producción de hiperplasia arterial y en la producción de apoptosis. Esta última fase de hiperplasia arterial esta producida por la migración de macrófagos desde la luz arterial hasta la capa media con el fin de reparar el daño que se esta produciendo a nivel de la adventicia.¹⁷

Una vez iniciada la fase de mionecrosis, la teoría de doble golpe de Pluta nos dice que además de la necrosis del músculo liso, la presencia de VEC proximal y microvascular crónicos inducen una depleción energética global que culminará produciendo necrosis cortical global.¹⁸

Vasoespasmismo cerebral y respuesta inflamatoria sistémica

Sin miedo a equivocarnos, podemos afirmar que la HSA es un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que se presentará en diferentes grados dependiendo de la sangre extravasada en el espacio subaracnoideo. Todos los que hemos experimentado el tratamiento intensivo de estos pacientes, recordaremos que muchas veces el paciente estará con frecuencia cardiaca > 90 latidos x minuto, frecuencia respiratoria > 20 ciclos x minuto, leucocitos < 4 mil o > 12 mil, y/o temperatura < 36° o > 38°. Incluso, los predictores de mal pronóstico para desarrollar VEC son leucocitosis mayor de 16 mil al ingreso hospitalario y el desarrollo de fiebre sin foco infeccioso.¹⁹

En un estudio realizado en la Universidad de Washington, los autores encontraron que el 87% de los pacientes con HSA presentan SRIS al menos un día, el 85% lo presentan en los primeros 4 días, y el 100% de los pacientes con HSA que desarrollan VEC presentan SRIS. Este dato indirecto es de utilidad, ya que los pacientes con HSA que desarrollan SIRS, podemos afirmar que prácticamente el 100% desarrollará VEC, determinando mal pronóstico en los pacientes con HSA.⁷

III. CLASIFICACIÓN DEL VASOESPASMO CEREBRAL

Existen múltiples clasificaciones para definir VEC debido a que es un fenómeno dinámico que responde a múltiples procesos químicos del cerebro. Así pues, podríamos definir el vasoespasmismo como local, segmentario o difuso; asintomático o sintomático; proximal o distal; así como por su método diagnóstico en angiográfico, ecosonográfico o perfusorio. En términos generales se puede decir que el VEC puede ser subangiográfico, angiográfico y clínico.²⁰

Vasoespasmismo subangiográfico

Este tipo de VEC no es detectado por angiografía por sustracción digital y corresponde al VEC distal en donde las arterias de pequeño calibre, en especial los ramos piales de las arterias cerebral media, anterior o posterior, son


las que están afectadas. En este tipo de VAC la fase arterial de la angiografía es normal, y solo se muestra lentificación en la fase de llenado capilar del territorio afectado, sugiriendo la presencia de VEC distal.

Vasoespasmismo angiográfico

El VEC angiográfico es fácil de identificar ya que se presenta como estenosis segmentaria de las arterias basales del cerebro. El vasoespasmismo angiográfico es de inicio focal y circunscrito a la arteria portadora del aneurisma, pero si evoluciona se hará difuso afectando varios ramos primarios y secundarios del polígono de Willis. En el VEC angiográfico se pueden afectar todas las arterias del polígono de Willis: sífon carotídeo, segmentos M1 y M2 de la cerebral media, segmentos A1 y A2 de la cerebral anterior, segmentos P1 y P2 de la cerebral posterior, arteria basilar y el segmento V4 de las arterias vertebrales.

La magnitud del VEC angiográfico dependerá de la concentración de sangre en el espacio subaracnoideo, por eso una forma fácil de predecirlo es mediante la escala tomográfica de Fisher que fue creada para predecir VEC (Figura 2). En esta escala que va de I a IV puntos, a mayor puntaje mayor concentración de sangre en el espacio subaracnoideo, pero el estadio III de Fisher es el que mas predice VEC ya que implica la presencia de abundante sangre difusa en las cisternas basales del cerebro, valles silvianos y línea interhemisférica.¹³

Además de la predicción tomográfica del VEC, es importante que cuando se presente, lo podamos cuantificar en número de arterias y severidad de la estenosis, para esto tenemos la escala de Watanabe y, la graduación angiográfica de leve, moderado y severo. La escala de Watanabe va de 1 a 4 puntos: 1) ausencia de vasoespasmismo angiográfico, 2) vasoespasmismo en una sola zona vascular, 3) vasoespasmismo en dos zonas vasculares, 4) vasoespasmismo en 3 zonas vasculares o vasoespasmismo difuso. En relación a la severidad del vasoespasmismo angiográfico esta es leve cuando la estenosis es menor al 25%, moderado entre el 25% y el 50%, severo entre 50% y 75% y muy severo cuando la luz de la arteria tiene una estenosis menor del 75%.²¹



Grado	Hallazgos tomográficos
I	Sin evidencia de hemorragia en la tomografía
II	Presencia de <1 mm de sangre en las cisternas, no hay coágulos.
III	Presencia >1 mm de sangre. Coágulos densos en las cisuras o cisternas de la base
IV	Hematoma intracerebral y/o intraventricular con o sin sangre subaracnoidea difusa

Figura 2. Se muestra la escala pronóstica de Fisher para hemorragia subaracnoidea. El grado I es el de mejor pronóstico y los grados III y IV los de peor pronóstico. A la izquierda se muestra una tomografía simple de cráneo que muestra una HSA grado IV de Fisher.

Vasoespasmio clínico

A mayor número de arterias con vasoespasmio y a mayor grado de estenosis, la posibilidad de que se presenten síntomas asociados al VEC son mayores, así tenemos que el paciente puede presentar datos focales y no focales como síntomas neurológicos asociados al VEC.

Los síntomas no focales son producidos por hipoxia cerebral difusa y corresponden a somnolencia y fiebre en la mayoría de los casos, también se presenta confusión y puede ocasionar crisis convulsivas. En relación con síntomas focales el VEC se manifiesta por ICR y es, como lo comentamos en el apartado previo, la causa más frecuente de deterioro neurológico durante la estancia hospitalaria en estos pacientes. El síntoma neurológico focal corresponderá al territorio arterial afectado por el espasmo.⁸

IV. DIAGNÓSTICO

Si bien en la actualidad existen métodos no invasivos para el diagnóstico del VEC, la angiografía por sustracción digital (ASD) continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico del VEC. La gran ventaja de la ASD es ser un estudio dinámico que nos permite por un lado cuantificar la zona de estenosis, por el otro valorar el tiempo de tránsito del medio de contraste de la fase arterial a la fase venosa pasando por la fase capilar, permitiéndonos determinar la presencia de VEC proximal y distal, además, nos

permite iniciar tratamiento intra-arterial químico o mecánico para disminuir la severidad del VEC y mejorar la circulación cerebral. La desventaja del estudio que no está exento de riesgos. La frecuencia de complicaciones de la ASD varía de acuerdo al padecimiento del paciente, y puede ser tan baja como 0.3% en pacientes con lesiones vasculares no rotas, o tan altas como 3.7% en pacientes con hemorragias e infartos cerebrales.^{6,22}

La gran ventaja de los estudios no invasivos es precisamente que carecen del riesgo de la invasión (lesiones arteriales), pero, por otro lado la sensibilidad y especificidad no es perfecta y, carecen de la ventaja de ofrecer medidas terapéuticas en caso de VEC severo o VECsi. Existen al menos 5 estudios no invasivos: angiografía por resonancia magnética (angio-IRM), resonancia magnética difusión/perfusión (IRM d/p), angiografía computada (angio-TC), tomografía por perfusión (p-TC), tomografía por emisión de positrones (PET) y SPECT cerebral. De estos métodos la angio-IRM y la angio-TC han demostrado mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del VEC. Otros métodos poco prácticos son la saturación de O₂ venoso de la yugular y microdiálisis cerebral que no se utilizan de forma generalizada.⁹

Ante la presencia de una HSA deberá realizarse una ASD para determinar la presencia de aneurisma cerebral, así como ofrecer la opción endovascular de oclusión aneurismática

(espirales de platino y/o stent) y determinar la presencia de VEC. Ante la presencia de un aneurisma no roto sin riesgo de VEC, la utilidad de la angio-TC queda demostrada, aunque en lesiones menores de 3 mm pierde sensibilidad (Recomendación débil, nivel de evidencia bajo).²³

La resonancia magnética (IRM) es el método de primera elección para detectar isquemia cerebral asociada a VEC, tradicionalmente las secuencias FLAIR y T2 eran consideradas las de primera elección; actualmente con el conocimiento de las técnicas de difusión/perfusión, la IRM es más sensible y específica para el diagnóstico de isquemia cerebral en el contexto de un paciente con HSA.²⁴

Una herramienta muy útil para diagnóstico y monitoreo de VEC es el Doppler transcraneal (DTC) debido a que por su portabilidad y bajo costo, es ideal para realizar un monitoreo diario durante la fase máxima del VEC (3 a 14 días). El estudio de DTC mide la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFC) sistólica, media y diastólica de las arterias del polígono de Willis, así pues, la elevación de las velocidades indicará VEC. Las VFC se obtienen colocando una sonda de 2 Mhz en la región temporal, orbitaria y occipital, e insonando a diferentes profundidades para obtener las VFS de diferentes segmentos de las arterias principales, que serán medidas en cm/seg. Ya que la HSA es un estado hiperdinámico sistémico, debemos asegurarnos de que la elevación de las VFC son por VEC y no por hiperdinamia, para esto registramos las VFC media en el primer segmento de la arteria cerebral media y lo dividimos entre las VFC de la arteria carótida interna extracraneal (índice de Lindegaard). Si el índice es menor de 3 esto indicará un fenómeno de hiperdinamia en el caso de elevación de VFC en ambos segmentos; si es mayor de 6 indicará VEC en el caso de elevación de VFC en las arterias cerebrales.^{25,26} Los criterios diagnósticos de VEC por DTC se describen en el cuadro 1.

Escala tomográfica de Fisher

Si bien la escala tomográfica de Fisher no fue realizada explícitamente para detectar VEC, si fue la primera en demostrar una asociación directa entre la cantidad de sangre en las cisternas

de la base y la presencia de infarto cerebral por VEC (Figura 2). Esta escala fue creada a principios de los años ochenta cuando la tomografía era apenas conocida en pocos países desarrollados. La escala de Fisher es de 1 a 4 puntos, siendo el riesgo de VECSi de 0%, 24%, 28% y 19% respectivamente.¹³

Debido a que la escala de Fisher el grado 3 predice más VEC que el grado 4, se realizó la escala modificada de Fisher o escala de Claassen con un mejor valor predictivo para VECSi (0=0%, 1=12%, 2=21%, 3=19%, 4=40%) e infarto cerebral (0=0%, 1=6%, 2=14%, 3=12%, 4=28%) (Cuadro 2).^{8,27}

V. TRATAMIENTO DEL VASOESPASMO CEREBRAL

Tras la oclusión aneurismática y la vigilancia lógica de la hidrocefalia, el tratamiento de la HSA va encaminado a combatir las complicaciones isquémicas producto de la hipoperfusión cerebral por edema cerebral y VEC. Desde el punto de vista neurocrítico los esfuerzos se centran en mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) > 70 mmHg. Desde este punto de vista será fácil entender que tratamiento es complejo pero integral, e incluye cuidados generales, modificación de parámetros hemodinámicos, tratamiento farmacológico y tratamiento invasivo. La pregunta es: ¿cómo racionalizar el tratamiento? y, ¿cuándo iniciar cada una de las medidas terapéuticas?

En nuestra experiencia, la respuesta la hemos encontrado en el tratamiento escalonado guiado por DTC. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del VEC y sus tiempos de presentación, nos han permitido racionalizar el tratamiento médico del paciente con HSA utilizando el DTC como guía de la decisión terapéutica. A todos los pacientes con HSA aneurismática se les realiza DTC por 7 días, si se descarta VEC se suspende el monitoreo y el tratamiento será nimodipina y normovolemia; si se elevan las VFC o se diagnostica VEC asintomático leve a moderado (VFC media 120 a 199 cm/seg en arteria cerebral media, índice de Lindegaard 3-6) el DTC se continua hasta el día 14 y al tratamiento se adiciona simvastatina 40 mgr x día, 28 terapia triple H con apoyo de aminas para mantener una TAM 90 a 110 mmHg;

Arteria afectada	VFC Media cm/seg	índice de Lindeegard
ACA	> 110	
ACM Sin vasoespasmismo Vasoespasmismo Moderado Vasoespasmismo Severo	< 120 120 - 200 > 200	< 3 3 a 6 > 6
ACP Vasoespasmismo Probable	> 85	
AB Vasoespasmismo Probable	> 95	> 2*
AV Vasoespasmismo Probable	> 80	

Figura 3. Cuadro 1. Se muestran los diferentes segmentos del polígono de Willis analizados durante el estudio de Doppler transcraneal. El diagnóstico de VEC implica la elevación de las VFC medias y una elevación en el índice de Lindeegard. En la arteria basilar (AB) el índice se modifica dividiendo la VFC media de la AB entre la VFC media de la arteria vertebral (AV) extracraneal (*). ACA (Arteria Cerebral Anterior), ACM (Arteria Cerebral Media), ACP (Arteria Cerebral Posterior).

Grado	Hallazgo tomográfico
0	Sin evidencia de hemorragia subaracnoidea y sin evidencia de hemorragia en ambos ventrículos laterales.
1	Hemorragia subaracnoidea mínima y sin evidencia de hemorragia en ambos ventrículos laterales.
2	Hemorragia subaracnoidea mínima y con evidencia de hemorragia en ambos ventrículos laterales.
3	Hemorragia subaracnoidea gruesa* y sin evidencia de hemorragia en ambos ventrículos laterales.
4	Hemorragia subaracnoidea gruesa* y con evidencia de hemorragia en ambos ventrículos laterales.

Figura 4. Cuadro 2. Escala modificada de Fisher o escala de Claassen para pronóstico de vasoespasmismo cerebral sintomático e infarto cerebral por vasoespasmismo. * Llenado completo de al menos una cisterna o fisura.

si se presenta VEC asintomático severo (VFS media 200 cm/seg, índice de Lindegaard >6) o VECSi, se aumenta la TAM por arriba de los 110 mmHg y el paciente pasa a hemodinámica para angioplastia química y, solo en caso de no presentarse respuesta se intentará angioplastia mecánica.^{3,20,29}

Con esto podremos entender que el escenario clínico es muy diferente en cada paciente con HSA, y podremos observar en la unidad de cuidados intensivos los siguientes pacientes:

- (a) Pacientes con HSA sin oclusión aneurismática (clip/espinales) y sin vasoespasmos
- (b) Pacientes con HSA sin oclusión aneurismática con vasoespasmos
- (c) Pacientes con HSA con oclusión aneurismática sin vasoespasmos
- (d) Pacientes con HSA con oclusión aneurismática con vasoespasmos

El primer grupo de pacientes no requieren manejo avanzado de terapia intensiva neurológica, solo se deberá tomar la decisión de la oclusión aneurismática para evitar el re-sangrado. El segundo grupo de pacientes es un caso extremo debido a que el tratamiento escalonado no se podrá iniciar por los riesgos de re-sangrado asociados con la elevación de la presión arterial inducida por el tratamiento farmacológico, así que se deberá de hacer todo lo posible para ocluir el aneurisma para que se permita el manejo escalonado del VEC. El cuarto grupo es sin duda, el paciente que debe ser tratado con la terapia escalonada y que tendrá el beneficio de recibir el tratamiento completo para evitar las lesiones isquémicas focales y difusas producidas por el VEC.

Pocos pacientes con HSA escala de Fisher II desarrollan VEC por lo cual la terapia en este grupo de paciente difícilmente necesitará ser escalonada. Los pacientes con escalas III y IV de Fisher son los pacientes realmente críticos que requerirán de un tratamiento intensivo por parte de los médicos especialistas en terapia intensiva con experiencia en pacientes neurológicos. El tratamiento del paciente en unidad de cuidados intensivos (ICU) tiene los siguientes objetivos:

- (a) Vigilancia neurológica ya que el deterioro del paciente es frecuente, y desde las etapas iniciales deberemos estar pensando en re-sangrado, hidrocefalia y, de manera tardía en VECSi.
- (b) El monitoreo constante de los SV en especial la presión arterial media es de vital importancia en el pronóstico del paciente ya que de esta depende la PPC, por lo cual se debe realizar al menos por 7 días en caso de que el paciente no desarrolle VEC, ó por 14 días o más en caso de que el paciente desarrolle VEC.
- (c) El paciente con HSA frecuentemente desarrolla cambios en el electrocardiograma (ECG) que sugieren isquemia miocárdica, por lo cual es necesario conocer esta condición para evitar tratamientos excesivos.
- (d) El monitoreo de glucosa ya que elevaciones de glucosa sérica por arriba de 180 mg/dl incrementan el riesgo de mal pronóstico. El sodio también es muy importante debido a que estos pacientes la hiponatremia nos debe orientar hacia el diagnóstico de cerebro perdedor de sal y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y, la presencia de hipernatremia asociada a flujos urinarios altos a diabetes insípida.
- (e) El monitoreo del VEC por DTC durante 7 a 14 días es práctico en la UCI, y como se ha comentado, nos ayudará a escalar el tratamiento del paciente.
- (f) Las medidas anti-edema requieren del manejo diestro de líquidos y en su caso, sedación y ventilación asistida.

Tratamiento general

Como todos los pacientes en estado crítico, el abordaje inicial es vital para el resultado final del paciente.³ A la llegada del paciente se deben estabilizar las constantes vitales antes de realizar estudios de imagen cerebral.

El oxígeno suplementario se entrega por puntas nasales o mascarilla con reservorio para mantener una saturación de oxígeno (SO₂) > 94 %. La necesidad de iniciar ventilación mecánica dependerá de la dificultad para lograr una

oxigenación adecuada, o del nivel conciencia del paciente.

Las soluciones endovenosas recomendadas son las fisiológicas (cloruro de sodio al 0.9%) y se infunden a una velocidad de 15 a 30 ml x kg según sea el caso. No se recomienda el uso de soluciones hipotónicas o hipertónicas debido a que facilitan el desarrollo de edema cerebral.

Debido a que el paciente con HSA en especial el que desarrolla VEC está en un estado hiperdinámico o muestra datos de respuesta inflamatoria sistémica, es necesario tener al paciente con monitoreo continuo de los signos vitales. Desde el punto de vista neurológico nos facilita el diagnóstico temprano de edema cerebral (triada de Cushing) el cual se identifica con la presencia de hipertensión arterial, bradicardia y trastornos del patrón respiratorio. También debemos recordar que frecuentemente se presentan cambios en el segmento ST que pueden simular isquemia miocárdica, debido al estado hiperdinámico en el que se encuentran estos pacientes.

Los estados de hipoglicemia o hiperglicemia exponen al paciente a mayor daño neurológico y a una pérdida de la penumbra isquémica que ocurre por el VEC o por el edema cerebral, complicando la evolución clínica. Revisiones sistemáticas con metaanálisis han mostrado que concentraciones séricas de glucosa mayores de 140 mg/dl están asociadas a mal pronóstico, incrementando el riesgo 3 veces de eventos negativos. En el estudio de Latorre 40% de los pacientes con glucosas > 140 mg/dl en los primeros 3 a 4 días tenían mal pronóstico vs 28% de los pacientes con cifras inferiores (Figura 3).³⁰

Tratamiento específico

El tratamiento específico del VEC incluye pocas medidas médicas con nivel de evidencia 1. El gran problema de la evidencia en el tratamiento del VEC es que se requiere una gran cantidad de pacientes para probar beneficio clínico entre los grupos de estudio. En un estudio de estimación de población realizado por Kreiter,³¹ se determinó que para detectar diferencias del 25% en la presencia de VEC por grupo se requieren más de 9 mil pacientes, para detectar diferencias del 25% en VECSi más de 15 mil

pacientes, y para detectar diferencias en ICR en el 25% se requieren al menos 10 mil pacientes. Así pues, podremos ver que un fármaco o medida terapéutica que demuestre beneficio, para ser considerada nivel 1 de evidencia, requerirá un esfuerzo enorme para lograr incluir una muestra de esta magnitud.

El único fármaco que ha mostrado reducción de eventos adversos y ha mejorado el pronóstico de los pacientes con HSA es la nimodipina vía oral en dosis de 60 mg cada 4 horas por 21 días, siempre y cuando se inicie dentro de los primeros 4 días de ocurrido el evento y se inicie antes de la presencia de VEC. Si bien, esta evidencia adolece del número de pacientes necesario para se evidencia tipo 1, el tiempo ha ratificado su uso cuando es iniciada en los primeros 4 días de la HSA. En 1989 Pickard realizó el estudio que demostró el beneficio de este fármaco por vía oral. Se enrolaron 545 pacientes en 4 centros de Inglaterra y se inició el tratamiento con nimodipina vs placebo dentro de las primeras 96 horas de la HSA. El objetivo primario fue infarto cerebral y mal pronóstico a 3 meses. En el grupo de nimodipina el 22% presentó infarto cerebral vs 33% en el grupo placebo, en tanto que mal pronóstico en 20% vs 33% respectivamente (Figura 4).³² Con estos números se puede decir que se requieren tratar 9 pacientes con nimodipina vía oral para evitar un infarto cerebral, y 8 pacientes para evitar un mal pronóstico.

La nimodipina endovenosa y otros fármacos utilizados por vía endovenosa como la nicardipina han mostrado una discreta reducción del VECSi, pero sin demostrar mejoría clínica a los 3 meses en comparación de placebo, por lo cual su uso por vía endovenosa aun es discutido.¹⁰

El magnesio es un vasodilatador al que se le atribuyen propiedades neuroprotectoras, pero hasta la fecha no ha demostrado ser mejor que el placebo en la prevención de VECSi. El estudio "Intravenous Magnesium Sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH de sus siglas en inglés) estudio 327 pacientes asignados a magnesio vía endovenosa vs placebo en las primeras 48 horas del inicio de la HSA, con el objetivo de medir recuperación funcional a 6 meses. Medido por escala pronóstica de Glasgow 37% de cada grupo presentó buen pronóstico, y por escala modificada de rankin 20% de cada grupo esta asintomático al fin de

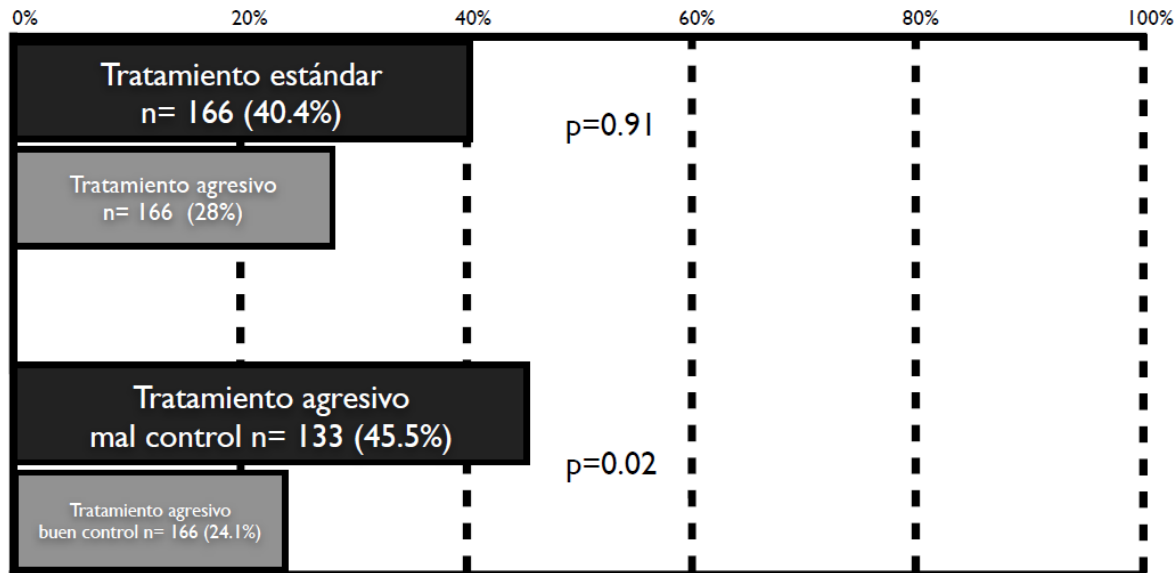


Figura 5. Figura 3. El tratamiento agresivo para disminuir la glucosa por debajo de los 140 mg/dl los primeros 14 días está asociado con una tendencia en la reducción de riesgo de complicaciones a comparación de pacientes con control estándar. En el grupo de pacientes con tratamiento agresivo, son los que tienen buen control los que muestran menor frecuencia de vasoespasmio cerebral (Modificado de Latorre, 2009).³⁰

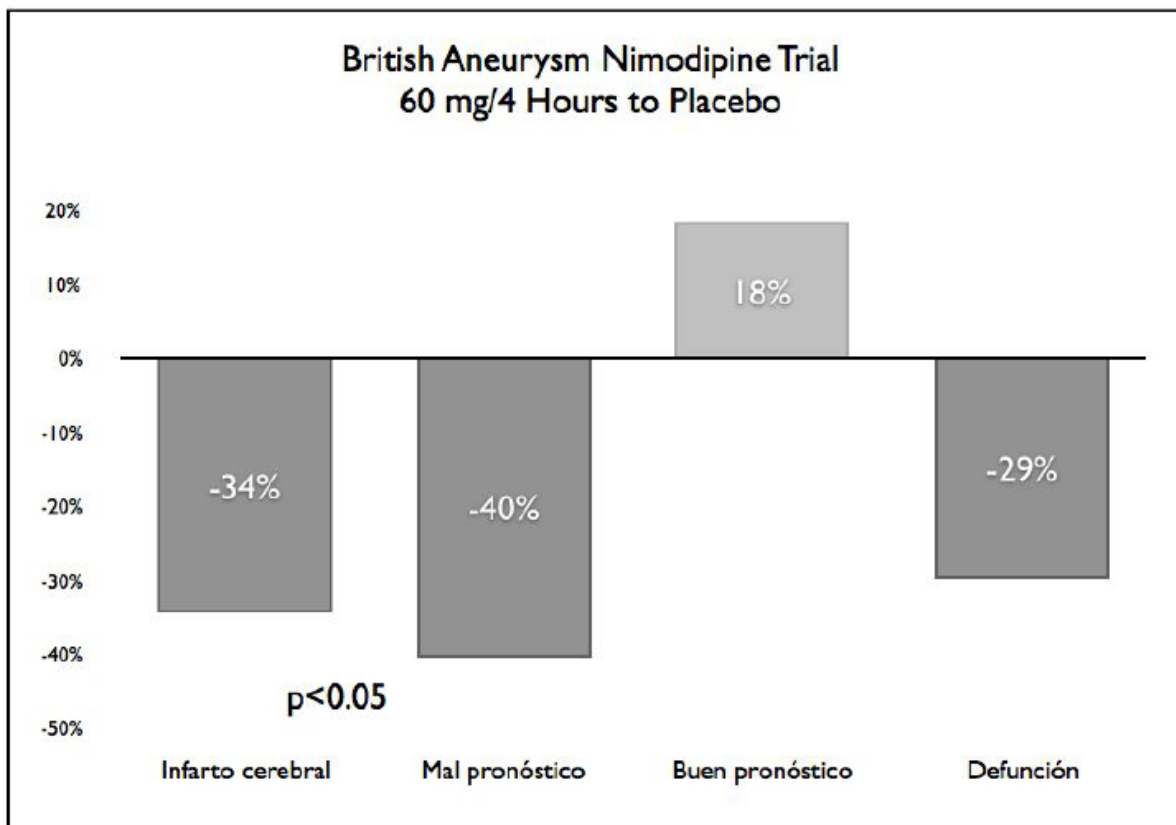


Figura 6. Figura 4. Figura que muestra los resultados del estudio británico para el uso de nimodipina en aneurismas (Modificado de Pickard, 1989).³²

seguimiento.³³

El primer fármaco inhibidor directo de la endotelia "clazosentan" falló en demostrar prevención de eventos adversos en comparación con placebo. El estudio "Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring afere subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial" publicado en 2008 analizó el resultado de 409 pacientes asignados a placebo o 3 dosis del fármaco. El fármaco se inició dentro de las 48 horas de la HSA y se infundió por 14 días teniendo como objetivo medir morbimortalidad a 6 semanas. El fármaco si demostró reducir la frecuencia de vasoespasma vs placebo y con dosis respuesta, pero debido a que el objetivo fue morbimortalidad, el estudio fue negativo, no mostrando mejoría en este aspecto en los grupos de clazosentan vs placebo.³⁴

CONSCIOUS-2 probó la dosis de 5mg x hora de clazosentan vs placebo mostrando resultados similares de no beneficio. Este estudio fase 3 incluyó 768 pacientes a clazosentan con aneurisma ocluido vs 389 en el grupo placebo. El objetivo a 6 semanas fue: mortalidad, infarto asociado a VEC, ICR asociado a VEC, y terapia de rescate del VEC. Se encontró 21% de clazosentan vs 25% de placebo que alcanzaron el objetivo primario (p=0.10, RRR 17% IC95% -4% - 33%).³⁵

Entre los fármacos prometedores las estatinas encabezan la lista. Estudios previos han demostrado que tienen propiedades pleiotrópicas y anti-inflamatorias sobre el endotelio. En modelos murinos de hiperplasia arterial con HSA, simvastatina a dosis de 1 mg a 20 mg x kg revierte la hiperplasia. El modelo animal con dimetilfulfóxido demuestra que el uso de atorvastatina es capaz de inhibir la expresión de caspasas, inhibiendo la generación de apoptosis. En humanos, las estatinas han dado resultados controvertidos en poblaciones pequeñas. En un meta-análisis con pravastatina y simvastatina demostró una tendencia de mejor pronóstico en el grupo de estatinas vs el grupo placebo. Las estatinas reducen vasoespasma por DTC, ICR y mal pronóstico funcional (RR 0.57 IC95% 0.29 - 1.20).^{28,36} Debido a esta tendencia, se realizó el estudio clínico aleatorio llamado Simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (STASH

de sus siglas en ingles) para demostrar si simvastatina es útil o no en la prevención de DNR o VEC en pacientes con HSA.³⁷ Se incluyeron en el estudio 391 sujetos al brazo de simvastatina 40 mg por día por 21 días vs 412 en el grupo placebo, encontrando a los 6 meses un pronóstico favorable en el 72% (271 sujetos en el grupo de simvastatina vs 289 en el placebo) con un OR de 0.97 (IC95% 0.75-1.25, p=0.803). Si bien este estudio fue negativo para beneficio en el brazo de simvastatina, un subanálisis del estudio encontró que en los pacientes con elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, el fármaco puede ser de utilidad.³⁸

De manera personal, en Guadalajara utilizamos simvastatina 40 mgrs cada 24 horas por 21 días por vía oral en todos los pacientes con factores de riesgo de vasoespasma:

- (a) Escala de Fisher III o IV en la TC de ingreso
- (b) Leucocitosis inicial mayor de 16 mil de ingreso no atribuida a infección
- (c) Fiebre no atribuida a infección
- (d) Deterioro del estado de alerta no atribuido a hidrocefalia
- (e) Vasoespasma asintomático diagnosticado por DTC o angiografía
- (f) Vasoespasma sintomático

Tratamiento invasivo

Cuando el tratamiento médico general, la terapia triple H, el uso de nimodipina y simvastatina ha fallado en evitar los síntomas atribuidos al VEC, se considera el tratamiento invasivo. Las indicaciones precisas para realizar una angioplastia química (AQ) o angioplastia mecánica (AM) no están bien dilucidadas, pero en nuestra experiencia se puede decir lo siguiente:^{3,39-41}

- (a) Pacientes con VEC asintomático severo con elevaciones por DTC de 200 cm/seg e índice de Lindegaard de 6 deben ir a sala de hemodinámica para corroborar la presencia de VEC severo e iniciar tratamiento farmacológico con AQ.
- (b) Pacientes con VECSi a pesar de tratamiento farmacológico y terapia triple H que continúan con síntomas de ICR deben ingresar

a sala de hemodinámica para iniciar tratamiento con AQ. Si en el estudio angiográfico no se muestra mejoría del por ciento de espasmo arterial o mejoría en la fase capilar del estudio, este paciente es candidato a AM.

Uno de los grandes problemas de la AQ y AM es el costo de los procedimientos, ya que además de ser elevados, con frecuencia tienen que ser múltiples para obtener el beneficio clínico deseado. En nuestra experiencia se realizan 3 a 5 sesiones de AQ con nimodipina en bolos divididos de 200 mcgrs hasta una dosis total por sesión de 1,200 mcgrs. Otros protocolos incluyen el uso de nimodipina intra-arterial liberando el fármaco desde la carótida interna o las arterias vertebrales en dosis de 3 a 5 mg por arterial, los cuales se diluyen y se infunden a una velocidad de 0.1 mg/minuto. Debido a que el nivel de evidencia es bajo, solo comentaremos que también existen protocolos de AQ para fármacos como nicardipina, verapamilo y papaverina en infusión, con resultados similares al de nifedipia intra-arterial.^{10,42}

Las guías

Las últimas guías clínicas publicadas son las guías de la American Heart Association publicadas en 2012 (Clase; Nivel de Evidencia), y también se toman recomendaciones de la guía clínica de la sociedad de cuidados neurocríticos publicada en 2011 (recomendación / nivel de evidencia).^{3,40}

En relación al tratamiento del VEC se puede resumir lo siguiente (Figura 5):

- (a) La gravedad clínica inicial de pacientes con HSAa debe ser determinada por escalas sencillas y rápidas, por ejemplo: la escala de Hunt y Hess, y la escala de la Federación Mundial de Cirujanos Neurológicos (Clase I; Nivel de Evidencia B).
- (b) La oclusión aneurismática por cirugía o terapia endovascular debe realizarse de forma temprana para evitar re-sangrado (recomendación fuerte / nivel de evidencia alto) (Clase I; Nivel de Evidencia B).
- (c) La hipertensión arterial extrema en pacientes con aneurisma roto no ocluido requiere tratamiento, y se debe evitar la hipotensión arterial (recomendación fuerte / nivel de evidencia bajo). La magnitud de la presión arterial para reducir el riesgo de resangrado no ha sido establecido, pero se sugiere una presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg (Clase IIa; Nivel de Evidencia C).
- (d) En pacientes en los que se realizará la oclusión neurismática retardada y riesgo alto de resangrado, y que no tengan contraindicación clínica, el uso corto de terapia con ácido tranexámico o aminocapróico es razonable para disminuir el riesgo de resangrado (Clase IIa; Nivel de Evidencia B).
- (e) En pacientes con HSA que no mejoran o tienen déficit neurológico de etiología indeterminada el monitoreo con EEG continuo debe ser considerado (recomendación fuerte / nivel de evidencia bajo).
- (f) En general las alteraciones cardiovasculares son más comunes en pacientes que desarrollan ICR, en ellos y especialmente en aquellos con evidencia de disfunción miocárdica se recomienda monitoreo de enzimas cardíacas, ECG, ecocardiograma (recomendación fuerte / nivel de evidencia bajo).
- (g) La oclusión aneurismática temprana con cirugía o terapia endovascular debe ser realizada para disminuir el riesgo de resangrado (Clase I; Nivel de Evidencia B).
- (h) La nimodipina vía oral debe ser dada a todos los pacientes (Clase I; Nivel de Evidencia A).
- (i) El objetivo de la terapia de líquidos debe ser mantener la euvolemia en lo posible, evitando la sobrecarga de líquidos, para disminuir el riesgo de ICR (recomendación fuerte / nivel de evidencia moderado) (Clase I; Nivel de Evidencia B).
- (j) El tratamiento profiláctico con hipervolemia o angioplastia con balón antes del desarrollo de VEC angiográfico no está recomendado (Clase III; Nivel de Evidencia B).
- (k) Se recomienda el uso del Doppler Transcranial es razonable para monitorear el desarrollo de espasmo arterial (Clase IIa, Nivel de Evidencia B).

		SIZE OF TREATMENT EFFECT												
		CLASS I <i>Benefit >>> Risk</i> Procedure/Treatment SHOULD be performed/administered	CLASS IIa <i>Benefit >> Risk</i> Additional studies with <i>focused objectives</i> needed IT IS REASONABLE to perform procedure/administer treatment	CLASS IIb <i>Benefit ≥ Risk</i> Additional studies with <i>broad objectives</i> needed; additional registry data would be helpful Procedure/Treatment MAY BE CONSIDERED	CLASS III <i>No Benefit</i> or CLASS III <i>Harm</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Procedure/ Test</th> <th>Treatment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>COR III: No benefit</td> <td>Not Helpful</td> <td>No Proven Benefit</td> </tr> <tr> <td>COR III: Harm</td> <td>Excess Cost w/o Benefit or Harmful</td> <td>Harmful to Patients</td> </tr> </tbody> </table>		Procedure/ Test	Treatment	COR III: No benefit	Not Helpful	No Proven Benefit	COR III: Harm	Excess Cost w/o Benefit or Harmful	Harmful to Patients
	Procedure/ Test	Treatment												
COR III: No benefit	Not Helpful	No Proven Benefit												
COR III: Harm	Excess Cost w/o Benefit or Harmful	Harmful to Patients												
ESTIMATE OF CERTAINTY (PRECISION) OF TREATMENT EFFECT	LEVEL A Multiple populations evaluated* Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Sufficient evidence from multiple randomized trials or meta-analyses 									
	LEVEL B Limited populations evaluated* Data derived from a single randomized trial or nonrandomized studies	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Some conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Greater conflicting evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Evidence from single randomized trial or nonrandomized studies 									
	LEVEL C Very limited populations evaluated* Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is useful/effective Only expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation in favor of treatment or procedure being useful/effective Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation's usefulness/efficacy less well established Only diverging expert opinion, case studies, or standard of care 	<ul style="list-style-type: none"> Recommendation that procedure or treatment is not useful/effective and may be harmful Only expert opinion, case studies, or standard of care 									
Suggested phrases for writing recommendations		should is recommended is indicated is useful/effective/beneficial	is reasonable can be useful/effective/beneficial is probably recommended or indicated	may/might be considered may/might be reasonable usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established	COR III: No Benefit is not recommended is not indicated should not be performed/administered/other is not useful/beneficial/effective	COR III: Harm potentially harmful causes harm associated with excess morbidity/mortality should not be performed/administered/other								
Comparative effectiveness phrases ¹		treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B treatment A should be chosen over treatment B	treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B it is reasonable to choose treatment A over treatment B											

Figura 7. Figura 5. Grados y Niveles de Evidencia de la “American Heart Association”, copiado de las guías clínicas para el manejo de la Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática.³

- (l) Se recomienda el uso de estudios de perfusión por tomografía o resonancia magnética para identificar áreas en riesgo potencial de isquemia (Clase IIa; Nivel de Evidencia B).
- (m) El manejo estándar con líquidos en la Insuficiencia Cardíaca debe modificarse con excepción de que la PPC/TAM deban mantenerse elevadas, priorizando la condición neurológica (recomendación fuerte / nivel de evidencia moderado). Al igual que las guías clínicas, nosotros consideramos que se debe evitar la hipervolemia inducida por líquidos en estos pacientes, salvo que se haga evidente la presencia de VEC con riesgo de sintomatología difusa o focal. En esta guía se presentó un acuerdo general en cuanto a que, si el aspecto cardiopulmonar empeora con Hipervolemia, entonces el objetivo deberá ser la euvolemia.
- (n) El monitoreo de la volemia podría ser benéfico (recomendación débil / nivel de evidencia moderado).
- (o) La vigilancia del balance de líquidos deberá ser la base para el monitoreo del estado del volumen intravascular (recomendación débil / nivel de evidencia moderado).
- (p) Las soluciones cristaloides isotónicas se prefieren como agentes para reemplazo de volumen (recomendación débil / nivel de evidencia moderado).
- (q) En pacientes con balance negativo persistente, el uso de fludrocortisona o hidrocortisona deberá ser considerado (recomendación débil / nivel de evidencia Moderado).
- (r) Se recomienda el uso de acetato de fludrocortisona o soluciones salinas hipertónicas para prevenir o corregir la hiponatremia (Clase IIa; Nivel de Evidencia B).
- (s) No se recomienda el uso de grandes volúmenes de líquidos hipotónicos, y no se recomienda la reducción importante del volumen intravascular (Clase III; Nivel de Evidencia B).
- (t) La Hipoglicemia (<80mg/dl) deberá ser evitada (recomendación fuerte / nivel de evidencia alto). El tratamiento cuidadoso de la glucosa debe ser monitoreado para evitar hipoglicemia como parte del tratamiento estándar del paciente con HSAa (Clase IIb; Nivel de Evidencia B).
- (u) La Glucosa sérica deberá ser mantenida por debajo de 200 mg/dl (recomendación fuerte / nivel de evidencia moderado).
- (v) Es deseable que se controle la fiebre durante el periodo de riesgo de desarrollar ICT; la intensidad de la fiebre podría reflejar el riesgo relativo individual de isquemia (recomendación fuerte / nivel de evidencia bajo). El control de agresivo de la fiebre hasta un rango normal de temperatura con moduladores estándares de la temperatura es razonable en la etapa aguda de la HSAa (Clase IIa; Nivel de Evidencia B).
- (w) Aunque la eficacia de muchos de los agentes antipiréticos (acetaminofen, Ibuprofen) sea baja, ellos pueden ser usados como terapia de primera línea (recomendación fuerte / nivel de evidencia moderado).
- (x) Es altamente deseable que, si los antipiréticos fallan en el control de la fiebre, se utilice la superficie fría de dispositivos intravasculares que son más efectivos, (recomendación fuerte / nivel de evidencia alto).
- (y) No hubo ningún impacto de las estatinas sobre la Mortalidad o el resultado funcional en los datos de los estudios evaluados. Otro estudio sugiere que el retiro brusco de las estatinas podría empeorar el resultado por lo que hay que tener precaución. El consenso general es que se debe esperar para pruebas definitivas antes de recomendar el uso rutinario de las estatinas, aunque si ya se ha iniciado puede considerarse opción del tratamiento (recomendación fuerte / nivel de evidencia bajo).
- (z) El uso de paquetes globulares en pacientes con anemia es razonable para disminuir el riesgo de isquemia cerebral. En nivel óptimo de la hemoglobina aun esta por determinarse (Clase IIb; Nivel de Evidencia B).
- Cabe agregar que es razonable el uso de angioplastia y/o uso selectivo de terapia vasodilatadora intra-arterial en pacientes con VECs, particularmente en aquellos que no responden rápidamente a la terapia hipertensiva (Clase IIa; Nivel de Evidencia B).

REFERENCIAS

1. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-1061.
2. Bederson JB, Connolly ES, 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(3):994-1025. 1.
3. Connolly ES, 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(6):1711-1737.
4. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management. *Stroke*. 2001;32(5):1176-1180.
5. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu L-M, et al. 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. *Lancet*. 2005;366(9488):809-817.
6. ECKER A, RIEMENSCHNEIDER PA. Arteriographic evidence of spasm in cerebral vascular disorders. *Neurology*. 1953;3(7):495-502.
7. Dhar R, Diringner MN. The burden of the systemic inflammatory response predicts vasospasm and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):404-412.
8. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: What is the most clinically relevant definition? *Stroke*. 2009;40(6):1963-1968.
9. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:113-119.
10. Rahimi SY, Brown JH, Macomson SD, Jensen M a, Alleyne CH. Evolution of the treatment of cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2006;20(6):E4.
11. Rodriguez Garcia PL, Rodriguez Pupo LR, Rodriguez Garcia D. Diagnostico de la isquemia cerebral tardia y el vasoespasma cerebral en la hemorragia subaracnoidea. *Neurologia*. 2010;25(5):322-330.
12. Vergouwen MDI, Ildigwe D, MacDonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke*. 2011;42(4):924-929.
13. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
14. Suzuki H, Muramatsu M, Kojima T, Taki W. Intracranial Heme Metabolism and Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(12):2796-2800.
15. Lv S-Y, Wu Q, Liu J-P, et al. Levels of Interleukin-1beta, Interleukin-18, and Tumor Necrosis Factor-alpha in Cerebrospinal Fluid of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients May Be Predictors of Early Brain Injury and Clinical Prognosis. *World Neurosurg*. December 2017
16. Cai J, Xu D, Bai X, et al. Curcumin mitigates cerebral vasospasm and early brain injury following subarachnoid hemorrhage via inhibiting cerebral inflammation. *Brain Behav*. 2017;7(9):e00790.
17. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009;31(2):151-158.
18. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: From delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. 2011;43(1):27-40.
19. Zheng VZ, Wong GKC. Neuroinflammation responses after subarachnoid hemorrhage: A review. *J Clin Neurosci*. 2017;42:7-11.
20. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage: Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803-824.
21. Nathal E, Lóopez-González F, Rios C. Angiographic scale for evaluation of cerebral vasospasm. In: *Cerebral Vasospasm*. Vienna: Springer Vienna; :225-228.

22. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(5):921-926.
23. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: A meta-analysis. *Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1853-1860.
24. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B, et al. Emerging Markers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;107:148-159.
25. Kalanuria A, Nyquist PA, Armonda RA, Razumovsky A. Use of Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound in the Neurocritical Care Unit. *Neurosurg Clin N Am*. 2013;24(3):441-456.
26. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2016;124(5):1257-1264.
27. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of Cisternal and Ventricular Blood on Risk of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: The Fisher Scale Revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012-2020.
28. Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, Chen W, Tsubokawa T, Zhang JH. Simvastatin attenuation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats via increased phosphorylation of Akt and endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci Res*. 2008;86(16):3635-3643.
29. Barbarawi M, Smith SF, Jamous MA, Haboub H, Suhair Q, Abdullah S. Therapeutic approaches to cerebral vasospasm complicating ruptured aneurysm. *Neurol Int*. 2009;1(1):e13.
30. Latorre JGS, Chou SHY, Nogueira RG, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(5):1644-1652.
31. Kreiter KT, Mayer S a, Howard G, et al. Sample size estimates for clinical trials of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(7):2362-2367.
32. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Bmj*. 1989;298(March):636-642.
33. Wong GKC, Poon WS, Chan MT V, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010;41(5):921-926.
34. MacDonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-3021.
35. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an Endothelin Receptor Antagonist, in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Surgical Clipping: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial (CONSCIOUS-2). *Vol 10.*; 2011.
36. Cheng G, Wei L, Zhi-Dan S, Shi-Guang Z, Xiang-Zhen L. Atorvastatin ameliorates cerebral vasospasm and early brain injury after subarachnoid hemorrhage and inhibits caspase-dependent apoptosis pathway. *BMC Neurosci*. 2009;10:7.
37. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):666-675.
38. Turner CL, Budohoski K, Smith C, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2015;77(5):786-793.
39. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):1067-1076.
40. Diringner MN, Bleck TP, Hemphill JC, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-240.
41. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11(4):220.
42. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78(4):537-547.