

Diagnóstico de vasoespasm secundario a hemorragia subaracnoidea aneurismática con dos métodos de neuroimagen en pacientes adultos críticamente enfermos en la terapia intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Jocelyn Cruz-Pérez¹, Sandra Porcayo Liborio², Erika Rivera Duron³

RESUMEN

La hemorragia subaracnoidea secundaria a aneurisma intracraneal es una patología con alta morbimortalidad. El 50% de los sobrevivientes desarrollan disfunciones cognitivas a largo plazo y nunca volverán a su estado anterior, pese a los avances en el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia subaracnoidea (HSA), la terapéutica e intervenciones son todavía limitadas y los resultados clínicos permanecen decepcionantes. El diagnóstico de la HSA; se realiza con tomografía y la localización del aneurisma con angiografía cerebral. El vasoespasm y el resangrado son las principales complicaciones. La angiografía cerebral es el estándar de oro para el diagnóstico de vasoespasm. El vasoespasm angiográfico identificado en cerca del 60% de los pacientes es causa de déficit neurológico. El Doppler transcraneal ha sido utilizado con éxito variable como un método no invasivo seguro y repetitivo para identificar y cuantificar el vasoespasm. Las medidas seriadas son más útiles para predecir el desarrollo de espasm en tanto que medidas aisladas suelen tener pobre correlación clínica o angiográfica. Por medio de este estudio se revisaran los métodos de diagnóstico: angiografía y Doppler transcraneal por medio de resultados que se tomarán de los expedientes clínicos de pacientes críticamente enfermos, a fin de diagnosticar el vasoespasm cerebral.

Palabras clave: vasoespasm, hemorragia subaracnoidea aneurismática, adultos, terapia intensiva.

Vasospasm secondary diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with two imaging methods in critically ill adult patients in intensive care at the National Institute of Neurology and Neurosurgery

ABSTRACT

Subarachnoid hemorrhage secondary to intracranial aneurysm is a disease with high morbidity and mortality. 50% of survivors develop long-term cognitive dysfunctions and never return to their previous state, despite advances in diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage (HSA), therapeutics and interventions are still limited and the clinical results remain disappointing. Diagnosis of HSA; scan is performed with the location of the aneurysm and cerebral angiography. Vasospasm and rebleeding are the main complications. Cerebral angiography is the gold standard for diagnosing vasospasm. The angiographic vasospasm identified in about 60% of patients causes neurological deficit. The transcranial Doppler has been used with varying success as a noninvasive and repeatable sure to identify and quantify the method vasospasm. The serial measurements are most useful for predicting the development of spasm while isolated measures often have poor clinical or angiographic correlation. Through this study diagnostic methods be revised: angiography and transcranial Doppler through results to be taken from the clinical records of critically ill patients in order to diagnose cerebral vasospasm.

Keywords: vasospasm, aneurysmal subarachnoid hemorrhage, adult, intensive care.

El vasoespasmos se define como un estrechamiento focal o difuso temporal en el calibre del vaso, debido a la contracción del músculo liso en la pared de las arterias, se detecta por angiografía o estudios de imagen (Doppler transcraneal DTC, resonancia magnética RM, tomografía computada CT) o durante *clipaje* quirúrgico.

Hemorragia subaracnoidea aneurismática HSA es la causa más común de lesión significativa a vasoespasmos. A pesar de los avances de las últimas 3 décadas, el tratamiento endovascular y quirúrgico del aneurisma y las mejoras en los cuidados intensivos neurológicos, el vasoespasmos cerebral sigue siendo la principal causa de muerte y discapacidad en los pacientes después la hemorragia inicial.

Este es un problema importante debido a que la incidencia estimada de HSA aneurismática en los Estados Unidos de Norteamérica es de entre 21,000 a 33,000 personas al año¹.

El vasoespasmos se produce en el 67% de los pacientes con HSA aneurismática, del 30 al 40% es sintomática y en resultado de procesos hemorrágico cerebral en el 10 al 45%²⁻⁶.

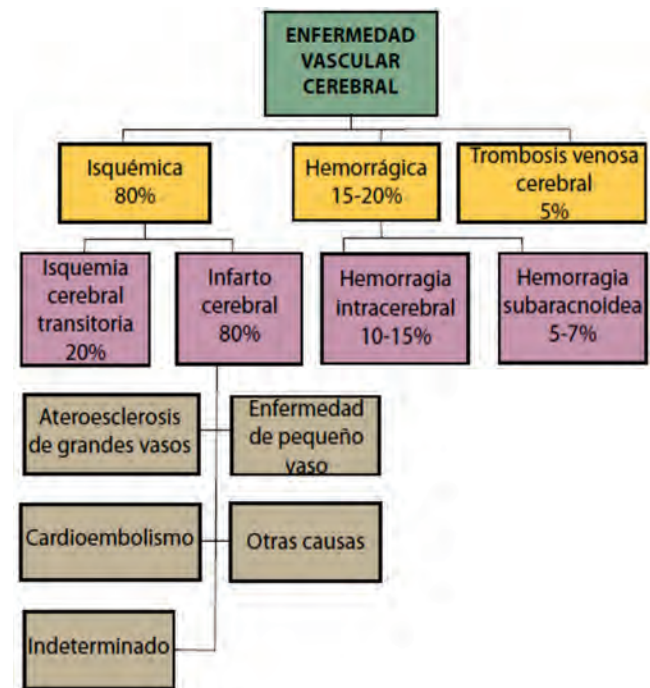
Las consecuencias del resultado vasoespasmos son discapacidad en el 25 al 50% de los supervivientes, ya que sólo del 30 al 45% regresan a su trabajo anterior, como causa de muerte se considera del 10 a 23%^{4,5,7,8}.

El vasoespasmos y el déficit neurológico retardado en la HSA aneurismática siguen siendo las causas más incomprensibles en la cadena de acontecimientos en donde participan las vías comunes de inflamación que involucran; lesiones en la biomecánica vascular alteradas, autorregulación disfuncional, trombo-embolismo en la microcirculación, pobre garantía en la anatomía vascular con una importante influencia genética. En la actualidad no existe un consenso sobre los tiempos de tratamiento de dichas complicaciones, aunque hay recomendaciones y guías publicadas que dan pauta a vigilancia⁹.

En México, en el estudio RENAMEVASC representó del 10 al 15% del total de EVC hemorrágico (cuadro 1). El 80% de los casos son secundarios a ruptura de un aneurisma sacular, representando entre el 4 y 7% de todos los EVC con una alta morbimortalidad: el 45% de los pacientes fallece en los primeros 30 días y el 50% de supervivientes evolucionan con secuelas irreversibles. Su incidencia es de 10.5 casos por 100,000 personas por año, afecta principalmente a la población menor de 65 años¹⁰⁻³².

Aproximadamente el 11% de los pacientes mueren antes de recibir atención médica, 40% adicional de pacientes mueren dentro de las 4 semanas después de su ingreso al hospital. Hasta el 30% de los supervivien-

tes muestran una significativa morbilidad y dependerá de otros para actividades de la vida diaria^{33,34}. Casi el 50% de los sobrevivientes desarrollan disfunciones cognitivas a largo plazo y nunca volveran a su estado anterior³⁵. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la HSA, la terapéutica eficaz, las intervenciones médicas y quirúrgicas son todavía limitados y los resultados clínicos permanecen decepcionantes. Hay evidencia sustancial de que las dos principales complicaciones contribuyen a la mortalidad y morbilidad significativa asociado con HSA: vasoespasmos cerebral (VSC) y lesión cerebral temprana (LCT) cuadro 1.



Cuadro 1. Incidencia de enfermedad vascular en México. Estudio RENAMEVASC.

El papel de la inflamación y biomecánica del vasoespasmos

Fisiopatología

El vasoespasmos cerebral (VSC) se produce; por lo general, en el día 3 después de la HSA, los picos en los días 6 y 8, y con una duración de 2 a 3 semanas³⁶. El vasoespasmos cerebral ha sido considerado la principal causa de alta mortalidad y mal pronóstico³⁷, por lo tanto las investigaciones se han centrado principalmente en

Recibido: 31 de marzo 2015. Aceptado: 14 de abril 2015.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. 14269 México D.F. E-mail: jocie.cp@hotmail.com

el vasoespasmo y sus secuelas durante las últimas décadas. Sin embargo, la tasa de éxito con respecto a mejorar los resultados es limitada. Adicionalmente aunque alrededor del 70% de los pacientes puede presentar vasoespasmo cerebral angiográfico después de la HSA, sólo alrededor del 30% mostrara déficit neurológicos. La lesión cerebral temprana se refiere a la inmediata al cerebro, dentro de las primeras 72 hs tras HSA. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes incluyen lesión cerebral por isquémica global inmediata causada por aumento agudo de la presión intracraneal y cerebral con disminución del flujo sanguíneo cerebral, iniciación de señalización de la muerte celular, ruptura de la barrera hematoencefálica, edema cerebral e inflamación³⁸.

Vasoespasmo y óxido nítrico

La vía del óxido nítrico endotelial ha sido implicada como un importante mecanismo fisiopatológico en el desarrollo del vasoespasmo cerebral. El óxido nítrico (NO) es producido por el óxido nítrico endotelial sintetasa (eNOS) en el endotelio cerebrovascular, este se difunde a través de las células musculares lisas y estimulando a guanilil ciclasa soluble (sGC), que conduce a la generación de monofosfato de guanilil ciclasa (cGMP).

EL cGMP activa los canales de calcio intracelular, así como, el transporte calcio libre (Ca²⁺) en el compartimento intracelular produciendo relajación de las células del musculares³⁹. Vatter, *et al*, en sus estudios concluyó que es de suma importancia la vía de NO endotelial cGMP dependiente para reducir el vasoespasmo cerebral arterial cerebral⁴⁰. Osuka *et al*, demostró que el eNOS se activó de manera significativa en las arterias basilares en etapas tempranas después del inicio de la HSA, acompañado por la regulación positiva de la proteína monofosfatos quinasa (MPK) y monofosfato quinasa activada (AMPKa). La vía de señalización MPK a eNOS podría formar parte importante en la modulación del flujo sanguíneo cerebral en vasoespasmo⁴¹. Como intervención terapéutica, 17 β -estradiol benzoato de metilo (E2) se ha propuesto para atenuar el vasoespasmo y preservar la expresión de eNOS mediante la activación de receptor subtipo A estrógeno (EEI)⁴².

El vasoespasmo cerebral y vía de endotelina

La endotelina juega un papel importante en el desarrollo de vasoespasmo cerebral después de la HSA. La endotelina-1, es un potente vasoconstrictor, se aisló a partir células endoteliales porcinas cultivadas por Yanagisawa, *et al*⁴³ que actúa por dos receptores especí-

ficos, ET (A) y ET (B)⁴⁴. Los niveles elevados de endotelina se han encontrado en líquido cefalorraquídeo de pacientes después de la HSA⁴⁵. La activación de ET (A) receptor en las células musculares lisas arteriales, ocasiona vasoconstricción, mientras que el receptor subtipo ET (B1), expresado en células endoteliales vasculares, media los efectos vasodilatadores de la endotelina. El receptor subtipo ET (B2) se localiza en las células de músculo liso causando vasoconstricción⁴⁶. Vatter, *et al*, demostró una expresión del receptor de ET (B1) por método de inmunohistoquímica presencia de dicho subtipo en el endotelio vascular durante el desarrollo de vasoespasmo cerebral retardado⁴⁷. Ansar, *et al*; informo que HSA indujo regulación positiva del receptor ET (B1) en células musculares lisas vasculares cerebrales durante las primeras 48 hs con importante retraso y disminución de vasoespasmo⁴⁸.

El vasoespasmo cerebral y factor inducible por hipoxia-1

El factor inducible de hipoxia -1 (HIF-1) es un factor de transcripción implicado en varios procesos biológicos, incluyendo metabolismo energético, angiogénesis, eritropoyesis, supervivencia celular y apoptosis. HIF-1 es una molécula clave en la respuesta fisiopatológica a la hipoxia y estrés oxidativo que regula más de 40 genes, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), eritropoyetina, BNIP3, y transportador-1 de glucosa. Datos experimentales previos sugieren que HIF-1 puede desempeñar una doble función, mediante la activación en las vías de producción y muerte celular en el sistema nervioso central, en el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico⁴⁹. Del mismo modo, la expresión de proteína HIF-1 ha demostrado ser alto regulador de lesión célula en el día 7 después de la HSA. Administración de deferoxamina (DFO), un activador de HIF-1 en el día 4 aumento la expresión de la proteína HIF-1 y la disminución de este en su actividad en el día 7 atenuó el vasoespasmo de la arteria basilar en modelos animales con HSA. 2-Methxy-estradiol (2ME2), un inhibidor de HIF-1, administrado una hora después de la HSA atenua el vasoespasmo cerebral y déficits neurológicos⁵⁰. Se ha especulado que también podría desempeñar un papel en la muerte y mayor supervivencia neuronal en el contexto de la HSA. La activación de HIF-1 en una etapa temprana después de la HSA puede ser perjudicial mientras que la estimulación HIF-1 en una etapa posterior podría ser neuroprotector. Sin embargo, los beneficios de HIF-1 que median estos beneficios y efectos perjudiciales después de la HSA permanecen para ser dilucidados.

Vasoespasmos e inflamación

El papel crítico de las cascadas proinflamatorias en el desarrollo y mantenimiento de vasoespasmos cerebral después de la HSA son cruciales. Existe evidencia en que la administración de estatinas después de la aparición de la HSA atenúa el vasoespasmos y disminuye la migración de granulocitos perivasculares en las 72 hs después de la HSA, lo que sugiere la eficacia de las estatinas en la focalización del vasoespasmos dependiente de sus efectos anti-inflamatorios⁵¹.

Zhou, *et al*, demostró que la HSA induce un aumento de factor nuclear κ B (NF- κ B) unido a la actividad al ácido desoxirribonucleico (ADN) y los niveles de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) ocasionando mayor lesión vascular desencadenado por la estimulación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula adhesión celular vascular -1 (VCAM-1) en el día 5 después de la HSA⁵². La administración de ditiocarbamato de pirrolidina (PDTC), un inhibidor de NF- κ B, antagoniza dicha cascada de lesiones. Efectos HSA inducida por el vasoespasmos y su atenuación en la HSA, indica que el NF- κ B media un estado pro-inflamatorio y puede contribuir al desarrollo de vasoespasmos cerebral⁵³. N-bencil-oxycarbonil-Val a la cetona asp-fluorometil (Z-VAD-FMK) un inhibidor de caspasa, ha demostrado reducir el vasoespasmos cerebral en el día 2 después de la HSA, que se asocia con una disminución en la liberación de IL-1 β en el líquido cefalorraquídeo y los niveles de caspasa-1 e IL-1 β en la infiltración de macrófagos en el espacio subaracnoideo. Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), una quimosina que es un potente inductor en la atracción de los macrófagos, ha sido implicados en los procesos inflamatorios perjudiciales, asociada con accidente cerebrovascular y otros trastornos en el sistema nervioso. Se han encontrado que el mRNA y los niveles de proteína de MCP-1 aumentaron en tiempo paralelo al curso para el desarrollo de vasoespasmos cerebral (alcanzó su punto máximo en el día 5) lo que sugiere que los antagonistas específicos de MCP-1 pueden ser beneficioso para prevenir el vasoespasmos causada por lesión en la HSA⁵⁴.

El vasoespasmos cerebral / principios de lesiones y cerebro

El estrés oxidativo en niveles de anión superóxido en el líquido cefalorraquídeo han demostrado estar aumentados en paralelo al desarrollo de vasoespasmos cerebral. Las estrategias de tratamiento en la inhibición de enzimas generadores de radicales libres o captación de radicales libres se han reportado para atenuar vasoespasmos en modelos animales de HSA. El efecto

protector se asocia con disminución de niveles de peroxidación lipídica en cerebro y suero, por un aumento de la expresión superóxido de dismutasa⁵⁵. Otra vía es la hipersensibilidad de la arteria basilar a los radicales de hidroxilo se ha implicado en la base de la patogénesis del vasoespasmos cerebral tras hemorragia subaracnoidea⁴⁸. Concluyendo; los radicales libres pueden dañar las neuronas y otros tipos celulares neuronales mediante el aumento de la peroxidación de lípidos, daño por oxidación y degradación de proteínas en consecuencia daño en el ADN, que resulta en lesión endotelial, en la barrera hematoencefálica (BBB) y activación de cascadas apoptóticas que ocasionan procesos necróticos celulares⁵⁶.

El vasoespasmos cerebral y apoptosis

La apoptosis es uno de los principales componentes fisiopatológicos de lesión cerebral precoz, y también pueden desempeñar un papel importante en la etiología del vasoespasmos cerebral. Zhou *et al*, demostró previamente que el tratamiento con inhibidores de caspasa disminuía la apoptosis endotelial y el vasoespasmos en SAH.

Reducción de la apoptosis mediante inhibidores de la p53, en la prevención vasoespasmos severo vascular dio como resultados: disminución del daño en la barrera hematoencefálica (BBB), regulación de la caspasa 8, del citocromo C, de factor inductor de la apoptosis de (AIF) y de la caspasa 3 en las arterias basales⁵⁷.

Vasoespasmos después de la HSA

En estatinas y vasoespasmos cerebral los estudios experimentales y clínicos previos han sugerido que el tratamiento con 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMGCoA) inhibidores de la reductasa de la coenzima A, también conocido como estatinas, promueve la función endotelial, y reduce el vasoespasmos cerebral en el contexto de SAH.

Recién, Sugawara *et al*, han demostrado que la administración de simvastatina atenúa el vasoespasmos cerebral (vasoespasmos) y mejorar a los resultados neurológicos, mediante la activación de la vía PI3K / Akt / eNOS⁶³, al reducir la muerte celular por apoptosis, previene la disrupción sanguínea en la barrera hematoencefálica, atenuando el vasoespasmos cerebral para mejorar el resultado neurológico HSA, además de la regulación y disminución de activación de la caspasa 3 y caspasa 8, contribuyendo; así, a la neuroprotección⁵⁸.

La vasoconstricción severa puede lesionar las células endoteliales, causando una disminución en la

producción de células endoteliales de NO y de prostaglandinas (PGI₂); así como, una disminución de la respuesta a vasodilatadores circulantes promoviendo vasoconstricción. Otros efectos es la adhesión y factores quimiotácticos (célula moléculas de adhesión vascular por medio de la molécula de adhesión celular tipo 1 y la molécula de adhesión celular intracelular 1, así como, de la proteína quimiotáctica de monocitos quienes promueven las respuestas inflamatorias celular (interleuquinas- IL-1, IL-6, y la IL-8, factor de necrosis) fagocitosis (macrófagos y metaloproteinasas de la matriz [MMP] -MMP-1, MMP-2, y MMP-9) por la activación de leucocitos quienes secuestran celulasa; así como, fagocitos mononucleares.

La trombina y vasoespasm cerebral

La trombina, es una proteína de coagulación de la serina proteasa, que se ha implicado previamente en la patogénesis del vasoespasm cerebral después de la HSA y permeabilidad en la barrera hematoencefálica en accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico. La actividad de la trombina en líquido cefalorraquídeo de pacientes ha demostrado que coincide con el desarrollo del vasoespasm cerebral y grado de HSA. La inhibición de la actividad de la trombina por antitrombina III atenúa el vasoespasm cerebral, que se asocia con una disminución de la actividad inmunológica de MAPK en células musculares lisas de la arteria basilar. Nuevos datos proporcionan evidencia adicional de que inhibición de la trombina es un potente factor de neuroprotección en la evolución de la HSA en vasoespasm y lesión cerebral temprana, que contribuyen a la mortalidad significativa y la morbilidad de la HSA⁵⁹.

Detección y monitoreo del vasoespasm

El inicio de los síntomas del vasoespasm puede ser insidioso o súbito. Los síntomas como cefalea intensa, rigidez de nuca y elevación de la temperatura, son inespecíficos. Otras manifestaciones como *delirium*, confusión, deterioro del estado de alerta con o sin déficit neurológico focal se presentan con frecuencia en estos enfermos. La valoración neurológica continua es fundamental como parte de la monitorización neurológica en la unidad de cuidados intensivos. La falta de monitorización y evaluación clínica puede confundir el diagnóstico del vasoespasm con otras complicaciones de la HSA.

Los estudios de imagen ya sea invasivos o no invasivos son herramientas que nos ayudan a corroborar el diagnóstico de vasoespasm, o su magnitud; así como, guiar la terapéutica y respuesta a la misma. La

angiografía cerebral sigue siendo el *estándar de oro* para el diagnóstico del vasoespasm cerebral; sin embargo, en enfermos con grave inestabilidad hemodinámica secundaria a HSA el traslado de los enfermos a una sala de hemodinamia para realizar dicho procedimiento es complicado; por lo que, existen técnicas no invasivas que son usadas en la cabecera del enfermo con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de vasoespasm como el ultrasonido *Doppler* transcraneal (DTC). El uso de la tomografía axial contrastada (TAC) y técnica de perfusión cerebral son herramientas útiles para evaluar la hemodinamia y el metabolismo cerebral de los enfermos con HSA. En la tabla 1 se describen los diferentes métodos para monitorizar el vasoespasm cerebral en los enfermos con HSA⁹.

Table 2. Monitoring methods for vasospasm.

Test	Reference range or index followed	Supportive data
Transcranial Doppler ultrasonography	Flow velocities, >140 cm/s considered moderately elevated	Clinical trials; sensitive for angiographic vasospasm but not DIND
Angiography	Radiologic evidence of decreased vessel caliber	Gold standard; clinical practice and series
Jugular venous oxygen saturation	SjvO ₂ < 65%	Few small series; good in correlation with TCD and other testing
Cerebral tissue oxygen tension monitors	PbtO ₂ < 20 mm Hg	Few small series, as with SjvO ₂ ; good in correlation with other studies
Cerebral microdialysis	Monitor increasing trends of glutamate, lactate, and other small molecules	Few specialized center reports; can predict DIND but not soon enough for clinical intervention
Perfusion CT and MRI	Alteration of signal or contrast density quantified by computed algorithms	Small patient series
Xenon CT and SPECT	Similar to above	Small patient series

CT, computed tomography; DIND, delayed ischemic neurologic deficit; MRI, magnetic resonance imaging; PbtO₂, brain tissue oxygen pressure; SjvO₂, jugular venous oxygen saturation; SPECT, single-photon emission computed tomography; TCD, transcranial Doppler ultrasonography.

El vasoespasm angiográfico se ha detectado desde 48 hs posterior a HSA. En 10% de los casos reportados en un estudio prospectivo el vasoespasm sintomático es raro dentro de primeros 3 días de la HSA y los picos son aproximadamente en el día 8. El vasoespasm sintomático ocurre en aproximadamente el 4% de los casos después del día 13, sin embargo, varios episodios de HSA aneurismática puede prolongar este curso.

Fisher; es una clasificación utilizada como herramienta para ayudar a predecir la probabilidad de vasoespasm. En caso de deterioro neurológico retardado después de la HSA, es importante tener un amplio diagnóstico diferencial en particular cuando el deterioro no es focal. Una cuidadosa evaluación frecuente del examen neurológico es esencial, pero no suficiente para la detección de vasoespasm sintomática, sobre todo en pacientes con lesiones neurológicas graves que condiciona pérdida del estado de alerta poshemorragia. Estos pacientes que requieren sedación para manejo de la presión intracraneal (PIC) con apoyo de manejo en la ventilación mecánica, pueden sufrir retraso en el diagnóstico solamente por clínica de vasoespasm ocasionando isquemia relacionada a vasoespasm.

Las herramientas para la evaluación del calibre de grandes vasos, tales como *Doppler* transcraneal (DTC)

y la imagen de perfusión con la tomografía computada angiográfica (CTA); así como, la angiografía, resonancia magnética (MR), son herramientas para evaluación del impacto fisiológico del vasoespasma, no así existen otros métodos de apoyo; tales como electroencefalograma (EEG), espectroscopia infrarroja y monitoreo de oxígeno cerebral, son complementos adecuados en la detección vasoespasma cerebral sintomático^{60,61}.

La TC angiográfica (TCA) y tomografía computarizada de perfusión de imagen (TCP) son cada vez más utilizados para evaluar a los pacientes para relevancia clínica de vasoespasma e isquemia, en particular aquellos con pobre estado neurológico. Las ventajas de TC incluyen evaluación precisa no invasiva de formación de imágenes rápida, adquisición y reconstrucción de imágenes y en donde no hay limitación anatómica en la formación de imágenes (como DTC).

En una reciente publicación meta-análisis, la TCA tenían 79,6% de sensibilidad (IC del 95, 74,9% - 83,8%) y 93,1% de especificidad (IC del 95, 91,7%, 94,3%). La combinación además de TCP

74,1% CI sensibilidad (95%, 58,7% -86,2%) y 93,0% de especificidad (IC del 95, 79,6, 98,7%). Aunque los escáneres de TC portátiles son más ampliamente utilizados en las unidades de terapia intensiva neurológica, la mayor parte de pacientes todavía son transportados a la sala de radiología para formación de imágenes, siendo una desventaja para pacientes inestables y en estado crítico⁶⁰.

Utilidad de DTC. Análisis ultrasonográfico de la hemodinámica cerebral por DTC

Introducido por Aaslid, *et al*, en 1982, se ha convertido en un pilar fundamental en la detección de vasoespasma cerebral. TCD es un técnica ultrasónica barata no invasiva portátil que mide la velocidad del flujo sanguíneo y la dirección en las porciones proximales de las arterias cerebrales más grandes a través de una ventana acústica transtemporal. La Academia Americana de Neurología y el comité experto, refiere el nivel A, como evidencia clase II al apoyar el uso de TCD dado que el vasoespasma grave puede ser identificado de manera fiable, a pesar de la variable sensibilidad y velocidad sanguínea. Los valores normales para la arteria cerebral medida (ACM) 62± 12 cm/s. El vasoespasma de la ACM corresponde con una velocidad media de 120 cm/s, velocidades medias de 200cm/s o mayores indican vasoespasma severo y se correlaciona con 50% o mayor de estrechamiento en la angiografía.

Ventajas del monitoreo del DTC: se puede llevarse a cabo junto a la cama de un paciente (por lo tanto no tiene que mover a un paciente en estado crítico) sien-

do altamente específico para la detección de estrechamiento vascular; requiere de no tiene efectos secundarios, y se puede repetir con la frecuencia necesaria o deseada. *Limitaciones:* es un operador dependiente, requerir una buena ventana acústica, puede ser un falso positivo con hipertensión inducida, pueden tener una pobre correlación con la angiografía cerebral en el territorio de la arteria cerebral anterior, y un reflejo falso vasoespasma en pequeño vasos en comparación con los métodos de perfusión de imagen. Para el protocolo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática; el Consejo Americano de eventos vasculares, Heart Association (guías y recomendaciones de Stroke) afirman que TCD no ha demostrado mejorar los resultados en el tratamiento de la HSA; sin embargo, se considera: *valioso en la guía de protocolo de vasoespasma y pueden ser complementarios a otros métodos diagnósticos.*

Las técnicas directas de medición del FSC (gases inertes, microesferas o isotopos radiactivos, tomografía de emisión de positrones o tomografía de emisión de fotón, entre otros) tiene gran complejidad y escasa aplicabilidad asistencial en resucitación. Sin embargo, las características principales de la circulación sanguínea intracraneal pueden analizarse de forma no invasiva mediante ultrasonografía *Doppler* espectral de las arterias del polígono de Willis, obtenida mediante DTC) o mediante ecógrafos convencionales (ultrasonografía dúplex transcraneal)

La DTC mide, en cada latido de las arterias cerebrales, la velocidad del flujo sanguíneo sistólica (VS) y diastólica (VD), calcula la velocidad media (Vm) ($Vm = [VS + 2VD] / 3$) y el índice de pulsatilidad ($[VS - VD] / Vm$). Mediante combinación de las Vm y los índices de pulsatilidad (IP) registrados pueden identificarse 5 patrones de velocidad de flujo que representan otras tantas posibilidades hemodinámicas. La DTC determina el FSC de forma indirecta, ya que la velocidad registrada es el cociente entre el FSC y el área del vaso que atraviesa; el diámetro de los vasos del polígono de Willis se mantiene constante, incluso en condiciones extremas de hipo ventilación/hiperventilación o hipotensión/ hipertensión, los cambios en la velocidad del FSC reflejaran de forma fiel los producidos en el propio FSC.

Estos patrones pueden ser aplicados a una única arteria, habiendo sido utilizados para medir su grado de estenosis/reperforación, pero también al conjunto de la circulación cerebral, permitiendo un *mapeo* de la distribución del FSC que se ha correlacionado con el realizado con técnicas más complejas.

En los seres humanos, el patrón hemodinámico cerebral predominante (patrón normodinámico) muestra velocidades de FSC dentro del rango de la normalidad

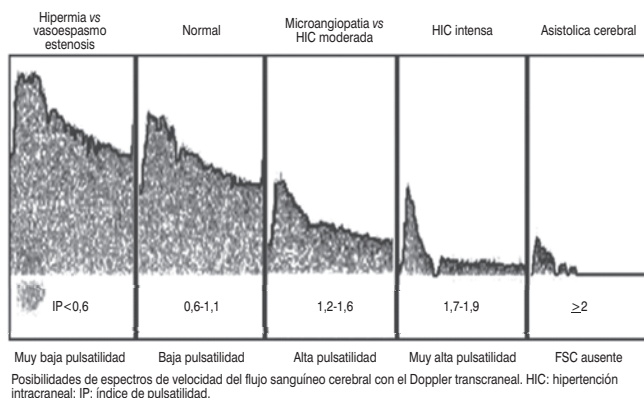
para la edad y una baja pulsatilidad (IP = 0,6-1,1), que es fiel reflejo de la baja resistencia al paso de sangre del conjunto de la circulación intracraneal. Cuando la velocidad del FSC está aumentada por encima de los valores normales, se asocia a una baja pulsatilidad (IP < 0,6) (patrón hiperdinámico), que refleja una menor resistencia vascular en la circulación más allá del vaso insonado (p. ej., de existir vasoespasmo o estenosis del propio vaso) o un mayor flujo de sangre en su interior (en caso de hiperemia). Para discriminar entre ambas posibilidades, se puede emplear el índice de Lindegaard, que es el cociente entre las velocidades registradas en arterias cerebrales medias (ACM) y en los segmentos distales submandibulares de las arterias carótidas internas (ACI-DIST) ipsilaterales; si bien es todavía materia de discusión, cocientes menores de 3 se asocian a hiperemia mientras valores mayores se corresponderían con vasoespasmo. Datos similares pueden obtenerse en la arteria cerebral anterior.

La hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de un aneurisma causa parada cardíaca con más frecuencia de la que se piensa habitualmente, debiendo tenerse en cuenta tanto en la fase inicial, pues contraindica algunas técnicas de reperfusión miocárdica como la fibrinólisis sistémica, como por la posibilidad de desarrollar después fenómenos de vasoespasmo e isquemia con facilidad detectables con el DTC. La principal aplicación clínica de utilización del DTC fue y es la detección temprana de la aparición de vasoespasmo arterial (patrón de hiperdinamia de baja pulsatilidad y cociente > 3 entre Vm ACM y Vm ACI-DIST), evitando la aparición de isquemia focal e *ictus*. En la actualidad; sigue siendo de gran utilidad su detección en pacientes neurocríticos como los recuperados en coma tras la recuperación de una parada cardíaca, teniendo interés también la aplicación del DTC en la monitorización de su tratamiento (habitualmente con técnicas endovasculares)⁶².

Angiografía cerebral

Es el estándar de oro para el diagnóstico de vasoespasmo. La presencia angiográfica del vasoespasmo es un estrechamiento luminal de las arterias involucradas que pueden estar confinadas al área del aneurisma roto, áreas distales cerebrales o de manera difusa; o siendo intercalados por porciones segmentarias con áreas normales. El patrón difuso ha sido correlacionado con pobre pronóstico y mala evolución neurológica. El vasoespasmo angiográfico identificado en cerca del 60% de los pacientes es causa de déficit neurológico, en la mitad de los casos e identifica los casos susceptibles de tratamiento con angioplastia.

La angiografía por sustracción digital (ASD) se utiliza cuando se presenta un patrón difuso de vasoespasmo secundario a un proceso aneurismático. Múltiples estudios siguieron que cuando el sangrado se encuentra entre las circunvoluciones, la DSA es recomendado para confirmar en el diagnóstico de vasoespasmo. Se ha demostrado que TCA no puede revelar pequeños aneurismas siendo la angiografía cerebral un método diagnóstico eficaz a realizar, en especial cuando la hemorragia se acompaña de pérdida de consciencia. En los casos de HSA aneurismática con patrón difuso o distal, se considera como método diagnóstico de elección como ventaja de ser también terapéutico. En los pacientes de edad avanzada con enfermedades degenerativas vasculares, la TCA puede ser de apoyo en la mayoría de los casos ante riesgo de una lesión renal secundario a contraste. Sin embargo, la angiografía cerebral es aún ampliamente utilizada principalmente en casos en HSA aneurismática en lesiones perimesencefálicas (*Clase IIb*; nivel de evidencia C) Aunque TCA se considera suficiente cuando un aneurisma se puede tratar con *clipaje* quirúrgico, es controversial ante la capacidad para determinar si o no un aneurisma es susceptible de terapia endovascular dando una buena ventaja a la angiografía diagnóstica de manera inicial y en seguimiento de vasoespasmo arterial cerebral. La angiografía cerebral es más sensible para la detección en las dimensiones aneurismáticas y vasoespasmo tanto proximal como distal. La combinación de 2 y 3



Muy baja pulsatilidad Baja pulsatilidad Alta pulsatilidad Muy alta pulsatilidad FSC ausente
 Posibilidades de espectros de velocidad del flujo sanguíneo cerebral con el Doppler transcraneal. HIC: hipertensión intracraneal; IP: índice de pulsatilidad.

Cuadro 4. Clasificación de vasoespasmo angiografía de Yamamoto.

- Grado 0; nulo. Sin cambios en el calibre normal de la luz arterial.
- Grado I: ligero. Localizado < 50% de disminución del diámetro de la luz arterial.
- Grado II: moderado. Multisegmentario < 50% de disminución del diámetro de la luz arterial. Grado III. Severo. Miltisegmentario >50% de disminución del diámetro de la luz arterial.

dimensiones angiográficas cerebral; por lo general, proporciona la mejor descripción morfológica de la anatomía aneurismal con alta resolución espacial⁹.

Existe la clasificación de Yamamoto para estatificar el vasoespasmos arterial cerebral, así como para normar la conducta terapéutica (cuadro 4).

Tiempo de tratamiento intervencionista

No existe todavía un consenso sobre el momento para el tratamiento a pesar de la que evidencia muestra que el momento de intervención es crítica y la intervención temprana es fundamental para evitar la isquemia. El tratamiento médico para prevenir el vasoespasmos debe comenzar con el diagnóstico de HSA aneurismática. Como se ha expuesto con antelación, el desarrollo de progresión de déficit en nuevos síntomas neurológicos, con descarte de diagnósticos diferenciales (infección, convulsiones, hiponatremia, o mal funcionamiento de drenaje ventricular) sigue siendo necesario excluir el infarto cerebral secundario o no al vasoespasmos las causas de deterioro neurológico. Si el vasoespasmos se detecta o si hay sospecha clínica como causa probable de deterioro neurológico, la angiografía con catéter debe realizarse, si el vasoespasmos sintomático es refractario el tratamiento debe dirigirse de manera agresiva (angioplastia con balón, vasodilatador infusión intra arterial o ambos); esto debería ocurrir con la misma preocupación y urgencia como accidente cerebrovascular agudo. El tratamiento debe ser agresivo y precoz en menos de 2 hs para prevenir el infarto cerebral y mejorar la función neurológica en pacientes médicamente refractarios. En 1999, Rosenwasser, *et al* estudió 466 pacientes con escala de Hunt-Hess 1 al 4 con HSA aneurismática tratados con *clipaje* quirúrgico abierto o endovascular. De ellos, 93 desarrollaron vasoespasmos refractario y por vasoespasmos distal se sometieron a angioplastia con balón, además de papaverina intra arterial en infusión; 84 del 93 estaban disponibles para el seguimiento a los 6 meses. Ellos observaron que el 70% de los 51 pacientes tratados dentro de 2 hs demostraron mejoría clínica a largo plazo, mientras que sólo el 40% de los 33 pacientes tratados más de 2 hs (hasta 18 hs) tuvieron una mejoría a largo plazo. Se llegó a la conclusión de que una ventana de 2 hs puede hacer la diferencia en la restauración del flujo sanguíneo para mejorar el pronóstico y funcionalidad del paciente. Sin embargo, Eskridge, *et al*, encontraron que el 61% de los pacientes tratados con angioplastia con balón hasta 18 hs de aparición de los síntomas neurológicos observo mejoría neurológica.

Las contraindicaciones relativas para manejo endovascular incluyen mayor déficit neurológico fijo de

24 hs con estudios de imagen que demuestren infarto establecidos sin imágenes de penumbra, o un gran infarto existente en riesgo de hemorragia con reperfusión. Los pacientes no deben ser considerados para angioplastia con balón si DTC, TCA, o la angiografía no demuestran evidencia de vasoespasmos y neurológicamente el paciente se encuentra asintomático^{9,60}.

OBJETIVOS

Diagnosticar con estudio de imagen de ultrasonografía (*Doppler* transcraneal) si es efectivo en vasoespasmos cerebral en hemorragia subaracnoidea. En pacientes críticos, se realizará monitoreo vascular por medio de angiografía y *Doppler* transcraneal en presencia de vasoespasmos. Con ambos métodos diagnósticos de vasoespasmos correlacionaran más características clínicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo transversal. *Universo de estudio*: registro de la unidad de terapia intensiva del 1 de marzo del 2013 al 15 de septiembre del 2014. *Población de estudio*: expedientes de pacientes críticos en quienes se realizó ultrasonido *Doppler* transcraneal y angiografía; hospitalizados en la unidad de terapia intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Criterios de inclusión

Se tomaron datos de expedientes completos de pacientes que presentaran alteración de uno o más de los principales sistemas fisiológicos, que requieren soporte artificial de sus funciones vitales, asistencia continua potencialmente recuperables.

Pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva con presencia de hemorragia subaracnoidea aneurismal.

Criterios de exclusión

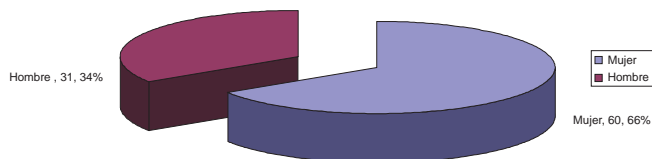
Eventos hemorrágicos intracraneales de otra etiología no aneurismal.

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos con base a los datos obtenidos en la hoja de captura de datos se realizó la base de datos la cual una vez completada; se graficó y valoró la sensibilidad, para obtener las conclusiones finales, una vez obtenidos se realizó el informe técnico final.

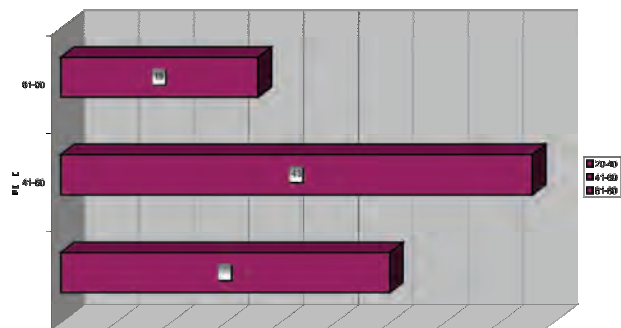
RESULTADOS

En nuestra población total se observa una relación de género hombre de 34 y mujeres de 66% gráfico 1.



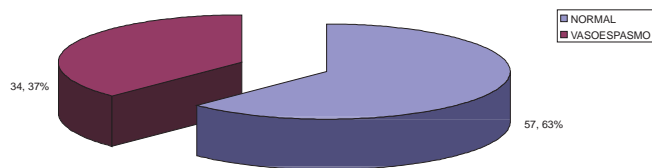
Gráfica 1. Género de la población total.

En rango de edad la población general se dividió en grupos: 40 a 60 años con un porcentaje de 48%, en segundo lugar 20 a 39 años con un porcentaje 33% y por último el grupo de edad con un rango de 61 a 80 años ocupando el 19% de la población restante gráfica 2.



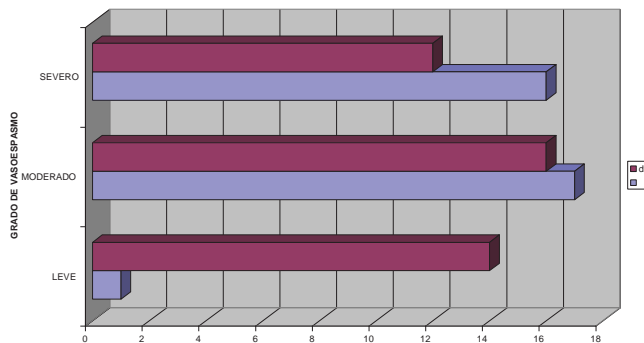
Gráfica 2. Grupos de edad población total.

En cuanto al diagnóstico de vasoespasmo con método de imagen por angiografía se observó que en la población el 37% presento vasoespasmo y 63% en los reportes de estudios normales gráfica 3.



Gráfica 3. Población con angiografía.

En esta gráfica se muestra la comparación de vasoespasmo con los métodos diagnósticos de imagen: angiografía y *Doppler* transcranial. Con predominio de grado de vasoespasmo moderado en ambos métodos diagnósticos, en números totales un 17 pacientes en angiografía y 16 de DTC, vasoespasmo severo en angiografía 16 pacientes y 12 por DTC, vasoespasmo leve con predominio de angiografía de 14 pacientes contra 1 paciente con DTC gráfica 4.



Gráfica 4. Diagnóstico de vasoespasmo angiografía/DTC.

De la población general en estudio el grado de estadificación de sangrado por medio de la escala de Fisher fue en *grado IV* en más del 50% con reporte total de 53 paciente, *grado III* de 24 pácientes, *grado II* 12 pacientes, grado I 2 pacientes gráfica 5.

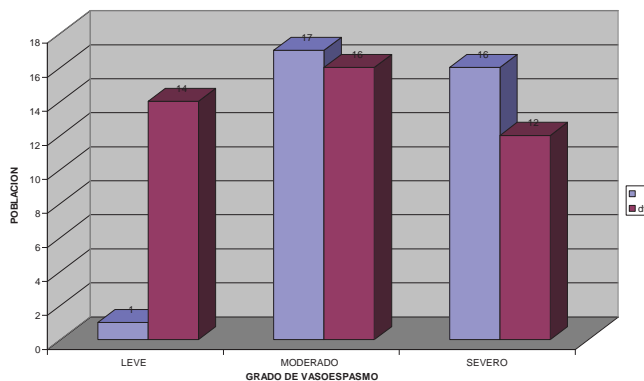
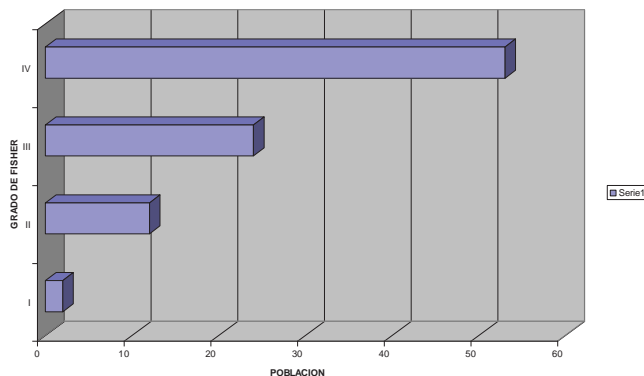
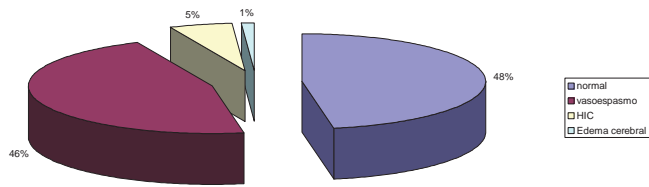


Gráfico 5. Diagnóstico de vasoespasmo angiografía vs DTC.



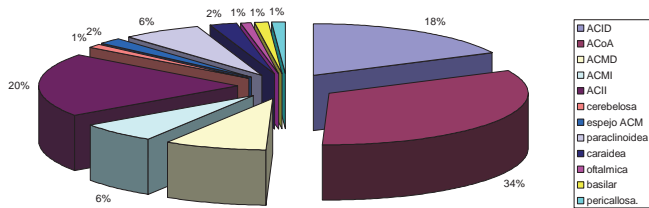
Gráfica 5. Grado de lesión hemorragia por escala de Fisher.

El método diagnóstico con *Doppler* transcranial se reportó en un 48% con características normales y el 46% con vasoespasmo. El reporte de aumento de índice de pulsatilidad se encontró en un 5%, así como, en el 1% con datos sugestivos por DTC de edema cerebral secundario a HSA gráfica 6.

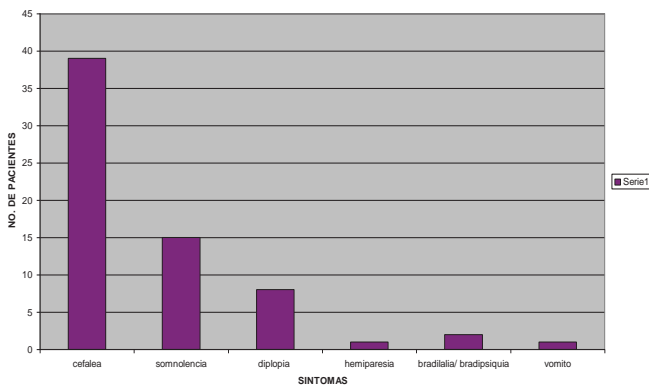


Gráfica 6. Diagnósticos identificados con DTC.

La afección arterial cerebral aneurismática se reporta en la población de estudio de la siguiente manera: con predominio de hallazgos aneurismáticos de ACoA en 31 pacientes, seguida de ACII con 19 pacientes, ACID 17 pacientes, ACMI 6 pacientes, ACMD 8 pacientes, arteria cerebelosa un paciente, aneurismas en espejo de ACM 2 pacientes, arterias paraclinoideas 6 pacientes, arterias coroideas 2 pacientes, arterias oftálmicas un paciente, arteria basilar un paciente, arteria pericallosa un paciente gráfica 7.



Gráfica 7. Arterias afectadas.



Gráfica 8. Síntomas asociados a vasoespasmos en población de estudio.

Cuadro 1. Sensibilidad y especificidad de *Doppler* transcraneal en vasoespasmos secundario a hemorragia subaracnoidea aneurismática.

	Evento Prueba USG Doppler 25 (A)	Evento Prueba negativa pero angiográfica 16 (B)	Total de observaciones
Positiva	25 (A)	16 (B)	41
Negativa	37 (C)	48 (D)	83
		62	124
Sensibilidad	A/ A+C= 0.40	Especificidad D/B+D+= 0.74	
Valor predictivo positivo	A/ A+B= 0.80		
Valor predictivo negativo	D/D+D= 0.55		

En cuanto a los síntomas más frecuentes encontrados secundario a vasoespasmos se reporta: cefalea en 39 pacientes, somnolencia 15 pacientes, diplopía 8 pacientes, bradilalia y bradipsiquia en dos pacientes, hemiparesia en un paciente, vómito un paciente. Los pacientes con apoyo de sedación y analgesia estuvieron presentes en 25 pacientes gráfica 8.

En total se analizaron 91 pacientes con predicción de vasoespasmos en la población en estudio, la sensibilidad del *Doppler* transcraneal fue de 40% y una especificidad del 72%, con un valor predictivo positivo de 60% y un valor predictivo negativo de un 55% cuadro 1.

DISCUSIÓN

En el estudio descriptivo el comportamiento de la población general tuvo un predominio en el grupo de género predominando el femenino; el cual se correlaciona con lo que se describe en la literatura médica con mayor incidencia de HSA en dicho sexo. En el rubro de reporte en grupo de edad se observó una correlación con lo reportado en las guías de HSA en donde existe mayor incidencia de hemorragia subaracnoidea que predominio en grupo de edad de 40 a 60 años.

De la población total se reportó el 37% positivos a vasoespasmos del 100% de la población total, con una adecuada correlación entre ambos métodos diagnósticos en vasoespasmos moderado casi equiparables, disminuyendo esta relación en vasoespasmos severo ante posibles procesos arteriales distales que no es específico en *Doppler* transcraneal o en segmentos distales lo que en angiografía es sensible y específico este tipo de padecimiento. Una importante discordancia en vasoespasmos leve entre ambos métodos diagnósticos es probable a descartar en procesos operador dependiente de DTC.

De la población que se reclutaron en su mayor población paciente en estado crítico, con mayor incidencia de Fisher *grado IV* con presencia de disfunciones orgánicas que requieren además de apoyo de sedación y analgesia, no así se reporta en la literatura mayor vasoespasmos en *grado III* que también está incluido en este estudio con mayor predominio de cefalea, pérdida del estado de alerta; así como, en apoyo de sedación. En menor proporción Fisher *II y I* ante paciente sólo sintomáticos ya sea por edema cerebral e incluso hipertensión endocraneana lo cual se mantuvo en monitoreo en cuidados críticos.

Los signos de hipertensión endocraneana y edema cerebral traducidos en síntomas como vómito, cefalea o diplopía se reportaron de manera oportuna por medio de DTC; no así, con angiografía.

De la incidencia de afección aneurismática arrojó

mayor presencia de lesiones en la circulación anterior, seguida de la circulación posterior lo cual se correlaciona estos resultados con la literatura internacional.

Se menciona en guías de HSA que ante grado de escala de Fisher III y IV en el 5^{to.} al 12^{vo.} día se realizó monitoreo en pacientes críticos, algunos monitorizados por clínica; en segundo por sólo en antecedente de Fisher se arrojaron importantes datos clínicos neurológicos lo cual estuvo justificado para realizar Doppler transcraneal e incluso angiografía ante cualquier cambio en estado neurológico con sospecha de vasoespasmo e incluso isquemia cerebral.

Se realizó medición de sensibilidad y especificidad de DTC para predicción de vasoespasmo lo cual resulto con baja sensibilidad del 40% y una especificidad del 72%, tal vez debido a la discordancia que existió en vasoespasmo leve entre ambos métodos diagnósticos no así, está recomendado el su uso de DTC para neuromonitoreo según las guías de strock 2014, para diagnóstico al pie de la cama en pacientes críticos y no críticos o condiciones de inestabilidad hemodinámica, además la angiografía es un método invasivo no factible en todos los hospitales, ya sea por falta de estructura y de personal entrenado para la realización e i interpretación de estudios.

CONCLUSIÓN

Se observó que la angiografía sigue siendo el de estándar de oro para predecir el vasoespasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea, comparado con Doppler transcraneal en casos de vasoespasmo distal como se menciona en la literatura, no así se sugiere continuar con estudios prospectivos para continuar evaluando su eficacia clínica.

REFERENCIAS

1. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354: 387-96.
2. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, et al. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985;16:562-72.
3. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999;90:1018-24.
4. Song MK, Kim MK, Kim TS, et al. Endothelial nitric oxide gene T-786C polymorphism and subarachnoid hemorrhage in Korean population. *J Korean Med Sci* 2006;21:922-6.
5. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin a receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005;103:9-17.
6. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, et al. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:97-103.
7. Ropper AH, Zervas NT. Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. Management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients. *J Neurosurg* 1984;60:909-15.
8. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the multicenter cooperative aneurysm study. *Crit Care Med* 1995;23:1007-17.
9. 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;43:1711-37.
10. Gull SW. Cases of aneurism of the cerebral vessels. *Guys Hospital Reports* 1859;5:281-304.
11. Echlin F. Vasospasm and focal cerebral ischemia: an experimental study. *Arch Neurol Psychiatry* 1942;47(1):77-96.
12. Zucker MD. A study of the substances in blood serum and platelets which stimulate smooth muscle. *Am J Physiol* 1944;142:12-26.
13. Robertson EG. Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain* 1949;72:150-85.
14. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1951;8:660-7.
15. Fletcher TM, Taveras JM, Pool JL. Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysms. Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch Neurol* 1959;1:38-47.
16. Pool JL, Ransohoff J, Yahr MD, et al. Early surgical treatment of aneurysms of the circle of Willis. *Neurol* 1959;9:478-86.
17. Stornelli SA, French JD. Subarachnoid hemorrhage-factors in prognosis and management. *J Neurosurg* 1964;21:769-80.
18. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
19. Kosnik EJ, Hunt WE. Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1976;45:148-54.
20. Zervas NT, Candia M, Candia G, et al. Reduced incidence of cerebral ischemia following rupture of intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1979;11:339-44.
21. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurg* 1982;11:337-43.
22. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;70:65-79.
23. 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;298:636-42.
24. 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. Ame Heart Association. *Stroke* 2009;40:994-1025
25. Christopher D. Baggott, Beverley Aagaard-Kienitz. Cerebral Vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 2014; (25):497-528.
 26. Alwan A. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva. World Health Organization 2011.
 27. Lopez A, Mathers C, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-57.
 28. Kolominsky-Rabas P, Weber M, Gefeller, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32:2735-40.
 29. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007;6:182-87.
 30. Chiquete E, Ruíz J, Murillo B, et al. Mortalidad por enfermedad vascular cerebral en México, 2000-2008: Una exhortación a la acción. *Rev Mex Neuroci* 2011;12:235-41.
 31. Easton J, Saber J, Albers G, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council. *Stroke* 2009;40:2276-93.
 32. Van Gijn J, Kerr R, Rinkel G. Subarachnoid Hemorrhage. *Lancet* 2007;369:306-18.
 33. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 2000;123:205-21.
 34. Hijdra A, Braakman R, van Gijn J, Vermeulen M, van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke* 1987;18(6):1061-7.
 35. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002;33:200-8.
 36. Wilkins RH. Cerebral vasospasm. *Crit Rev Neurobiol* 1990; 6:51-77.
 37. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm a clinical review. *Br J Neurosurg.* 1995;9:403-12.
 35. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm Literature review. *J Med Life Issue 2*, April-June 2013;120-5.
 38. Dietrich HH, Dacey RG Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000;46(3):517-30.
 39. Vatter H, Weidauer S, Dias S, Preibisch C, Ngone S, et al. Persistence of the nitric oxide dependent vasodilator pathway of cerebral vessels after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;60(1):179-87.
 40. Osuka K, Watanabe Y, Usuda N, Atsuzawa K, Yoshida J, Takayasu M. Modification of endothelial nitric oxide synthase through AMPK after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurotrauma* 2009;26(7):1157-65.
 41. Shih HC, Lin CL, Wu SC, Kwan AL, Hong YR, et al. Upregulation of estrogen receptor alpha and mediation of 17beta estradiol vasoprotective effects via estrogen receptor alpha in basilar arteries in rats after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008;109(1):92-9.
 42. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, et al. Novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411-5.
 43. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994;46:325-415.
 44. Yamaji T, Johshita H, Ishibashi M. Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1611-5.
 45. Zimmermann M, Seifer V. Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery* 1998;43(4):863-75.
 46. Vatter H, Konczalla J, Weidauer S, Preibisch C, Raabe A, et al. Characterization of the endothelin B receptor expression and vasomotor function during experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2007;60(6):1100-8.
 47. Ansar S, Vikman P, Nielsen M, Edvinsson L. Cerebrovascular ETB, 5 HT1B, and AT1 receptor upregulation correlates with reduction in regional CBF after subarachnoid hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;293(6):H3750-8.
 48. Baranova O, Miranda LF, Pichiule P, Dragatsis I, Johnson RS, et al. Neuron specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia. *J Neurosci* 2007;27:6320-32.
 49. Yan J, Chen C, Lei J, Yang L, Wang K, et al. 2 methoxyestradiol reduces cerebral vasospasm after 48 hours of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Exp Neurol* 2006;202 (2):348-56.
 50. McGirt MJ, Pradilla G, Legnani FG, Thai QA, Recinos PF, et al. Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2006;58(5):945-51.
 51. Wilkins RH. Cerebral vasospasm. *Crit Rev Neurobiol* 1990;6:51-77.
 52. Zhou ML, Shi JX, Hang CH, Cheng HL, Qi XP, Mao L, et al. Potential contribution of nuclear factor kappaB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007;27(9):1583-92.
 53. Lu H, Shi JX, Chen HL, Hang CH, Wang HD, Yin HX. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in the cerebral artery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res* 2009;1262: 73-80.
 54. Karaoglan A, Akdemir O, Barut S, Kokturk S, Uzun H, Tasyurekli M, et al. The effect of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Surg Neurol* 2008;70(4):337-43.
 55. Matz PG, Copin JC, Chan PH. Cell death after exposure to subarachnoid hemolysate correlates inversely with expression of CuZn superoxide dismutase. *Stroke* 2000;31:2450-59.
 56. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53 induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(7):1868-74.
 57. 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.
 58. Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. Literature review. *J Med Life* 2013;6, Issue 2, April-June:120-5.
 59. Christopher D. Baggott, Beverley Aagaard-Kienitz. Cerebral Vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 2014;25:497-528.
 60. Nazli Janjua, Stephan A. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care* 2003;9:113-9.
 61. Álvarez-Fernández Jesús A. Doppler transcraneal en el coma tras parada cardíaca. *Rev Neurol* 2011; 53 (9): 545-54.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
