

# *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*



VOLUMEN 57-SUPLEMENTO 2, DICIEMBRE 2010

*Boletín Científico  
de la Sociedad Española  
de Anestesiología, Reanimación  
y Terapéutica del Dolor*

**Recomendaciones - Guía de práctica  
clínica en la hemorragia subaracnoidea  
por rotura de aneurisma intracraneal**

## Sumario

---

### RECOMENDACIONES-GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR ROTURA DE ANEURISMA INTRACRANEAL

- S1**      Preámbulo  
*C. Errando, N. Fàbregas*
- S2**      Prólogo  
*I. Ingelmo Ingelmo, P. Rama-Maceiras, J. Hernández-Palazón, N. Fàbregas Julià*
- S3**      Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea: impacto social y abordaje multidisciplinario  
*I. Ingelmo Ingelmo, N. Fàbregas Julià, P. Rama-Maceiras, J. Hernández-Palazón, R. Rubio Romero, J. Carmona Aurióles y Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor*
- S16**     Recomendaciones-guía de práctica clínica del manejo neuroanestesiológico para clipado quirúrgico del aneurisma cerebral roto  
*I. Ingelmo Ingelmo, J. Carmona Aurióles, P. Rama-Maceiras, N. Fàbregas Julià, J. Hernández-Palazón y Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor*
- S33**     Recomendaciones-guía de práctica clínica del manejo neuroanestesiológico para la embolización terapéutica del aneurisma intracraneal  
*I. Ingelmo Ingelmo, R. Rubio Romero, N. Fàbregas Julià, P. Rama-Maceiras, J. Hernández-Palazón y Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor*
- S44**     Complicaciones neurológicas de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal  
*P. Rama-Maceiras, N. Fàbregas Julià, I. Ingelmo Ingelmo, J. Hernández-Palazón y Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor*
- S63**     Complicaciones sistémicas de la hemorragia subaracnoidea por rotura espontánea de aneurisma intracraneal  
*P. Rama-Macieras, N. Fàbregas Julià, I. Ingelmo Ingelmo, J. Hernández-Palazón y Grupo Ad Hoc de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor*

## Preámbulo

---

Cualquier sociedad científica médica en activo debería caracterizarse por la constante producción de documentos y cursos que ayuden a mejorar la formación continuada de sus asociados. En la era de la globalización y del imparable acceso a la información se puede hacer difícil mantenerse al día en todas las innovaciones que acontecen incesantemente. Es en este punto donde las sociedades científicas deben ayudar a sus asociados para que puedan discriminar los cambios basados en la evidencia científica de lo que pueden ser simples anécdotas.

Las Guías de práctica clínica (*Practice Guidelines*) se definen como “conjunto de instrucciones, directrices, afirmaciones o recomendaciones, desarrolladas de forma sistemática cuyo propósito es ayudar a médicos y a pacientes a tomar decisiones sobre la modalidad de asistencia sanitaria apropiada para unas circunstancias clínicas específicas” (tomado de: <http://www.infodoctor.org/rafabravo/guidelines.htm> 29 de noviembre de 2009). Muchos organismos (Ministerios, departamentos) de salud públicos realizan el esfuerzo de hacer Guías de Práctica Clínica para sus médicos y pacientes. (tomado de [http://es.wikipedia.org/wiki/Guías\\_de\\_Práctica\\_Clínica](http://es.wikipedia.org/wiki/Guías_de_Práctica_Clínica) 29 de noviembre de 2009).

La sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) ha trabajado durante los últimos dos años para conocer la implicación de los anestesiólogos españoles en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemorra-

gia subaracnoidea aneurismática (HSAa) [Rama-Maceiras P, Fàbregas N, Ingelmo I, Hernández-Palazón J. Encuesta sobre la práctica y actuación de los anestesiólogos ante una hemorragia subaracnoidea de origen no traumático Rev Esp Anesthesiol Reanim 2009; 56(1):9-15], realizó un curso monográfico pre-congreso de la SEDAR (Salamanca 2009) y finalmente ha revisado extensamente todas las publicaciones relacionadas con hemorragia secundaria a rotura espontánea de aneurisma intracraneal (HSAa) con la intención de elaborar unas recomendaciones-guías de práctica clínica. Publicar estas guías realizadas por los integrantes de una sección de la SEDAR en un suplemento monográfico de la Revista Española de Anestesiología y Reanimación (REdAR) es un motivo de satisfacción para todos nosotros. La REdAR es el reflejo de la producción científica de los anestesiólogos españoles y debería ser el lugar en el que tuvieran cabida todas las guías de práctica clínica elaboradas por las diferentes secciones de la SEDAR. No debemos dejar de lado la evidencia de que muchos de nuestros colegas tienen en la REdAR su fuente cotidiana de puesta al día en las actualizaciones de los diferentes campos de la Anestesiología.

**C. Errando\*, N. Fàbregas\*\***

\*Director de la REdAR. \*\*Directora saliente de la REdAR. Vicepresidenta de la Sección de Neurociencia de la SEDAR.

## Prólogo

I. Ingelmo Ingelmo<sup>1,\*</sup>, P. Rama Maceiras<sup>2,\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>3,\*\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>4,\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona.

### Resumen

El objetivo es elaborar unas recomendaciones aplicables a la práctica clínica asistencial, derivadas de la evidencia científica disponible sobre el manejo de la hemorragia subaracnoidea por rotura espontánea de aneurisma intracraneal (HSAa). El fin es contribuir a mejorar la calidad de la atención y reducir costos innecesarios por la aplicación de terapias fútiles. Presenta una revisión de la bibliografía utilizando una búsqueda sistematizada de las principales bases de datos bibliográficas, análisis de los artículos encontrados aplicando niveles de evidencia (I a V) y grados de recomendación (A, B y C). En algunos casos las recomendaciones no pueden ser avaladas por ensayos clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie las investigará o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Debe considerarse que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces; pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un método diagnóstico, de una terapia o del aporte de recursos sanitarios.

#### Palabras clave:

Neuroanestesiología. Aneurisma intracraneal. Hemorragia subaracnoidea.

Esta guía de práctica clínica se ha realizado para ser utilizada por todo el personal de salud involucrado en el manejo del paciente con hemorragia subaracnoidea secundaria a rotura espontánea de aneurisma intracraneal (HSAa), en cualquier etapa del proceso de atención al enfermo.

\*Médico Adjunto. \*\*Facultativo Especialista de Área. \*\*\*Consultor Senior.

#### Correspondencia:

Dr. D. Ildefonso Ingelmo Ingelmo  
Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100  
28034 Madrid  
E-mail: iingelmo.hrc@salud.madrid.org

### Prologue

#### Summary

To provide evidence-based clinical practice guidelines for managing subarachnoid hemorrhage due to spontaneous rupture of an intracranial aneurysm. The ultimate purpose of the guidelines is to contribute to improving quality of care and reduce unnecessary costs related to the application of futile treatments. Systematic review of the literature indexed in the principal databases. Articles identified were categorized according to levels of evidence (1 to 5) and recommendations that could be derived were classified according to strength (A, B, and C). Some recommendations cannot be based on randomized controlled trials because the utility of certain practices is already clear; no one will investigate them or it would not be ethical to do so. We bore in mind that while many current practices for which no evidence is available may be ineffective, but others may be highly effective even though proof may never be available. Therefore, the guidelines considered that lack of evidence must not be used as the only reason for limiting the use of a diagnostic method or treatment. Nor would lack of evidence be the reason for limiting the use of health care resources.

#### Key words:

Neuroanesthesia. Intracranial aneurysm. Subarachnoid hemorrhage.

Cubre todas las fases hospitalarias de la HSAa del adulto, excepto la paciente gestante.

Esta guía clínica se ha estructurado en cinco ámbitos para facilitar la consulta de cada uno de los temas que pueden suscitar interés.

#### I.- Generalidades de la HSAa

Se expone la epidemiología, etiopatogenia y aspectos clínicos.

#### II.- Manejo neuroanestésico en el tratamiento quirúrgico

Exponer habilidades y pericias neuroanestesiológicas

cas para minimizar la lesión neurológica secundaria a la HSAa.

### *III.- Manejo neuroanestésico en el tratamiento endovascular*

Considerar la embolización del aneurisma como un procedimiento neuroquirúrgico a “cráneo cerrado”.

### *IV.- Complicaciones neurológicas de la HSAa*

La elevada morbi-mortalidad de la HSAa por re-sangrado y vasoespasma cerebral requiere medidas de profilaxis y/o tratamiento de la neuroisquemia.

### *V.- Complicaciones sistémicas de la HSAa*

La HSAa debe considerarse como una enfermedad sistémica con predominio regional a nivel cerebral. La disfunción miocárdica, pulmonar e hidroelectrolítica incrementan la morbi-mortalidad de la HSAa y su estancia hospitalaria.

## **Conclusiones**

La HSAa es el tipo de ictus con mayor morbi-mortalidad porcentual. El diagnóstico y tratamiento debe ser precoz y hospitalario. Esta Guía es una referencia para la atención del paciente con HSAa en centro sanitario. En el mismo sentido debe enfatizarse que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un pronóstico clínico favorable en todos y cada uno de los pacientes. El estándar de cuidados está sujeto a cambios conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles y la evolución de los patrones de atención asistencial.

## **Agradecimientos**

A todos y cada uno de los miembros del grupo *Ad Hoc* por sus aportaciones al desarrollo y elaboración de las Recomendaciones–Guía de Práctica Clínica en

la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal.

I. Jiménez López (Jefe de Sección de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla), M<sup>a</sup>J. Jouve Mesa (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Clínica de la Concepción. Madrid), R. Badenes Quiles (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia). M. Prieto Cuellar (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada), F. Federero Martínez (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla), M.J. Sánchez Ledesma (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Vega. Salamanca), J. González de Zárate (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico de Valladolid. Valladolid), O. Romero Krauchi (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca), A.E. Rodríguez Pérez (Jefe de Servicio. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria), R. Rubio Moreno (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla), J. Carmona Auriolles (Jefe del Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga), A. Maruenda Paulino (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Clínico de Valencia. Valencia), J. Mercadal Mercadal (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona), J. Tercero Machín (Facultativo Especialista. Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona), E.J. Carrero Cardenal (Facultativo Consultor. Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona), P. Sanabria Carretero (Facultativo Especialista de Área. Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid), P. Amorím (Chefe de Serviço. Serviço de Anestesiologia. Hospital Geral Santo António. Porto. Portugal).

# Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea: impacto social y abordaje multidisciplinario

I. Ingelmo Ingelmo<sup>1,\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>2,\*\*</sup>, P. Rama-Maceiras<sup>3,\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>4,\*\*\*</sup>, R. Rubio Romero<sup>5,\*</sup>, J. Carmona Auriol<sup>6,\*\*\*\*</sup> y Grupo *Ad Hoc* de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. <sup>5</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>6</sup>Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Resumen

La enfermedad cerebrovascular, en sus dos variantes de presentación isquémica y hemorrágica, es un problema epidemiológico de salud a nivel mundial, puesto que además de ser una tragedia personal supone una gran carga social, económica y sanitaria. Se estima que es la responsable de hasta el 10% de las muertes en los países industrializados. Además, afecta a personas en situación laboral activa con la consiguiente pérdida de años de vida laboral.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un subtipo de accidente cerebral vascular que representa alrededor del 5% de todos los ictus. La etiología más frecuente es el traumatismo (HSA traumática) seguida del sangrado espontáneo (HSA espontánea o no traumática).

La causa fundamental de HSA espontánea (80%) es por rotura de un aneurisma intracraneal (HSAa), y en menor grado (20%) por malformación arteriovenosa, discrasia sanguínea y angiopatías.

A pesar de que en las últimas décadas ha mejorado tanto el diagnóstico como el tratamiento de la HSAa, su morbimortalidad permanece elevada; ya que un 50% de los pacientes fallecen a causa de la hemorragia inicial o de las complicaciones secundarias. Además, esta cifra alcanza el 70% si añadimos los enfermos que quedan con disfunción neurológica permanente. Esta discapacidad supone una fuerte demanda de cuidados asistenciales que han de ser realizados por familiares del paciente y/o por instituciones públicas o privadas; lo que conlleva una importante inversión económica, sin olvidar la repercusión sobre la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.

Dado la magnitud del problema es evidente la necesi-

dad no sólo de establecer una profilaxis adecuada, sino de buscar modelos organizativos de asistencia con los objetivos de disminuir la mortalidad y reducir sus secuelas. La HSAa es un claro ejemplo de que la atención coordinada y multidisciplinaria, tanto en la fase aguda como en la de rehabilitación posterior, disminuye el riesgo de un resultado desfavorable.

## Palabras clave:

Neuroanestesiología. Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma intracraneal.

## Subarachnoid hemorrhage: epidemiology, social impact and a multidisciplinary approach

## Summary

Cerebrovascular disease, whether ischemic or hemorrhagic, is a worldwide problem, representing personal tragedy, great social and economic consequences, and a heavy burden on the health care system. Estimated to be responsible for up to 10% of mortality in industrialized countries, cerebrovascular disease also affects individuals who are still in the workforce, with consequent loss of productive years. Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a type of cerebrovascular accident that leads to around 5% of all strokes. SAH is most often due to trauma but may also be spontaneous, in which case the cause may be a ruptured intracranial aneurysm (80%) or arteriovenous malformation or any other abnormality of the blood or vessels (20%). Although both the diagnosis and treatment of aneurysmal SAH has improved in recent years, related morbidity and mortality remains high: 50% of patients die from the initial hemorrhage or later complications. If patients whose brain function is permanently damaged are added to the count, the percentage of cases leading to severe consequences rises to 70%. The burden of care of patients who are left incapacitated by SAH falls to the family or to private and public institutions. The economic cost is

\*Médico Adjunto. \*\*Consultor Senior. \*\*\*Facultativo Especialista de Área. \*\*\*\*Jefe del Servicio.

## Correspondencia:

Dr. D. Ildefonso Ingelmo Ingelmo  
Servicio de Anestesiología y Reanimación.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100.  
28034 Madrid  
E-mail: iingelmo.hrc@salud.madrid.org

**considerable and the loss of quality of life for both the patient and the family is great. Given the magnitude of this problem, the provision of adequate prophylaxis is essential; also needed are organizational models that aim to reduce mortality as well as related complications. Aneurysmal SAH is a condition which must be approached in a coordinated, multidisciplinary way both during the acute phase and throughout rehabilitation in order to lower the risk of unwanted outcomes.**

*Key words:*

Neuroanesthesiology. Subarachnoid hemorrhage. Intracranial aneurysm.

## Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares constituyen la tercera causa de muerte (tras la cardiovascular y la oncológica) y la primera de discapacidad en los países industrializados<sup>1-3</sup>. El ictus (*stroke*) o apoplejía, en sus tres variantes de presentación, hematoma, isquémico, y hemorrágico es un infortunio personal y una carga económica, sanitaria y social<sup>4-6</sup>.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un subtipo de accidente cerebral vascular (ACV) relativamente frecuente; representando aproximadamente el 5% de todos los ACV<sup>7</sup>.

La HSA se caracteriza por la extravasación de sangre dentro del espacio subaracnoideo. La etiología más frecuente es el traumatismo (HSA traumática) seguida del sangrado espontáneo (HSA espontánea o no traumática).

La incidencia de HSA no traumática se estima en torno a los 10 casos por 100.000 habitantes/año, aunque los diferentes estudios presentan una tasa de incidencia muy variable (6-16 por 100.000 personas/año)<sup>7-9</sup>. Estos datos permiten señalar que en España se producen unos 4.000 casos anuales de HSA espontánea<sup>10-12</sup>.

Aproximadamente el 80% de las HSA espontáneas se deben a rotura de un aneurisma intracraneal (HSAa); mientras que el 20% restante se producen por otras causas, como: las malformaciones arteriovenosas (MAV), neoplasias y discrasias sanguíneas<sup>8,9,13-15</sup>; así como farmacológicas, angiopatías y la hemorragia perimesencefálica<sup>16</sup>.

La palabra aneurisma deriva del griego “aneurysma”: “ana” significa a través de, y “eurys” amplio. Por tanto, la palabra aneurisma puede interpretarse como “ensanchamiento o dilatación”<sup>17</sup>. El concepto de aneurisma se refiere a la dilatación permanente y localizada de una arteria que tiene, al menos, el 50% de aumento en el diámetro, comparado con el diámetro normal de la arteria portadora; a diferencia del concepto de ectasia que se refiere a una dilatación de la

arteria menor del 50% del diámetro normal de la arteria portadora. Las dilataciones infundibulares son de forma piramidal, con un diámetro máximo inferior de 3 mm, se localizan en los orígenes de una arteria y de su ápex emergen pequeñas arterias. Aparecen en el angiograma normal con una frecuencia entre 7-13%, con mayor incidencia en pacientes con aneurisma múltiple o familiar<sup>18</sup>.

Los aneurismas intracraneales habitualmente se clasifican de acuerdo a su tamaño (pequeño, mediano, grande y gigante), forma (sacular, fusiforme, sésil); localización (circulación anterior o posterior) y etiología (arteriosclerótico, micótico, traumático, tumoral). Por otro lado, puede presentarse aneurisma único, múltiple o asociado a MAV; y puede ser un aneurisma con ruptura, sin rotura (incidental) o remanente (aneurisma residual)<sup>19</sup>. La gran mayoría de los aneurismas intracraneales (80-90%) se localizan en la circulación anterior (carótida, comunicantes anterior y posterior, y cerebral media). El riesgo de ruptura a 5 años en pacientes con aneurismas no rotos y no tratados se sitúa en torno al 3%, siendo los determinantes principales el tamaño y la localización, aumentando el riesgo en los de circulación posterior<sup>20</sup>. El riesgo de ruptura también parece mayor en mujeres y en aquellos aneurismas sintomáticos<sup>21</sup>.

En 2009 se ha publicado la actualización de las Guías Clínicas para el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática de la *American Heart Association (AHA)*<sup>22</sup>. Para su realización se hizo una revisión bibliográfica que incluyó desde junio de 1994 (fecha de la versión inicial<sup>23</sup>) hasta noviembre de 2006. En esta revisión se ofrece una panorámica de la etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la HSAa, y se actualizan las recomendaciones de las citadas Guías Clínicas de la AHA respecto a esos temas.

## Etiología y fisiopatología

Los aneurismas cerebrales se consideran lesiones adquiridas de forma esporádica. Aunque se ha descrito alguna forma familiar no se han identificado los genes involucrados<sup>24</sup>. La fisiopatología del aneurisma es controvertida. En contraste a los vasos extracraneales, existe una debilidad de la pared vascular caracterizada por una disminución del componente elástico en la túnica media y adventicia. La capa media tiene menos miocitos, y la adventicia es más delgada. Por otro lado, los grandes vasos intracraneales se sitúan en el espacio subaracnoideo con poco tejido conectivo de soporte.

Estos defectos estructurales combinados con facto-

res hemodinámicos (Ley de Laplace, flujo turbulento, pulsatilidad, Principio de Bernoulli, y otros) hacen que los aneurismas típicamente aparezcan en los puntos de ramificación, bifurcaciones y fenestraciones de las arterias cerebrales. Se ubican preferentemente en un lugar de curvatura de la arteria principal, y tienden a apuntar hacia la dirección que el flujo sanguíneo hubiera seguido si no hubiese existido la curvatura o sitio de ramificación. La cúpula aneurismática o fondo apunta en la dirección del mayor impacto o empuje hemodinámico, en el segmento preaneurismático de la arteria principal<sup>8</sup>.

La hipertensión arterial (HTA), los cambios vasculares inducidos por el tabaco<sup>25,26</sup> y el enolismo son factores etiológicos, claramente definidos, que contribuyen a los cambios observados en las paredes arteriales; además de ser considerados factores de riesgo independientes de ruptura del aneurisma<sup>27</sup>. El control de la presión arterial en la población general no ha generado un descenso en la incidencia de aneurismas, como sí parece que lo hace el abandono del hábito tabáquico, con una evidencia indirecta (Nivel de evidencia B, recomendación IIa)<sup>22</sup>.

También, el consumo de cocaína se asocia a mayor riesgo de HSAa<sup>28,29</sup> y sus metabolitos al desarrollo de vasoespasmos<sup>30</sup>. Por otro lado, se sugiere que podría haber mayor incidencia con los cambios en la presión atmosférica y en primavera e invierno; sin embargo no todos los estudios coinciden<sup>31</sup>.

Es frecuente que los aneurismas cerebrales se asocien a patologías como la displasia fibromuscular, la enfermedad de Moyamoya, las colagenopatías (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV) y a MAV cerebrales; así como a arteriosclerosis, coartación de aorta y endocarditis<sup>15</sup>. De un 5 a un 40% de los pacientes con la enfermedad autosómica dominante de poliquistosis renal tienen aneurismas cerebrales<sup>32</sup>, además de un aumento de la incidencia parece haber un incremento en el riesgo de la ruptura aneurismática<sup>33</sup>.

De un 10 a un 30% de los pacientes con HSAa tienen aneurismas múltiples y el patrón de distribución de la sangre en el cerebro es la que nos orientará hacia cuál de los aneurismas es el responsable de la hemorragia<sup>34,35</sup>.

Tras la rotura de un aneurisma, existe una comunicación directa entre el espacio intraarterial y el subaracnoideo. El efecto expansivo de la sangre, el edema y la hidrocefalia contribuyen a aumentar la presión intracraneal (PIC), que puede aproximarse a la presión arterial. Esta fase es de corta duración y actúa como factor limitante de una posible perpetuación de la hemorragia, aunque en ese momento el flujo sanguíneo cerebral (FSC) puede reducirse y desencadenar una cascada de eventos isquémicos. El incremento

brusco de la PIC es responsable de la aparición brusca de la cefalea y el deterioro del nivel de consciencia transitorio o mantenido. La diseminación de la sangre es también responsable del meningismo y de la hidrocefalia y contribuye al desarrollo de vasoespasmos<sup>36</sup>.

En la fase aguda, el FSC está reducido y la autorregulación alterada, lo que condiciona la situación neurológica. La vasorreactividad al CO<sub>2</sub> está habitualmente preservada<sup>37</sup>.

En los primeros días tras la HSAa, parece observarse una reducción del volumen intravascular<sup>38</sup>, que puede resultar del reposo, la diuresis del supino, el balance nitrogenado negativo, la natriuresis (pierde sal), la reducción de la eritropoyesis y las pérdidas de sangre iatrogénicas, ayudado por la respuesta simpática que se produce tras la HSAa.

Otros eventos fisiopatológicos que ocurren son la reducción de disponibilidad del óxido nítrico endotelial, la vasoconstricción aguda, y el aumento de la agregación plaquetaria; así como, la activación de colagenasas microvasculares, la pérdida de colágeno de los vasos de pequeño calibre y de la barrera endotelial, lo que reduce la perfusión microvascular y aumenta la permeabilidad vascular.

El resangrado puede ser máximo en el primer día (4%) y luego es constante (1-2% por día durante las siguientes 4 semanas). Se produce con mayor frecuencia entre las 6 y 12 primeras horas y es mayor en los pacientes con peor grado funcional (grados 4 y 5 de Hunt-Hess)<sup>39</sup>. Algunos factores de riesgo asociados con el resangrado son: la severidad del sangrado inicial, el intervalo de tiempo transcurrido desde el sangrado hasta la admisión y la HTA; así como el sexo femenino, las características del aneurisma, la hidrocefalia y la presencia de un drenaje ventricular<sup>22</sup>.

## **Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto a la prevención de la HSAa<sup>22</sup>**

1. La relación entre la HTA y la HSAa no es segura. Sin embargo, se recomienda el tratamiento de la hipertensión con hipotensores para prevenir los ACV isquémicos, la hemorragia cerebral y otras lesiones de órganos diana como el corazón y los riñones. (Clase I, nivel de evidencia A).

2. Es razonable dejar de fumar para reducir el riesgo de HSAa, aunque la evidencia es indirecta (Clase IIa, nivel de evidencia B).

3. No disponemos de evidencias suficientes para realizar revisiones de ciertas poblaciones con alto riesgo de aneurisma (Clase IIb, nivel de evidencia B). Los avances en las técnicas de imagen pueden emplearse

para hacer revisiones, pero la arteriografía cerebral sigue siendo la técnica de referencia cuando es clínicamente necesario saber si existe un aneurisma intracraneal.

### Diagnóstico de la HSAa

El diagnóstico es uno de los problemas fundamentales de la HSAa (Figura 1), ya que hasta el 10% de pacientes no identifican adecuadamente los síntomas, y no consultan al médico. Antes de la ruptura del aneurisma pueden ocurrir síntomas premonitorios (cefalea centinela)<sup>40</sup>.

Los síntomas típicos de la HSAa son: cefalea intensa de instauración brusca (“la más intensa de mi vida”) que puede asociarse con: vegetatismo (náuseas, vómitos, hipertensión, palpitaciones, etc.), meningismo (nucalgia, rigidez de nuca), fotofobia, febrícula, y

potencial focalidad neurológica, incluyendo grados variables de disminución del nivel de consciencia. La rigidez de nuca es característica en la HSAa, aunque no siempre está presente<sup>41</sup>. Las manifestaciones neurooftalmológicas son frecuentes en los aneurismas intracavernosos (afectación del VI par) y en los de la arteria comunicante posterior (disfunción del III par)<sup>42</sup>. La hemorragia oftálmica (subhialoidea, retiniana y vítrea o síndrome de Terson) es un signo de mal pronóstico y ocurre en el 20-40% de los pacientes con HSAa<sup>43</sup>.

Los síntomas del aneurisma intracraneal pueden deberse a varias causas: rotura y hemorragia subaracnoidea, expansión y compresión de estructuras adyacentes, y/o compromiso vascular distal.

En ausencia de los signos y síntomas clásicos, la HSAa puede quedar sin diagnosticar. Estos pacientes suelen tener una clínica más leve y una exploración neurológica normal, presentando una incidencia cuatro veces mayor de muerte o discapacidad que los diag-

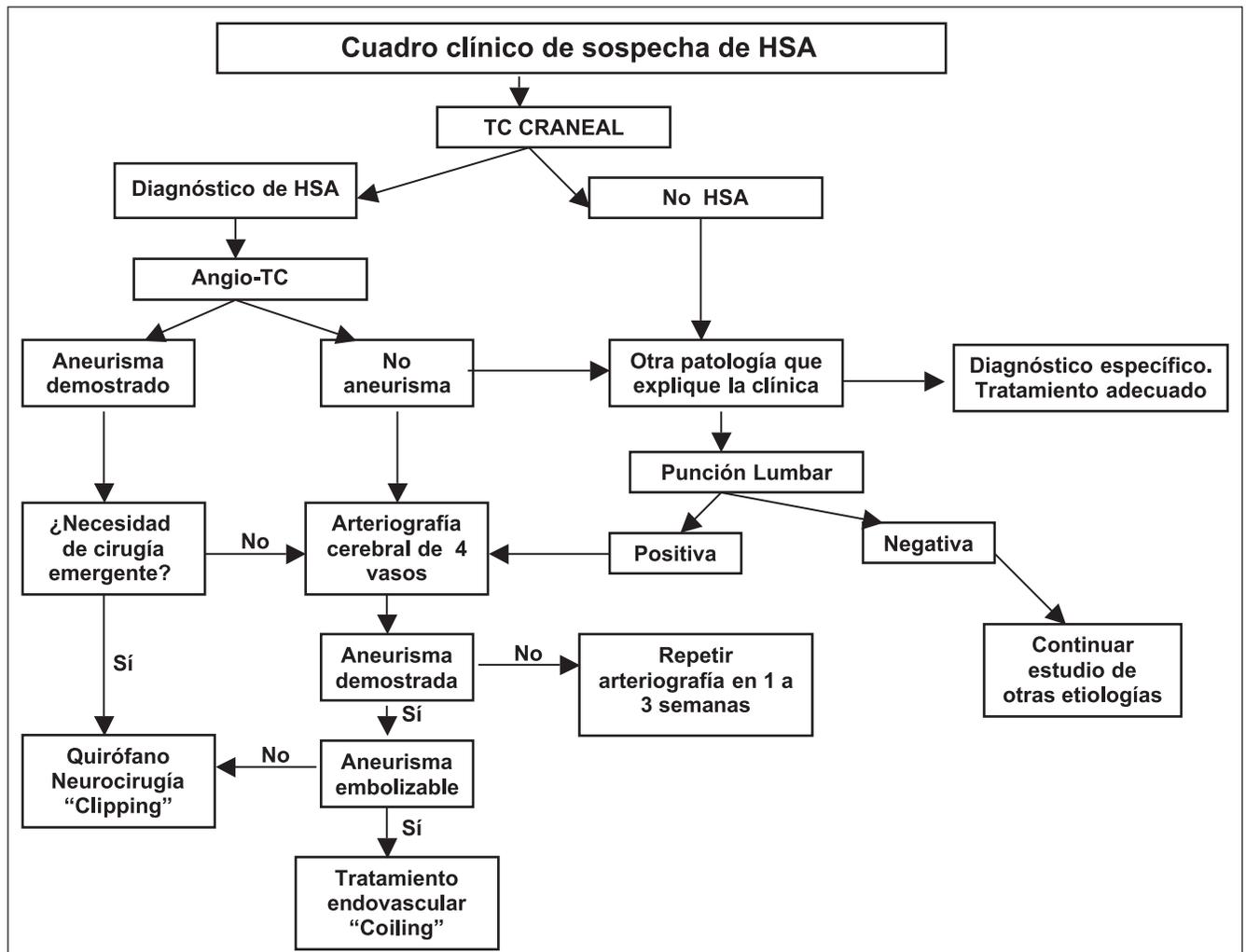


Fig. 1. Flujograma para el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal. HSA: hemorragia subaracnoidea; TC: tomografía computarizada.



TABLA 1  
Escalas clínicas de HSAa

| Grado | HUNT & HESS*  | WFNS#   | Mortalidad (%) |
|-------|---|---|----------------|
| 0     | Aneurisma no roto (incidental)  | Aneurisma intacto                                 |                |
| I     | Asintomático o mínima cefalea y ligera rigidez de nuca.   | GCS 15, sin déficit neurológico focal motor.      | 11             |
| Ia    | No reacción meníngea o cerebral aguda, pero con déficit neurológico fijo.   |   |                |
| II    | Cefalea moderada o intensa, rigidez de nuca moderada o grave sin déficit neurológico a excepción de parálisis pares craneales (p. ej.: III, VI.). | GCS 13-14, sin déficit neurológico focal motor.   | 26             |
| III   | Confusión o letargia, puede haber leve déficit focal.   | GCS 13-14 con déficit neurológico focal motor.    | 37             |
| IV    | Estupor, hemiparesia moderada o severa, probable rigidez de decorticación y alteraciones vegetativas.   | GCS 7-12 con/sin déficit neurológico focal motor. | 71             |
| V     | Coma profundo, rigidez de descerebración, apariencia moribunda.   | GCS 3-6 con/sin déficit neurológico focal motor.  | 100            |

\*Escala de Hunt y Hess para la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa). Fuente: Hunt WE, et al. 1974<sup>53,54</sup>. #Escala de la Federación Mundial de Sociedades Neuroquirúrgicas. Fuente: Drake CG. 1988<sup>55</sup>. GCS: Escala de Glasgow para el Coma Neurológico. Fuente: Teasdale GM, et al. 1988<sup>56</sup>. Nota: La presencia de enfermedad sistémica grave (diabetes, cardiopatía, hipertensión arterial, neumopatía crónica, vasoespasmio angiográfico severo) supone la inclusión del paciente en el siguiente grado.

el grado clínico a la admisión. No hay una escala perfecta por lo que se han propuesto multitud de clasificaciones, siendo las más utilizadas la de Hunt y Hess (HH) inicial<sup>53</sup> o la modificada<sup>54</sup> y la de la Federación Mundial de Sociedades Neuroquirúrgicas (WFNS)<sup>55,56</sup> que demostró que el nivel de consciencia al ingreso se corresponde muy directamente con el pronóstico.

La correlación entre la cantidad de sangre observada en la TC cerebral inicial y el riesgo de presentación de vasoespasmio cerebral (VC) se evalúa por la escala de Fisher (Tabla 2)<sup>57</sup> o mediante la revisada de Claassen et al.<sup>58</sup> (Tabla 3) o la modificada por Frontera et al.<sup>59</sup> (Tabla 4), que ponen énfasis adicional en la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular para predecir mejor el VC<sup>60</sup>. Debe subrayarse que la clasificación de Fisher fue originalmente un grupo no una escala<sup>61</sup>.

Otro sistema propuesto por Ogilvy y Carter<sup>62</sup> estratifica los pacientes según edad, grado de HH, tamaño del aneurisma y grado de Fisher, con lo que además de predecir el resultado es más exacta en la subestratificación de los pacientes para el tratamiento.

Tras un HSAa existe buena correlación entre el grado clínico y la PIC. Pacientes con grado 1 y 2 de HH suelen presentar una PIC normal (pero no necesariamente una elastancia normal), mientras que los grados 4 y 5 muestran hipertensión intracraneal.

### Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto a la valoración del paciente en urgencias y del tratamiento preoperatorio de la HSAa<sup>22</sup>

1. El grado de deterioro neurológico valorado según las escalas aceptadas para la HSAa puede ser útil para el pronóstico del paciente (Clase IIa, nivel de evidencia B).

2. Debería existir un protocolo para la valoración en

TABLA 2  
Escala de Fisher\*

| Grupo | Hemorragia en la TC a la admisión  | Vasoespasmio# |
|-------|--|---------------|
| I     | Ausencia de sangre en espacio subaracnoideo  | 0%            |
| II    | HSAa difusa  | 7%            |
| III   | HSAa mayor de 1 mm de espesor  | 35%           |
| IV    | Hemorragia intracerebral o intraventricular, con o sin sangre difusa subaracnoidea | 12%           |

\*Fuente: Fisher CM et al. Neurosurgery 1980<sup>57</sup>. #Relación del vasoespasmio cerebral con la HSAa visualizada en la tomografía computarizada (TC) cerebral a la admisión del paciente. HSAa: Hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraneal.

urgencias de los pacientes con cefalea y otros síntomas compatibles con HSAa, si no existe se debería desarrollar (Clase IIa, nivel de evidencia C).

### Pronóstico de la HSAa

La HSAa afecta a un grupo de población relativamente joven (35-65 años) y con un pronóstico sombrío. Sin tratamiento, en el 50% de los pacientes el

TABLA 3  
Escala de Fisher revisada\*

| Grupo | Hemorragia en la TC a la admisión                         | Vasoespasmio# |
|-------|---|---------------|
| 0     | No HSA o HIV  | 0             |
| I     | Mínima/delgada HSA, no HIV en ambos ventrículos laterales | 10%           |
| II    | Mínima/delgada HSA, si HIV en ambos ventrículos laterales | 13%           |
| III   | Gruesa HSA, no HIV en ambos ventrículos laterales         | 36%           |
| IV    | Gruesa HSA, si HIV en ambos ventrículos laterales         | 34%           |

\*Fuente: Claassen J et al. Stroke 2001<sup>58</sup>. HSA: hemorragia subaracnoidea. HIV: hemorragia intraventricular.

TABLA 4  
**Escala de Fisher modificada\***

| Grupo | Hemorragia en la TC a la admisión   | Vasoespasmo# |
|-------|-------------------------------------|--------------|
| 0     | Ausencia de HSA o HIV               | 0            |
| I     | Focal o difusa, delgada HSA, no HIV | 6%           |
| II    | Focal o difusa, delgada HSA, si HIV | 15%          |
| III   | Focal o difusa, gruesa HSA, no HIV  | 35%          |
| IV    | Focal o difusa, gruesa HSA, si HIV  | 34%          |

\*Fuente: Frontera JA, et al. Neurosurgery 2006<sup>59</sup>. HSA: hemorragia subaracnoidea. HIV: hemorragia intraventricular.

aneurisma se romperá en 6 meses y a partir de ahí con una frecuencia del 3% por año<sup>63</sup>. No obstante, siguen existiendo grandes diferencias (hasta un 20%) entre las supervivencias reportada en series hospitalarias y en series poblacionales<sup>64</sup>.

A pesar del gran avance producido en el diagnóstico, en los cuidados críticos y en las técnicas anestésicas, quirúrgicas y endovasculares; el 45 % de los pacientes fallecen en los primeros 30 días, y el 50% de los supervivientes quedan con alguna secuela irreversible<sup>65-79</sup>. El factor predictivo más importante de mal pronóstico es el estado clínico del paciente al ingreso y sobre todo el nivel de consciencia inicial (a peor estado neurológico aumenta el riesgo de resultado desfavorable)<sup>9</sup>. Otros factores son la edad y la cantidad de sangre observada en la TC inicial (correlación inversa)<sup>80</sup>.

Las causas de la elevada morbi-mortalidad son: la severidad de la HSAa inicial, el VC (43%) y el resangrado del aneurisma (7%); así como la hidrocefalia aguda (20%), las crisis comiciales (25%) y la isquemia perioperatoria de distintas etiologías (edema, *swelling*, neuroinflamación, etc.), además de las complicaciones no neurológicas inmediatas<sup>12,77</sup>.

### Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto a la historia natural y el pronóstico de la HSAa<sup>22</sup>

1. La gravedad de la hemorragia inicial se debe determinar de forma rápida, ya que es el indicador más útil del pronóstico tras la HSAa. Las escalas que miden la gravedad son útiles para planificar el futuro de los pacientes (Clase I, nivel de evidencia B).

2. La revisión de casos y los estudios de cohortes prospectivos han demostrado que para los aneurismas rotos no tratados, existe un riesgo de resangrado de al menos el 3 o el 4% (o mayor) durante las primeras 24 horas. Un elevado porcentaje ocurre en las primeras 2 a 12 horas tras el ictus inicial. El riesgo aumenta de 1 a 2% diario durante el primer mes. El riesgo de resangrado a largo plazo es de 3% por año pasados los tres

primeros meses. Se recomienda una valoración y tratamiento urgente de los pacientes con sospecha de HSAa (Clase I, nivel de evidencia B).

3. En la valoración de los pacientes que requieren tratamiento de un aneurisma, los factores que deben considerarse para determinar el riesgo de resangrado son: a) la gravedad de la hemorragia inicial, b) el período de tiempo desde el sangrado inicial hasta su ingreso en el hospital, c) la presión arterial, d) el sexo, e) las características del aneurisma, e) la presencia de hidrocefalia, f) la arteriografía inicial y g) la presencia de drenaje ventricular (Clase IIb, nivel de evidencia B).

### Valoración inicial de la HSAa

Tras la estabilización sistémica inicial, los pacientes con HSAa deben ser trasladados a centros con experiencia en cuidados neurointensivos específicos para optimizar su tratamiento<sup>81</sup>. Una vez en la unidad de cuidados críticos, los objetivos principales del tratamiento son prevenir el resangrado, prevenir y tratar el vasoespasmo y las demás complicaciones médicas y neurológicas<sup>8,69</sup>. Los procedimientos y tratamientos realizados deberían basarse en estudios controlados y aleatorizados<sup>14</sup>. Es muy importante disponer de tratamientos estandarizados para poder valorar su eficacia<sup>82</sup>.

### Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto a las características del hospital y del sistema de atención a los pacientes con HSAa<sup>22</sup>

1. Es razonable trasladar a los pacientes con HSAa a centros con elevado volumen y experiencia que cuenten con neurocirujanos vasculares y especialistas en neuroangiorradiología intervencionista (Clase IIa, nivel de evidencia B).

### Tratamiento inicial de la HSAa

El tratamiento de los aneurismas cerebrales rotos se plantea necesario por su elevada morbimortalidad cuando se opta por su evolución natural<sup>12</sup>. A la espera del cierre aneurismático de forma precoz mediante clipaje o embolización, que serán tratados en otros capítulos de estas guías, deben ponerse en marcha una serie de medidas terapéuticas. Los objetivos fundamentales del tratamiento médico de la HSAa son la prevención del resangrado y la profilaxis de la isquemia cerebral inicial (neuroprotección) y tardía (vasoespasmo cerebral) post-HSAa<sup>83</sup>.

El tipo de estancia inicial en el hospital dependerá del estado neurológico del paciente<sup>8,9,14</sup>. Los grados 0-I-Ia-II de HH ó 0-1-2 de WFNS serán ingresados en observación, el III de HH o WFNS 3 requiere ingreso obligado en unidad de reanimación o de críticos y los grados IV-V de HH o 4-5 de WFNS permanecerán en la unidad de (neuro)críticos, ya que la mayoría de ellos requieren soporte cardiorrespiratorio y cerebral.

En la fase aguda y valoración inicial, debe mantenerse la vía aérea y asegurar una adecuada ventilación y circulación. En caso de necesidad de intubación traqueal, se recomienda una intubación de secuencia rápida, prestando especial atención a la preoxigenación, supresión farmacológica de las arritmias reflejas y a los cambios bruscos de presión arterial. Tras la intubación es recomendable la aplicación de una sonda nasogástrica para reducir el riesgo de broncoaspiración<sup>22</sup>.

El siguiente objetivo es reducir el resangrado. Los aneurismas que se han roto tienden a resangrar dentro de las primeras 24 horas hasta en un 15% de los casos. Si no se tratan, la incidencia de resangrado dentro de las primeras dos semanas oscila entre el 15 y el 20%, cifra que puede alcanzar hasta un 40% al mes de la HSAa. A partir de los 6 meses las posibilidades de que resangrado son de un 3% anual<sup>84</sup>. Este resangrado se asocia a un mal pronóstico neurológico y la mortalidad puede llegar al 50-80%. La hemorragia recurrente que aparece dentro de las primeras 24 horas de la HSAa (resangrado precoz) parece tener tres factores de riesgo principales: la hipoagregabilidad plaquetaria, el hecho de que la admisión en el hospital tras HSAa se haya producido de forma muy rápida y que la situación clínica inicial sea muy grave<sup>9</sup>.

Debe mantenerse al paciente en un ambiente relajado y sin ruidos. Un factor a considerar en el resangrado es el incremento del gradiente en la presión transmural (PTM) aneurismática, lo que requiere un manejo adecuado de la presión arterial media (PAM) y de la PIC, que a su vez son los dos factores de la presión de perfusión cerebral (PPC) a considerar en la neuroisquemia. La presión arterial sistólica debe mantenerse entre 90-140 mm Hg antes del tratamiento del aneurisma, o lo más parecida a la presión previa del paciente si se conoce. Pueden emplearse para su control agentes intravenosos con un perfil adecuado (nicardipina, labetalol y esmolol). El nitroprusiato debe evitarse porque aumenta la PIC y causa toxicidad con infusiones prolongadas.

Desde el punto de vista médico, las principales intervenciones propuestas para el paciente con HSAa y las evidencias para su utilización o rechazo se resumen a continuación:

- Fluidoterapia. Hasta que el aneurisma sea exclui-

do (tratamiento quirúrgico o endovascular), debe mantenerse al paciente normovolémico; ya que la depleción hidro-electrolítica (balances negativos, fiebre, emesis, etc.) incrementa la neuroisquemia inicial y contribuye al desarrollo de la isquemia tardía. Además, para evitar la formación y/o incremento de edema cerebral no deben utilizarse fluidos hipoosmolares (Ringer lactato, Dextrosa 5%). Estos objetivos se consiguen con la administración de soluciones Ringer simple o CINA 0,9%  $\geq$  3 litros·día<sup>-1</sup>.

Inmediatamente después de la exclusión eficaz del aneurisma (clipaje o embolización) se inicia la terapia hipervolémica como profilaxis del vasoespasma cerebral (VC)<sup>85</sup>. Sin embargo, no existen datos suficientes del efecto de la expansión de volumen sobre el resultado clínico y la isquemia tardía en pacientes con HSAa<sup>86</sup>.

- Analgesia. En el paciente consciente, la cefalea post-HSAa es de grado moderado-alto. Se consigue una adecuada analgesia con paracetamol 1g·6h<sup>-1</sup> y/o codeína 30-60 mg·4h<sup>-1</sup>. Si no se controla el dolor, morfina 2-4 mg·2-4h<sup>-1</sup> o tramadol 100 mg·8h<sup>-1</sup> intravenosos. Pueden asociarse benzodiazepinas si el dolor se acompaña de ansiedad importante. Se recomienda evitar los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), debido a que su efecto sobre la coagulación incrementaría el riesgo de resangrado aneurismático.

- Antipiréticos. Para el tratamiento de la hipertermia ( $> 37,5^{\circ}\text{C}$ ) debe administrarse paracetamol o dispositivos de enfriamiento si son necesarios; ya que ésta se asocia con peor pronóstico en los pacientes neurocríticos.

- Glucemia. Debe mantenerse normoglucemia, ya que la hiperglucemia ( $> 120 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ) se asocia a mayor grado de disfunción neurológica. Este aspecto se tratará más ampliamente en el apartado de complicaciones sistémicas.

- Ingesta oral. Tras la mejoría sintomática, sólo si el reflejo tusígeno y de deglución son normales se iniciará la nutrición oral. Como alternativa a la vía oral, se prefiere la enteral. Para profilaxis de la hemorragia digestiva (úlceras de estrés o de Cushing) post-HSAa debe realizarse protección gástrica mediante protectores de la mucosa, antiácidos, inhibidores de la secreción ácida gástrica (fármacos anti- $\text{H}_2$ ) o inhibidores de la bomba de protones. El uso de antieméticos y laxantes puede ser recomendable, para el tratamiento de la emesis y del estreñimiento, respectivamente.

- Antiagregantes plaquetarios. La activación de la agregación y la liberación asociada de tromboxanos aumentan después del tercer día de la HSAa y pueden desempeñar una función en el desarrollo del VC. El ácido acetilsalicílico (AAS) acetila irreversiblemente los residuos de serina de la ciclooxigenasa 1 y 2. Las plaquetas, que no tienen núcleo, no pueden regenerar

la ciclooxigenasa (COX) y no se agregan. Además, los antiplaquetarios pueden reducir la vasoconstricción mediada por la oxihemoglobina de la lisis de los eritrocitos<sup>87</sup>. Las células endoteliales sí regeneran la COX y experimentan en menor medida el efecto del AAS<sup>88</sup>. En los estudios realizados con AAS, se observa una tendencia a la reducción de los resultados desfavorables, sin diferencias según si el tratamiento se iniciase antes o después de la oclusión aneurismática. Esa reducción de resultados desfavorables puede deberse a una menor incidencia de isquemia tardía<sup>89,90</sup>. Pese a todo, en base a las pruebas actuales, el tratamiento rutinario con agentes antiplaquetarios no puede recomendarse para pacientes con HSAa.

- **Terapia del vasoespasmio cerebral (VC).** Se aconseja la administración de calcioantagonistas en la profilaxis y/o tratamiento de la isquemia cerebral tardía post-HSAa. El nimodipino, una dihidropiridina bloqueante de los canales voltaje-dependiente tipo L, en dosis de 60 mg·4 h<sup>-1</sup> por vía oral se acompaña de una reducción del 5% del riesgo absoluto y del 18% del riesgo relativo de mal pronóstico y de isquemia cerebral tardía. Como alternativa puede administrarse por vía intravenosa hasta 2 mg·h<sup>-1</sup>, aunque esta pauta no demostró beneficios significativos respecto a la terapia oral<sup>91</sup>. El empleo de nimodipino se tratará con mayor detalle en el apartado dedicado al VC. El magnesio tiene propiedades neuroprotectoras frente a la isquemia, pues la hipomagnesemia aumenta el riesgo de resultado desfavorable. Se recomienda el tratamiento de niveles de magnesio inferiores a 0,7 mMol·L<sup>-1</sup> y mantener niveles en plasma entre 1,0-2,0 mMol·L<sup>-1</sup>; ya que reduce la incidencia de isquemia cerebral por VC<sup>92</sup>.

- **Anticomiciales.** La epilepsia post-HSAa aunque empeora el pronóstico, se recomienda su tratamiento pero no la profilaxis, especialmente en aquellos pacientes con riesgo elevado de convulsión, como son los que ingresan con mayor deterioro neurológico, los aneurismas de cerebral media y los que presentan infartos isquémicos asociados<sup>93</sup>. Este aspecto se tratará en mayor detalle en otro apartado de estas guías.

- **Antifibrinolíticos.** Se considera que el resangrado se produce a partir de la disolución del coágulo en el lugar de rotura del aneurisma. Esta disolución puede producirse por la actividad fibrinolítica del LCR después de la HSAa. Los antifibrinolíticos atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica (BHE) y pueden reducir la disolución del coágulo. Estudios clásicos demostraron una reducción del resangrado con ácido tranexámico<sup>94</sup>, sin que se redujese la hidrocefalia, los déficits tardíos o los malos resultados neurológicos. El ácido épsilon-aminocaproico ha demostrado reducción del resangrado, aunque con aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP), pero

no de tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>95</sup>. Una revisión Cochrane<sup>96,97</sup> no demostró una reducción de la mortalidad ni de la morbilidad, o del mal resultado funcional combinados. Parece prometedora la utilización de ácido tranexámico en un ciclo corto antes de la oclusión aneurismática (1 g·6h<sup>-1</sup> durante un máximo de 72 h)<sup>98</sup>, aunque las evidencias existentes no apoyan el uso sistemático de antifibrinolíticos en el tratamiento de pacientes con HSAa.

- **Profilaxis de la trombosis venosa profunda.** Se han estudiado las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sin resultados favorables respecto a las medidas mecánicas (medias de compresión gradual). El uso de las HBPM se restringe a pacientes con disfunción neurológica grave, en los que se prevé encamamiento prolongado<sup>99</sup>. El tratamiento con enoxaparina 40 mg·día<sup>-1</sup> subcutánea no demostró reducción de la incidencia de isquemia tardía<sup>100</sup> cuando se comparó con heparina sódica<sup>101</sup>.

- **Cranectomía descompresiva.** Se ha propuesto de forma profiláctica en pacientes con graduación clínica alta y que presentan grandes hematomas silvianos asociados; ya que reduciría la PIC de forma rápida y sostenida. Se han observado resultados aceptables en series cortas de pacientes<sup>102,103</sup>. Por el contrario, en un estudio de casos controles sobre 22 pacientes con pobre grado clínico y hemorragia cerebral con efecto masa importante, sólo demostró un ligero descenso de la mortalidad y aumento de la esperanza de vida, pero a costa de mantener una peor calidad de vida<sup>104</sup>. Se necesitan más estudios para realizar recomendaciones sobre su empleo.

## **Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento médico para evitar el resangrado tras HSAa<sup>22</sup>**

1. La presión arterial se debería medir y controlar para asegurar una presión de perfusión cerebral correcta sin correr riesgo de isquemia ni de resangrado (Clase I, nivel de evidencia B).

2. El reposo en cama por si solo no es suficiente para evitar el resangrado tras HSAa. Se debe considerar una estrategia de tratamiento más amplia junto con medidas más resolutivas (Clase IIb, nivel de evidencia B).

3. Aunque estudios antiguos demostraron un efecto negativo del uso de antifibrinolíticos en pacientes con HSAa; la evidencia más reciente sugiere que el tratamiento inicial con un ciclo corto de antifibrinolíticos, combinado con un programa de reparación rápida del aneurisma, seguido por el cese del tratamiento antifibrinolítico y realizando profilaxis para evitar la hipo-

volemia y el vasoespasmo es un plan terapéutico razonable (Clase IIB, nivel de evidencia B); pero se requieren más estudios. Además, también debería considerarse el tratamiento antifibrinolítico para prevenir el resangrado en determinadas situaciones clínicas como en pacientes con riesgo bajo de vasoespasmo y/o tributarios de una cirugía tardía (Clase IIB, nivel de evidencia B).

## Conclusiones

La incidencia de hemorragia subaracnoidea por rotura aneurismática oscila entre 6-8/100.000 personas/año. Aproximadamente, la mitad de los afectados mueren en las primeras horas o días y el resto son potencialmente curables. Sin embargo, a pesar de los avances en la neuroanestesiología, cirugía y radiología intervencionista, así como en neurocríticos y rehabilitación psicofísica; la mortalidad es todavía elevada (45%). De los supervivientes el 30% presenta moderada a severa discapacidad.

El objetivo de las Recomendaciones-Guía desarrolladas por los autores es optimizar la terapéutica, tanto médica como intervencionista, para minimizar la discapacidad del paciente con HSAa y en tanto que sea posible disminuir el consumo de recursos asistenciales.

La medicina basada en la evidencia es un paradigma del pasado que debe cambiar para convertirse en medicina basada en la asistencia y en la investigación independiente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. *Lancet*. 2005;365(9478):2160-1.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De SG, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119(3):e21-181.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics--2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25-146.
4. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):182-7.
5. Sudlow CL, Warlow CP. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *International Stroke Incidence Collaboration*. *Stroke*. 1997;28(3):491-9.
6. Flynn RW, MacWalter RS, Doney AS. The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology*. 2008;55(3):250-6.
7. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
8. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
9. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354(4):387-96.
10. Lagares A, de TP, Fernandez-Alen JA, Ibanez J, Arkan F, Sarabia R, et al. Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19(5):405-15.
11. Vivancos J, Rubio F, Soler L, Vila N, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Guías ictus 2006 del GEECV de la SEN. Capítulo 7: Guía de Actuación Clínica en la Hemorragia Subaracnoidea. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la SEN. Barcelona: Prous Science; 2006. p 215-50.
12. Roda JM, Conesa G, Díez Lobato R, García Allut A, Gómez López PA, González Darder JM, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Introducción a algunos de los aspectos más importantes de esta enfermedad. Recommendations for the management of primary subarachnoid hemorrhage. Work Group of Vascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurocirugía (Astur)*. 2000;11(3):156-68.
13. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249-78.
14. Al-Shahi R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ*. 2006;333(7561):235-40.
15. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 6 edición. New York: Thieme; 2006.
16. Greebe P, Rinkel GJ. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(4):1222-4.
17. de Moulin D. Aneurysms in antiquity. *Arch Chir Neerl*. 1961;1349-63.
18. Archer CR, Silbert S. Infundibula may be clinically significant. *Neuroradiology*. 1978;15(5):247-51.
19. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Mouldjian R, L'Esperance G. Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg*. 1997;86(2):211-9.
20. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III, Meissner I, Brown RD, Jr., Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-10.
21. Wermer MJ, van dS, I, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(4):1404-10.
22. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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.
23. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, 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*. 1994;25(11):2315-28.
24. Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2008;39(3):1049-55.
25. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke*. 2004;35(3):633-7.
26. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;49(3):607-12.
27. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
28. Pozzi M, Roccatagliata D, Sterzi R. Drug abuse and intracranial hemorrhage. *Neurol Sci*. 2008;29 (Suppl 2):S269-S270.
29. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*. 2000;46(5):1063-7.
30. Howington JU, Kutz SC, Wilding GE, Awasthi D. Cocaine use as a predictor of outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;99(2):271-5.
31. Fischer T, Johnsen SP, Pedersen L, Gaist D, Sorensen HT, Rothman KJ. Seasonal variation in hospitalization and case fatality of suba-

- rachnoid hemorrhage - a nationwide danish study on 9,367 patients. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):32-7.
32. Bigelow NH. The association of polycystic kidneys with intracranial aneurysms and other related disorders. *Am J Med Sci*. 1953;225(5):485-94.
  33. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO. Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3(1):88-95.
  34. Wermer MJ, van dS, I, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain*. 2005;128(Pt 10):2421-9.
  35. Baumann F, Khan N, Yonekawa Y. Patient and aneurysm characteristics in multiple intracranial aneurysms. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;103:19-28.
  36. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(11):2268-71.
  37. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, et al. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;93(6):1014-8.
  38. Nakagawa A, Su CC, Sato K, Shirane R. Evaluation of changes in circulating blood volume during acute and very acute stages of subarachnoid hemorrhage: implications for the management of hypovolemia. *J Neurosurg*. 2002;97(2):268-71.
  39. Laidlaw JD, Siu KH. Ultra-early surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg*. 2002;97(2):250-8.
  40. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991;84(4):277-81.
  41. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249-78.
  42. Gilbert ME, Sergott RC. Intracranial aneurysms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(6):513-8.
  43. Manschot WA. Subarachnoid hemorrhage; intraocular symptoms and their pathogenesis. *Am J Ophthalmol*. 1954;38(4):501-5.
  44. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38(4):1216-21.
  45. Dupont SA, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Thunderclap headache and normal computed tomographic results: value of cerebrospinal fluid analysis. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(12):1326-31.
  46. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, Burrows G, Egner W, Holbrook I, et al. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 3):238-44.
  47. Loh Y, McArthur DL, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F. Safety of intracranial endovascular aneurysm therapy using 3-dimensional rotational angiography: a single-center experience. *Surg Neurol*. 2008;69(2):158-63.
  48. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. *Surg Neurol*. 1994;42(2):130-4.
  49. Carstairs SD, Tanen DA, Duncan TD, Nordling OB, Wanebo JE, Paluska TR, et al. Computed tomographic angiography for the evaluation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2006;13(5):486-92.
  50. Schwab KE, Gailloud P, Wyse G, Tamargo RJ. Limitations of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in the diagnosis of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2008;63(1):29-34.
  51. Kadri S, Brunel H, Bourbotte G, Delort P, Lust S, Bonafe A. Can multislice helical computed tomography replace conventional angiography in the diagnosis of non traumatic subarachnoid hemorrhage? *J Neuroradiol*. 2006;33(1):45-50.
  52. Pozzi-Mucelli F, Bruni S, Doddi M, Calgari A, Braini M, Cova M. Detection of intracranial aneurysms with 64 channel multidetector row computed tomography: comparison with digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2007;64(1):15-26.
  53. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.
  54. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clin Neurosurg*. 1974;2:179-89.
  55. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale (Letter). *J Neurosurg*. 1988;71(2):985-6.
  56. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
  57. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
  58. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, 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):2012-20.
  59. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr., et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7.
  60. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(2):199-207.
  61. Kasuya H. Fisher's classification. *J Neurosurg*. 2004;101(2):356-7.
  62. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;42(5):959-68.
  63. Winn HR, Richardson AE, O'Brien W, Jane JA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysms: II. Late morbidity and mortality. *Ann Neurol*. 1978;4(5):418-26.
  64. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM, Jr. Referral bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(5):726-32.
  65. Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, Feen ES, Lynch G, Hickman J, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2311-7.
  66. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
  67. Diringner MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2001;29(3):635-40.
  68. Rincon F, Mayer SA. Neurocritical care: a distinct discipline? *Curr Opin Crit Care*. 2007;13(2):115-21.
  69. Suarez JI. Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med*. 2006;34(9 Suppl):S232-S238.
  70. Proust F, Douvrin F, Gilles-Baray M, Leveque S. Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Presse Med*. 2007;36(1 Pt 2):150-7.
  71. Minambres E, Guerrero-Lopez F. The neurocritical patient. *Med Intensiva*. 2008;32(4):172-3.
  72. Sencer A, Kiris T. Recent advances in surgical and intensive care management of subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28(4):415-23.
  73. Rinkel GJ. Acute treatment with recombinant factor VII is probably indicated for intracerebral haematoma. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149(33):1827-9.
  74. Guerrero LF, de la Linde Valverde CM, Pino Sanchez FI. General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med Intensiva*. 2008;32(7):342-53.
  75. Tonnarelli GP, Minotti M, Griner A, Rocucci P. Management of non-traumatic intracranial hemorrhage. *Neurol Sci*. 2008;29 (Suppl 2):S274-S276.
  76. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(5):400-7.
  77. Seder DB, Mayer SA. Critical care management of subarachnoid hemorrhage and ischemic stroke. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):103.viii-ix.
  78. Subramaniam S, Hill MD. Controversies in medical management of intracerebral hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 2005;32(Suppl 2):S13-S21.
  79. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu

- J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la SEN. Barcelona: Prous Science; 2006. p 133-83.
80. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
  81. Komotar RJ, Zacharia BE, Mocco J, Connolly ES, Jr. Controversies in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms: the First Annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium--controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2008;62(2):396-407.
  82. Sakowitz OW, Raabe A, Vucak D, Kiening KL, Unterberg AW. Contemporary management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in germany: results of a survey among 100 neurosurgical departments. *Neurosurgery*. 2006;58(1):137-45.
  83. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352(2):121-4.
  84. Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the cooperative study. *J Neurosurg*. 1966;25(2):219-39.
  85. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):614-21.
  86. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD000483.
  87. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006184.
  88. Toussaint LG, III, Friedman JA, Wijdicks EF, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, et al. Influence of aspirin on outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(6):921-5.
  89. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J. Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;54(4):872-8.
  90. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000277.
  91. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006184.
  92. van den Bergh WM, Mees SM, Rinkel GJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;59(5):E1152.
  93. Crocker M, Corns R, Hampton T, Deasy N, Toliaas CM. Vascular neurosurgery following the International Subarachnoid Aneurysm Trial: modern practice reflected by subspecialization. *J Neurosurg*. 2008;109(6):992-7.
  94. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001245.
  95. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(9):2617-21.
  96. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001245.
  97. Roos Y, Rinkel G, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a major update of a cochrane review. *Stroke*. 2003;34(9):2308-9.
  98. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97(4):771-8.
  99. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, et al. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg*. 2003;99(6):953-9.
  100. Juvela S, Siironen J, Varis J, Poussa K, Porras M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(2):194-201.
  101. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Komotar RJ, Starke R, Garrett MC, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia Type II in patients with subarachnoid hemorrhage treated with heparin versus enoxaparin. *J Neurosurg*. 2009;110(1):50-7.
  102. Smith ER, Carter BS, Ogilvy CS. Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large sylvian hematomas. *Neurosurgery*. 2002;51(1):117-24.
  103. Schirmer CM, Hoit DA, Malek AM. Decompressive hemicraniectomy for the treatment of intractable intracranial hypertension after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(3):987-92.
  104. D'Ambrosio AL, Sughrue ME, Yorgason JG, Mocco JD, Kreiter KT, Mayer SA, et al. Decompressive hemicraniectomy for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients with associated intracerebral hemorrhage: clinical outcome and quality of life assessment. *Neurosurgery*. 2005;56(1):12-9.

# Recomendaciones-guía de práctica clínica del manejo neuroanestésico para clipado quirúrgico del aneurisma cerebral roto

I. Ingelmo Ingelmo<sup>1\*</sup>, J. Carmona Auriol<sup>2\*\*</sup>, P. Rama-Maceiras<sup>3\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>4\*\*\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>5</sup>, y Grupo *Ad Hoc* de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

<sup>1</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. <sup>3</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. <sup>4</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona. <sup>5</sup>Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Resumen

La hemorragia subaracnoidea por ruptura espontánea de aneurisma cerebral presenta una alta tasa de morbimortalidad. Su tratamiento requiere un enfoque multidisciplinario. La controversia entre tratamiento quirúrgico y endovascular persiste, aunque a corto plazo los resultados clínicos y de supervivencia son mejores con el tratamiento endovascular. En nuestro medio se observa una elevada tendencia a la disminución de las intervenciones quirúrgicas para clipaje de un aneurisma. Los neuroanestesiólogos nos encontramos con menor frecuencia ante unas intervenciones en las que nuestra actuación puede ser decisiva. La sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), basándose en una encuesta nacional y en la revisión de la literatura, ha elaborado unas recomendaciones para el manejo anestésico remarcando la importancia de proporcionar condiciones apropiadas intracraneales, tratar las complicaciones e instaurar medidas de neuroprotección frente a la isquemia cerebral.

### Palabras clave:

Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma intracraneal. Neuroanestesiología. Craneotomía. Clipaje.

## Introducción

La hemorragia subaracnoidea (HSA) se caracteriza por la extravasación de sangre dentro del espacio

\*Médico Adjunto. \*\*Jefe de Servicio. \*\*\*Consultor Senior. \*\*\*\*Facultativo Especialista de Área.

### Correspondencia:

Dr. D. Ildelfonso Ingelmo Ingelmo  
Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100  
28034 Madrid  
E-mail: iingelmo.hrc@salud.madrid.org

## Neuroanesthetic management for surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm: clinical practice guidelines

### Summary

Subarachnoid hemorrhage due to spontaneous rupture of a cerebral aneurysm is associated with high rates of morbidity and mortality and requires multidisciplinary treatment. The debate on surgical vs endovascular treatment continues, although short-term clinical outcomes and survival rates are better after endovascular treatment. In Spain, a strong trend toward reduced use of clipping has been noted, and neuroanesthetists are less often called on to provide anesthesia in this setting. Our intervention, however, can be decisive. The neuroscience working group of the Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor has developed guidelines for managing anesthesia in these procedures. Based on a national survey and a systematic review of the literature, the recommendations emphasize the importance of ensuring appropriate intracranial conditions, treating complications, and taking steps to protect against cerebral hemorrhage.

### Key words:

Subarachnoid hemorrhage. Intracranial aneurysm. Neuroanesthesiology. Craniotomy. Clipping of ruptured aneurysms.

subaracnoideo. La HSA es un subtipo de accidente cerebral vascular (ACV) relativamente frecuente y aproximadamente representa uno en 20 (5%) de todos los accidentes cerebrovasculares<sup>1</sup>.

La primera descripción de fallecimiento por HSA la realizó Hipócrates<sup>2</sup>. El término de HSA fue acuñado por Charles Putnam Symonds en 1924. La primera cirugía intracraneal para un aneurisma la describió Dott en 1933; mientras que Walter Dandy comunicó el primer clipaje (*clipping*) de un aneurisma de carótida interna cinco años más tarde<sup>3</sup>. Serbinenko en 1974 fue el primero en embolizar aneurismas intracraneales mediante la técnica de oclusión endovascular.

lar (método catéter-microbalón desprendible) del vaso portador del aneurisma<sup>4</sup>.

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es una emergencia médica que requiere un diagnóstico precoz (hasta un 20% son mal diagnosticadas) e ingreso en un centro sanitario adecuado para optimizar su terapia. La mejora en los sistemas de emergencia sanitarios ha facilitado un rápido transporte de estos enfermos al hospital. Sin embargo se estima que un 12% fallece antes de alcanzar asistencia médica y un 45% muere al mes de la hemorragia. Aproximadamente un 30% de los supervivientes tiene mal resultado y permanecen dependientes, y de los que se recuperan en un estado independiente hasta un 70% tienen una disminución en su calidad de vida<sup>5-7</sup>. No obstante, existen grandes diferencias (hasta un 20%) entre la supervivencia reportada en series hospitalarias y en series poblacionales<sup>8</sup>.

A pesar de la mejora en el tratamiento de la HSAa la morbimortalidad hospitalaria es elevada cuyas causas son: la severidad de la HSAa inicial, el vasoespasmó (43%) y el resangrado del aneurisma (7%); así como la hidrocefalia aguda (20%), las crisis comiciales (25%) y la isquemia perioperatoria de distintas etiologías (edema, *swelling*, neuroinflamación, etc.), además de las complicaciones no neurológicas inmediatas<sup>9,10</sup>.

Los aneurismas intracraneales pueden tratarse mediante técnicas endovasculares (oclusión vascular proximal por microbalón o embolización con espirales) o quirúrgicas (oclusión vascular con revascularización o clipaje). En pacientes con aneurisma roto la evidencia científica refiere que el índice de obliteración completa fue mayor tras la cirugía (*clipping*) que con la embolización endovascular (*coiling*). Sin embargo, los resultados neurológicos y de supervivencia fueron mejores mediante tratamiento endovascular que con clipaje quirúrgico. Por otro lado, a largo plazo hay menor necesidad de un segundo tratamiento tras la cirugía que después de la embolización, es decir el *clipping* sería más eficaz que el *coiling* respecto a la exclusión total del aneurisma, por tanto la embolización presenta una tasa más alta de obliteración incompleta (aneurisma residual o remanente) y de re-tratamiento<sup>11</sup>.

Después de la publicación del estudio clínico multicéntrico ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*)<sup>12</sup> el tratamiento de la HSAa ha experimentado un cambio rotundo, de modo que la indicación del clipaje quirúrgico es de segunda elección, cuando la embolización no es factible o no está indicada, y siempre consensuada entre neuroangiología y neurocirugía, procurando su tratamiento en las primeras 72 horas, si las condiciones cerebrales y sistémicas del

paciente lo permiten<sup>13,14</sup>. En los aneurismas incidentales la tendencia es idéntica<sup>15-17</sup>.

Aunque el ISAT demostró mayor eficacia de la embolización mediante espirales (*coiling*) frente al clipaje del aneurisma (*clipping*) cerebral<sup>18</sup>; este estudio se ha criticado porque solamente incluyó pacientes con buen grado neurológico en las escalas de evaluación que tenían aneurismas de la cerebral anterior y de pequeño tamaño (< 10 mm), además de no existir un seguimiento a largo plazo que confirmara la oclusión permanente<sup>19-21</sup>.

La comparación de los resultados *clipping versus coiling*<sup>22,23</sup> es difícil de realizar debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en las distintas series publicadas, por lo tanto las cifras de morbimortalidad serán muy diferentes si el estudio es poblacional, hospitalario o si sólo se incluyen a los pacientes operados<sup>24,25</sup>.

Los resultados de la encuesta realizada por la sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) confirman la misma tendencia en nuestro país, el 66% de los aneurismas se trataron de forma endovascular<sup>26</sup>.

En 2009 ha salido publicada la actualización de las Guías Clínicas para el tratamiento de la HSAa de la *American Heart Association* (AHA)<sup>27</sup>. Para su redacción se hizo una revisión bibliográfica que incluyó desde junio de 1994 (fecha de la versión inicial<sup>28</sup>) hasta noviembre de 2006.

### **Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento neuroquirúrgico o endovascular de la HSAa<sup>27</sup>**

1.- El clipado quirúrgico o la embolización endovascular deben realizarse para reducir la tasa de resangrado después de la ruptura aneurismática. (Clase I, nivel de evidencia B).

2.- Los aneurismas envueltos (*wrapped*) o recubiertos (*coated*) y los clipados parcialmente o embolizados tienen un riesgo elevado de resangrado en comparación con aquellos completamente ocluidos, por lo que requieren seguimiento evolutivo angiográfico durante largo plazo. Se recomienda completa obliteración del aneurisma siempre que sea posible (Clase I, nivel de evidencia B).

3.- Para pacientes con aneurismas rotos que son evaluados mediante equipos neuroquirúrgicos o endovasculares experimentados, ambas metodologías son eficientes; aunque la embolización endovascular puede ser ventajosa (Clase I, nivel de evidencia B). No obstante, al ponderar la mejor forma de terapia es razonable considerar las características individuales del

paciente y del aneurisma; así como indicar el manejo del paciente en centros que ofrezcan ambas técnicas. (Clase IIa, nivel de evidencia B).

4.- Aunque estudios previos demostraron que el resultado global de la HSAa no era diferente con la cirugía precoz frente a la tardía; el tratamiento precoz reduce el riesgo de resangrado después de la ruptura aneurismática y nuevos métodos pueden aumentar la efectividad del tratamiento precoz del aneurisma. El tratamiento precoz es razonable y quizás esté indicado en la mayoría de los casos (Clase IIa, nivel de evidencia B).

#### *¿Cuándo operar? (Timing): Cirugía precoz versus tardía*

El manejo quirúrgico y anestésico de los aneurismas ha cambiado significativamente en las últimas décadas. Los avances en neuromonitorización y protección cerebral, la oclusión transitoria y el tratamiento agresivo del vasoespasmó, permiten el clipaje precoz (<3 días pos-HSAa) del aneurisma, por lo que se reduce el riesgo de resangrado y permite optimizar el manejo del vasoespasmó. Aunque la morbimortalidad quirúrgica varía entre instituciones, generalmente los pacientes de grado I y II de Hunt y Hess (HH) tienen una mejor evolución, que aquellos pacientes con grado III-V que tendrán una alta morbimortalidad.

Existe controversia entre la denominada cirugía precoz ( $\leq$  48-96 horas post-HSAa) y la cirugía tardía ( $\geq$ 10-14 días post-HSAa). No hay suficiente evidencia Clase I para poder realizar una conclusión firme.

Las ventajas de realizar la intervención precoz incluyen:

- Previene el resangrado.
- Permite evacuar la sangre del espacio subaracnoideo decreciendo el riesgo de vasoespasmó e hidrocefalia que requiere derivación.
- Permite emplear un tratamiento agresivo con hipertensión e hipervolemia para combatir la aparición del vasoespasmó.

Las ventajas del aplazamiento de la intervención incluyen:

- Disminución o desaparición de la inflamación y del edema cerebral, por lo que se reduce la retracción cerebral y facilita la exposición quirúrgica del aneurisma.
- Estabilización del coágulo del aneurisma, permitiendo una disminución del riesgo de rotura intraoperatoria y facilitando el clipaje quirúrgico.

En general, hay una tendencia de conseguir mejores resultados con la cirugía precoz que con la tardía; sin embargo, debe considerarse la relación riesgo/beneficio. Peores resultados se obtienen cuando la cirugía se

realiza entre los días 4-10 post-HSAa (intervalo vasoespástico) que si se realiza de forma precoz o tardía<sup>29</sup>.

#### *Evaluación preanestésica del paciente con HSAa*

En la HSAa se utilizan varias escalas de exploración neurológica para estandarizar la clasificación clínica y estratificar los pacientes para la terapia. Se remite al lector al apartado de generalidades. El grado clínico también indica la severidad de la patología intracraneal asociada. A mayor grado clínico mayor posibilidad de desarrollar vasoespasmó, hipertensión intracraneal, anomalías en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y en la respuesta cerebrovascular al CO<sub>2</sub>.

Tras un HSAa el grado clínico del paciente refleja la presión intracraneal (PIC). Pacientes con grado I y II de HH presentan una PIC normal (pero no necesariamente una elastancia normal), mientras que en los grados IV y V hay hipertensión intracraneal. Debe recordarse que la gradación neurológica puede cambiar en el tiempo, ya sea por la mejoría (ventriculostomía) o por deterioro neurológico (traducción de una PIC alta).

Aunque la HSAa afecta al sistema nervioso central (SNC), se trata de una patología sistémica con potencial afectación multiorgánica<sup>30-32</sup>. Un peor grado clínico también se asocia con una alta incidencia de arritmias cardíacas y disfunción miocárdica; además los grados más altos tienden a ser hiponatrémicos e hipovolémicos.

La mayoría de pacientes presentan complicaciones médicas tras una HSAa, que pueden ser graves hasta en un 40%, con una mortalidad entorno al 21%<sup>33,34</sup>. Hasta un 54% de los pacientes tienen fiebre ( $>38,3^{\circ}\text{C}$ )<sup>35</sup>; anemia con necesidad de transfusión 36%; arritmias cardíacas 35%; alteraciones electrolíticas 28%; hipertensión arterial que requiere tratamiento ( $>160$  mm Hg sistólica) un 27%. Edema pulmonar tanto cardiogénico como neurogénico 23%<sup>36</sup>; lesión pulmonar aguda o neumonía 20%<sup>37</sup>; hipotensión ( $<90$  mm Hg sistólica) que necesita tratamiento con vasopresores 18%; e hiperglicemia ( $>200$  mg·dL<sup>-1</sup>) 30%. Se recomienda un estricto control de la glucosa en todos los pacientes con lesión cerebral aguda<sup>38</sup>. El nivel de 110 mg·dL<sup>-1</sup> debería mantenerse en la unidad de cuidados intensivos (UCI) pero es necesario aplicar un protocolo estricto que evite la aparición de hipoglicemias<sup>39</sup>.

En la HSAa la disfunción miocárdica es relativamente frecuente por varias causas: hipertensión arterial, arritmias, fracaso cardíaco, anomalías electrocardiográficas (ECG)<sup>40</sup> sugestivas de alteraciones electrolíticas (QT prolongado, ondas T anormales, arritmias) o lesión miocárdica (cambios del ST, ondas Q, arritmias graves, aturdimiento miocárdico neurogénico<sup>41,42</sup>, miocardiopatía de Takotsubo<sup>43</sup>, etc.). En tal

caso se indicaría la determinación de enzimas específicas (Troponina I, CPK-MB) y examen cardiológico (ecocardiografía). Sin embargo, en muchos casos la cirugía urgente está indicada y es prioritaria ante la posible demora impuesta por las pruebas cardiológicas adicionales, siendo más seguro considerar cualquier dato clínico o ECG como reflejo de cardiopatía y actuar en consecuencia: elección de técnica anestésica, monitorización y cuidados postoperatorios<sup>44,45</sup>. Debemos tener en cuenta que la bradicardia, la taquicardia o las anomalías de la onda T y el segmento ST se han asociado a una mayor mortalidad en los pacientes afectados de HSA y sometidos a clipaje<sup>46</sup>.

La mayoría de los pacientes con HSAa (30 al 100%) desarrollan una respuesta neuro-cardio-endocrina<sup>47</sup> que produce hiponatremia ( $\text{Na} < 135 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$ ) por incremento de la natriuresis y disminución del volumen intravascular post-HSAa<sup>48</sup> por aumento de la diuresis y/o disminución de la ingesta líquida<sup>49</sup>.

Del 10-30% de los enfermos con HSAa desarrollan hiponatremia después de la hemorragia. Su aparición y clínica es equiparable a la del vasoespasmio, por lo que requiere diagnóstico diferencial; ya que los pacientes con hiponatremia post-HSAa tienen tres veces mayor tendencia a desarrollar infarto cerebral tardío que los pacientes normonatremicos<sup>50</sup>.

Aunque la hiponatremia podría deberse al aumento de la vasopresina (ADH); sin embargo la elevación es transitoria, por lo que el síndrome de secreción inadecuado de ADH (SSIADH) que cursa con hiponatremia euvolémic no sería la causa<sup>51</sup>. Otra teoría atribuye la hiponatremia a la respuesta hipersimpática y a péptidos natriuréticos (auricular, cerebral), que se corresponde con el síndrome pierde sal de origen cerebral (CSWS: *cerebral salt wasting syndrome*) que cursa con hipovolemia, hiponatremia e hipernatriuresis ( $>40 \text{ mMol}\cdot\text{L}^{-1}$ )<sup>52</sup>. También la hiponatremia se relaciona con la hidrocefalia por causar distensión de los ventrículos cerebrales, pudiendo producir la liberación de factores natriuréticos del hipotálamo.

Hay que realizar un diagnóstico diferencial entre SSIADH y CSWS, ya que su tratamiento es opuesto, aunque para los eclécticos es una diferencia semántica y lo que hay que tratar es la hiponatremia, independientemente de la volemia, ya que es la que ocasiona los síntomas neurológicos<sup>53</sup>.

La hipomagnesemia aparece en más de la mitad de los pacientes con HSAa y está asociado a isquemia cerebral tardía. El tratamiento precoz con sulfato de magnesio podría mejorar el pronóstico<sup>54</sup>. Se sugiere que el  $\text{Mg}^{2+}$  revierte la vasoconstricción inducida por la endotelina-1 y además proporciona vasodilatación por inhibición del receptor N-metil-aspartato-glutamato (NMDA)<sup>55</sup>.

La hemostasia puede ser anormal, debido a comorbilidades (déficit de factores de la coagulación, vasculopatía, etc.) o a terapias anticoagulantes o antiagregantes. La trombocitopenia es frecuente (4%) durante los primeros 14 días<sup>34</sup>. Debe realizarse el test de hemostasia y el recuento de plaquetas para identificar una coagulopatía preexistente<sup>30</sup>.

La revisión del estado patológico intracraneal del paciente que incluya estudios de neuroimagen [tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), angiografía, etc.] y otras exploraciones como la monitorización de la PIC, el Doppler transcraneal (DTC), etc. nos informan tanto del grado de complejidad del aneurisma como de la repercusión neurológica de la HSAa.

### **Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento de la hiponatremia y la hipovolemia tras HSAa<sup>27</sup>**

1. La administración de grandes volúmenes de líquidos hipotónicos y la hipovolemia deben evitarse tras la HSAa (Clase I, nivel de evidencia B).
2. Es razonable monitorizar el estado de la volemia de los pacientes tras HSAa utilizando alguna combinación entre presión venosa central (PVC), presión de oclusión capilar pulmonar (PCWP), balance líquido y peso corporal. El tratamiento de la hipovolemia debería realizarse con líquidos isotónicos (Clase IIa, Nivel de evidencia B).
3. El uso de acetato de fludrocortisona y de salino hipertónico es razonable para corregir la hiponatremia (Clase IIa, Nivel de evidencia B).
4. En algunos casos puede estar indicado disminuir la administración de líquidos para mantener la euvolemia (Clase IIb, nivel de evidencia B).

### **Premedicación**

Los objetivos de la premedicación son la ansiólisis, sedación, amnesia y una disminución de la descarga adrenérgica autonómica. La dosificación de los ansiolíticos se titula según el grado de deterioro neurológico, que puede cambiar de un momento a otro.

Debe balancearse el riesgo de paciente ansioso e hipertenso (peligro de re-ruptura aneurismática), con el de depresión respiratoria (hipercapnia e incremento de la PIC). En la selección del fármaco se considera la gradación neurológica, el nivel de PIC (clínica, neuroimagen, ventriculostomía), y el estado cardiorrespiratorio; así como enfermedades asociadas y reacciones alérgicas.

En pacientes con grado 0-I-Ia-II de HH, además del

apoyo psicológico para aliviar la ansiedad, es apropiada unas pequeñas dosis de una benzodiazepina de corta duración. Los opiáceos raramente son necesarios y pueden causar depresión respiratoria.

En grado IV-V de HH o 4-5 de WFNS no requieren ningún tipo de premedicación debido a su bajo nivel de consciencia.

Se sopesa la medicación habitual del paciente, p. ej. antihipertensivos, diuréticos, antidiabéticos, antidepresivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), metformina, aminoglucósidos, etc.; retirando los que interfieran con los fármacos anestésicos. Debe mantenerse de forma ininterrumpida la profilaxis o tratamiento del vasoespasmio post-HSAA con perfusión de dihidropiridina (nimodipina). La profilaxis antibiótica y la de broncoaspiración serán consensuadas, así como los anticomiciales y corticoides.

El abordaje neuroquirúrgico es de riesgo hemorrágico elevado, por lo que se realizará tipificación de grupo y Rh sanguíneo; así como reserva de hemoderivados.

En la entrevista preoperatoria se informará al paciente y/o familia del procedimiento anestésico y del riesgo asociado. Al mismo tiempo, se procede a la educación del paciente y familia, y se solicita el consentimiento anestésico firmado.

Debe reevaluarse el paciente el día previo a la intervención, ya que su estado neurológico puede haber cambiado y quizás sea preciso un replanteamiento del procedimiento neuroanestésico.

El manejo neuroanestésico debe planificarse para: a) facilitar el proceso neuroquirúrgico y la recuperación del paciente, b) minimizar el riesgo de resangrado, c) disminuir la morbilidad sistémica y d) maximizar la protección cerebral frente a la isquemia para mejorar la supervivencia funcional del paciente.

## Preparación del quirófano

El clipaje aneurismático mediante craneotomía osteoplástica se considera un procedimiento de alta complejidad y potencialmente prolongado (>5 horas), por lo que el manejo neuroanestésico tiene consideraciones estratégicas, de equipamiento y farmacológicas específicas. Entre otras, pueden considerarse:

- El traslado del paciente al quirófano depende de la situación clínica, que será acompañado y monitorizado siempre que venga de la unidad de reanimación o de cuidados (neuro)críticos. Necesitará sedo-analgésia adecuada con o sin bloqueo neuromuscular si el paciente está intubado.

- Si el enfermo porta una derivación externa de líquido cefalorraquídeo (LCR) debe comprobarse la

permeabilidad del drenaje y la altura del mismo respecto al nivel del conducto auditivo externo (CAE). A veces se aconseja cierre temporal del drenaje ventricular para evitar la salida accidental de LCR y el riesgo de resangrado aneurismático.

- Disponer de varios dispositivos eléctricos de perfusión y transductores de presión.

- Manta térmica de superficie o mejor equipo de hipotermia endovenosa.

- Disponer de sistemas para drenaje lumbar de LCR.

- Equipamiento de algún tipo de neuromonitorización multimodal [niroscopia (NIRS), S<sub>J</sub>O<sub>2</sub>, P<sub>t</sub>iO<sub>2</sub>, T<sup>a</sup>ti, microdiálisis, DTC, EEG, potenciales evocados, etc.] y sistémica (PVC, SvO<sub>2</sub>, Swan-Ganz, PICCO, etc.).

- Medicación “específica” disponible para utilizar si es necesario:

Vasodilatadores: nimodipino, labetalol, urapidilo, nitroglicerina y nitroprusiato.

Vasopresores: fenilefrina, efedrina, noradrenalina, (adrenalina y dopamina no se recomienda porque aumenta el CMRO<sub>2</sub>)<sup>56</sup>.

Anticomiciales: fenitoína, valproato, levetiracetam, midazolam, tiopental sódico.

Otros fármacos como: furosemida, dexametasona, hidrocortisona, insulina, pantoprazol, ondansetrón, esmolol, ClK, Cl<sub>2</sub>Ca, CO<sub>3</sub>HNa y SO<sub>4</sub>Mg.

- Fluidoterapia: cristaloides (salino 0,9%, *plasmalyte*, ringer simple, salino hipertónico), coloides sintéticos (hidroxietil-almidón, gelatina), osmодиурético (manitol 20%) y albúmina.

- Hemoterapia: pruebas cruzadas y reserva de 4 concentrados de hematíes. Disponer de dispositivo de transfusión de alto flujo. Tener en cuenta la posible necesidad de plasma fresco, *pool* de plaquetas y factor VII activado para situaciones de hemorragia incoercible.

## Inducción anestésica

Durante la inducción de la anestesia debemos alcanzar una adecuada profundidad anestésica para conseguir los siguientes objetivos: 1) reducir el riesgo de rotura intraoperatoria, minimizando la presión transmural (PTM), 2) crear condiciones óptimas intracraneales para facilitar el microclipado, 3) mantener una adecuada perfusión cerebral y 4) consensuar despertar precoz *versus* prolongado.

Realizar una inducción correcta en un enfermo con HSAA requiere un alto grado de coordinación. Esta fase es crítica porque el resangrado del aneurisma puede ser letal. La incidencia de rotura varía del 0,5% al 2%<sup>57</sup> y la mortalidad se acerca al 75%<sup>58</sup>.

La relación entre la PTM y la tensión de la pared

aneurismática es lineal, de modo que cualquier aumento de la presión arterial media (PAM) o disminución de la PIC (hipocapnia, manitol, drenaje de LCR, o cráneo abierto con PAM elevada) aumentará la PTM e incrementa el riesgo de ruptura del aneurisma. Un súbito y mantenido ascenso de la presión arterial, con o sin bradicardia, sugiere la posibilidad de resangrado. El DTC puede ayudar en el diagnóstico<sup>59</sup>.

En el concepto de la inducción deben considerarse dos partes: (1) la hipnosis para lograr pérdida de la consciencia, y (2) profilaxis de la respuesta del sistema nervioso autónomo (hipertensión y/o taquicardia) a la maniobra de laringoscopia e intubación<sup>60</sup>.

Los problemas fundamentales que debemos prevenir son las alteraciones bruscas de la presión sanguínea, la retención de CO<sub>2</sub> y la tos.

Se coloca la monitorización estándar (ECG, PANI, y SpO<sub>2</sub>) y se registran los signos vitales. También es aconsejable monitorizar el plano anestésico, por ej. índice bispectral (BIS), entropía o similar. En el miembro sano se monitoriza la función neuromuscular, p. ej. tren de cuatro (TOF).

Antes de la hipnosis se canaliza una arteria periférica previa infiltración mediante anestésico local y se conecta a transductor arterial enrasado a la altura del CAE (polígono de Willis), para estimación más adecuada de la PTM y/o de la presión de perfusión cerebral (PPC).

En pacientes con grado 0-I-Ia-II y quizás III de HH o su equivalente 1-2-3 de WFNS, el control de la PTM es tanto evitar elevaciones de la presión arterial como disminuciones de la PIC. En pacientes con grado IV-V de HH o 4-5 de WFNS la PIC está elevada, por lo que es más razonable su manejo por el lado de la PPC y se benefician de una hiperventilación moderada.

Los fármacos de elección para la inducción de la anestesia son el tiopental o el propofol suplementados con opiáceos, evaluando su efecto mediante monitorización del plano anestésico, p. ej. BIS, entropía o potenciales evocados auditivos de latencia media (PEALM).

Para el bloqueo neuromuscular se utiliza un bloqueante competitivo de duración intermedia y cuando el grado de bloqueo es profundo (ninguna respuesta al estímulo TOF) se procede a la intubación endotraqueal con tubo reforzado. La succinilcolina probablemente deba evitarse en pacientes con HSAa e incluso en aquéllos sin disfunción neurológica; sin embargo, puede administrarse en los casos de inducción de secuencia rápida si el riesgo de broncoaspiración lo justifica.

Para amortiguar la respuesta hipertensiva a la instrumentación de la vía aérea puede optarse por profundizar el plano anestésico y/o utilizar adyuvantes (esmolol, lidocaína, urapidil, etc.). Idealmente, debe

hacerse coincidir el efecto máximo farmacológico con las maniobras de laringoscopia e intubación endotraqueal, que debe realizarse con suavidad y ser de breve duración (< 30 segundos).

## Monitorización intraoperatoria

Sin olvidar la monitorización sistémica, la específica cerebral (neuromonitorización) deber ser lo más amplia posible (multimodal). Debe enfatizarse que el órgano en riesgo es el cerebro (*time is brain*) y que el daño (infarto) es irreversible.

La neuromonitorización multimodal intraoperatoria en la actualidad sigue bajo mínimos. Los resultados de la encuesta realizada por la sección de Neurociencia de la SEDAR confirman la misma tendencia en nuestro país<sup>26</sup> que en nuestro entorno<sup>61,62</sup>.

La monitorización y la canulación vascular deben realizarse antes de la posición quirúrgica, que podría limitar el acceso a venas y arterias. Además de los catéteres centrales, una o dos cánulas de grueso calibre deben insertarse en venas periféricas, preferentemente de miembro superior.

### I.- Monitorización estándar

- ECG de 5 derivaciones con análisis ST, pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>), presión arterial no invasiva, BIS o entropía (mientras sea posible), capnografía (CO<sub>2</sub>ET), espirometría de flujo lateral, compliancia tóraco-pulmonar, control de gases anestésicos espirados.
- Sondaje vesical y diuresis horaria.
- Temperatura central (esofágica, nasofaríngea o auditiva).
- Monitorización del grado de bloqueo neuromuscular (TOF) en miembro sano.
- Canalización arterial periférica (preinducción).
- Catéter venoso central (PVC) y considerar catéter de Swan-Ganz en pacientes con peor estado clínico, como guía de reposición de volemia, para terapia triple-H y posibilidad de medir el gasto cardiaco durante la terapia cuádruple-H, respectivamente.
- Plano anestésico (hasta que sea posible): BIS, entropía PEALM.
- Analítica intraoperatoria: gasometría (co-oximetría) arterial, hematometría, e ionograma, así como glucemia y osmolalidad (eficaz).

### II.- Monitorización neuroespecífica

- Oximetría cerebral incruenta (hasta que sea posible). NIRS es una variable hemometabólica regional del CMRO<sub>2</sub>.

- Saturación de oxígeno en el golfo de la yugular (SjO<sub>2</sub>): es una estimación global del CMRO<sub>2</sub>.
- Presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) y temperatura cerebral (T<sup>cti</sup>): son una estimación focal del CMRO<sub>2</sub>.
- Presión intracraneal: ventriculostomía o drenaje lumbar (indicación).
- DTC para diagnóstico del vasoespasmio y estimación de la PIC.
- Microdiálisis cerebral considerada por su coste herramienta de investigación.
- Neuroelectrofisiología: EEG y potenciales evocados (PE).

La monitorización neurofisiológica intraoperatoria (MNI) detecta de forma precoz la isquemia cerebral, aunque su especificidad no es muy alta<sup>63</sup>. La monitorización de los potenciales evocados somatosensoriales (PESs) se indica en los aneurismas anteriores y posteriores y los potenciales auditivos de tronco (PEAT) para los de la circulación vértebro-basilar (Tabla 1). Su utilización puede alertar del riesgo de isquemia y llevar a retirar un clip o a iniciar medidas de neuroprotección. Sin embargo, al estar afectados por los fármacos anestésicos pueden dar falsos positivos o negativos. Los falsos negativos pueden resultar en nuevas paresias post-cirugía y se asocian de forma típica con infartos subcorticales (de cápsula interna o tronco).

Los potenciales evocados motores (PEM), subcorticales o de tracto corticoespinal, parecen superiores a los PESs, que presentan un origen más cortical.

En relación al Doppler microvascular, este último es superior a los potenciales para detectar una oclusión vascular inadecuada, pero no puede controlar si el flujo colateral es suficiente, por lo que puede apoyarse en los potenciales evocados para decidir si se puede continuar el procedimiento sin problemas<sup>64</sup>.

### Mantenimiento de la neuroanestesia

La mantención de la anestesia para la cirugía del aneurisma debe conseguir:

- Estabilidad hemodinámica sistémica.
- Relajación cerebral y facilitación de la exposición quirúrgica.
- Protección del cerebro frente a la isquemia global y/o regional (vasoespasmio).
- Reducción de la formación de edema cerebral y control de la PIC.
- Mantención de normovolemia o moderada hipervolemia.
- Mantención de la isotonicidad del plasma.
- Normalización de la glucemia.
- Profilaxis y tratamiento de las complicaciones intraoperatorias (estallido, *swelling*, etc.).
- Conseguir un despertar rápido y suave de la anestesia para realizar una evaluación neurológica precoz.

Al igual que en la inducción, tanto la PTM como la PPC son los factores a considerar hasta la exclusión del aneurisma. Después, la profilaxis del vasoespasmio es el objetivo más primordial.

La colocación de marcos esterotáxicos o de craneostatos de fijación (p. ej Mayfield) requieren profilaxis/tratamiento de la hiperrespuesta vegetativa (hipertensión y/o taquicardia) que provoca. Puede realizarse mediante opiáceos o antihipertensivos o beta-bloqueantes; o bien, infiltración previa de los puntos de fijación con anestésico local sin adrenalina o bloqueo regional del cuero cabelludo.

La posición del paciente para el procedimiento neuroquirúrgico viene determinada por la localización y tamaño del aneurisma. Debe evitarse la hiperextensión, hiperflexión y/o excesiva rotación cervical (asegurar una distancia mínima de unos 2 dedos entre la mandíbula y la clavícula) que dificulte el retorno venoso craneoencefálico. Ligero anti-Trendelenburg favorece el drenaje venoso y tiene efectos beneficiosos sobre la PIC<sup>65</sup>. Así mismo, en caso de cirugía prolongada deben prevenirse los decúbitos y lesiones nerviosas periféricas por un mal almohadillado de los miembros y/o posición neuroquirúrgica incorrecta.

La duración del periodo de inducción, monitorización multimodal y colocación postural del enfermo

TABLA 1  
**Monitorización neurofisiológica intraoperatoria del clipaje aneurismático**

| Tipo de aneurisma   | Monitorización recomendada   |
|---|--|
| <b>Aneurismas circulación anterior:</b> carótida interna, cerebral media, cerebral anterior, comunicante anterior, arteria oftálmica.     | Electroencefalograma (EEG) continuo.<br>Potenciales evocados (PE) somatosensitivos: nervio mediano y tibial ipsi- y contralaterales<br>PE motores. |
| <b>Aneurismas de fosa posterior:</b> arterias cerebelosas posteroinferior, anteroinferior y superior. Arteria basilar. Arteria vertebral. | PE acústicos de tronco ipsi y contralaterales<br>PE somatosensitivos: nervio mediano ipsi y contralaterales  |
| <b>Aneurismas circulación posterior:</b> arteria cerebral posterior, arteria comunicante posterior.                                       | EEG continuo. PE visuales<br>PE somatosensitivos: nervios tibial y mediano ipsi y contralaterales  |

suele durar entre 40 y 60 minutos, por lo que el plano anestésico no debe ser demasiado profundo para mantener una PPC adecuada a las necesidades metabólicas cerebrales.

La técnica anestésica utilizada debe basarse en la experiencia del anestesiólogo y en los requerimientos y objetivos del manejo (neuro)anestésico. Una técnica que permita un rápido control hemodinámico y un despertar precoz es la más adecuada.

La técnica puede ser: intravenosa, inhalatoria o balanceada. Los pacientes con buen grado clínico (0-I-Ia-II de HH o 0-1-2 de WFNS), teóricamente no presentan PIC elevada (aunque la elastancia puede ser anormal), por lo que la elección de fármacos es menos importante; en cambio los pacientes con grados IV-V y quizás III de HH o 3-4 de WFNS tienen hipertensión intracraneal; de ahí que la anestesia total intravenosa sea más razonable (concepto de separador químico cerebral)<sup>66,67</sup>. No obstante, la presencia de vasoespasmo puede condicionar la elección de un anaestésico inhalatorio sobre un intravenoso, al menos para el etomidato, ya que se sugiere que incrementa el riesgo de vasoespasmo<sup>68</sup>.

La elección de fármacos de acción prolongada debería limitarse a aquellos casos en que no se planea extubar y despertar al paciente al término de la cirugía, p. ej. rotura intraoperatoria o deficiente estado neurológico previo. Otra limitación en la elección de fármacos se debe a la monitorización neurofisiológica (EEG y PE) intraoperatoria<sup>64</sup>.

La ventilación pulmonar debe realizarse con la menor presión intratorácica posible y se mantiene normocapnia o leve hipocapnia ( $\text{PaCO}_2 > 35$  mm Hg) con leve hiperoxemia ( $\text{PaO}_2 > 100$  mm Hg), ajustando los parámetros respiratorios según gasometría arterial.

En los pacientes con HSAa el grado de disregulación del FSC y de la vasorreactividad al  $\text{CO}_2$  se correlacionan directamente con el grado clínico neurológico. En presencia de vasoespasmo cerebral (angiográfico y/o clínico) hay que evitar la disminución de la PPC y debe mantenerse la normocapnia. En pacientes que se necesite hiperventilación para disminuir la PIC se realiza hipocapnia optimizada.

La mezcla inspiratoria será  $\text{O}_2$ /aire, ya que la utilización de  $\text{N}_2\text{O}$  es controvertida por sus efectos secundarios sobre la PIC, embolismo aéreo y vasoespasmo cerebral; sin embargo a largo plazo post-clipaje no influye en el resultado neurológico ni neuropsicológico<sup>69</sup>.

Hasta los años 70 los anestésicos volátiles (halotano) tenían gran aceptación en neuroanestesiología, pero la descripción neurotóxica del halotano en 1966 por Jennett y McDowall<sup>70</sup> hace que los intravenosos resurgieran como alternativa. Este estudio un tanto polémico,

no impidió la reintroducción de nuevos inhalatorios. El isoflurano es un citoprotector isquémico equiparable al barbitúrico (tiopental, pentobarbital)<sup>71</sup>; el desflurano y sevoflurano seguirán por el mismo camino, al menos que no sean neurotóxicos y en cuanto al despertar precoz son equiparables al propofol<sup>72</sup>.

Los anestésicos volátiles no producen un descenso paralelo del FSC y del  $\text{CMRO}_2$ , lo que se ha denominado “desacoplamiento” flujo-metabolismo. Sin embargo, el término no es totalmente correcto, ya que sí existe cierto grado de acoplamiento del flujo al metabolismo, y por tanto es más exacto decir que los inhalatorios producen una alteración del índice flujo-metabolismo<sup>73</sup>. El efecto de los inhalatorios sobre la PIC se correlaciona con la concentración alveolar mínima (CAM), aunque para los eclécticos existe la posibilidad de introducir el vapor o incluso el  $\text{N}_2\text{O}$  una vez abierta la duramadre y comprobado que el cerebro está en buenas condiciones.

Durante el procedimiento, y de forma especial durante la exclusión del aneurisma, debe asegurarse una parálisis profunda ( $\text{TOF} \leq 1/4$ ), monitorizando el grado de bloqueo neuromuscular en un miembro sin déficit neurológico. Por otro lado, debe considerarse la interacción farmacológica del bloqueante neuromuscular competitivo y la terapia anticósmica (fenitoína, carbamazepina) crónica, así como el efecto de la hipotermia, la diuresis forzada y el potencial efecto acumulativo en procedimiento prolongado<sup>74</sup>.

Para favorecer el abordaje quirúrgico al suelo de la base del cráneo se necesita un cerebro relajado. En el preoperatorio la elastancia craneoespinal se evalúa mediante los estudios de neuroimagen y la gradación de la escala neurológica. En el intraoperatorio, la medición de la presión subdural (previa a la durotomía) es una estimación objetiva del grado de hinchazón cerebral (*swelling*) y la posibilidad de herniación transcalvaria al abrir la duramadre<sup>75-77</sup>. Ya que el objetivo es conseguir un cerebro lo más “relajado” posible, para facilitar el acceso al aneurisma, diversas medidas deben considerarse para disminuir la elastancia craneorraquídea:

1.-Facilitar drenaje venoso cerebral (flexión y rotación del cuello lo indispensable, asegurando una distancia mínima de unos 2 dedos entre la mandíbula y la clavícula, ligero anti-Trendelenburg, y ventilación con la menor presión intrapulmonar).

2.-Drenaje externo de LCR, mediante drenaje lumbar tras la inducción, ventriculostomía externa ya colocada, o durante la cirugía abriendo cisternas basales o punción ventricular. No se abrirá el drenaje hasta la durotomía, sin exceder los  $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , salvo una pequeña cantidad si debemos ayudar a dicha apertura dural<sup>59,60</sup>. El drenaje de LCR tiene la ventaja de reducir el volumen cerebral sin producir aumento del volumen

intravascular ni ocasionar diuresis osmótica, por lo que su indicación sería en pacientes con nefropatías y/o cardiopatías asociadas.

3.-Hipocapnia. La reducción de la PaCO<sub>2</sub> disminuye el volumen sanguíneo cerebral. En general la reactividad al CO<sub>2</sub> se mantiene en pacientes con grados bajos de HH, pero puede estar alterada en los grados altos. Sin embargo, durante la cirugía aneurismática la hipocapnia no optimizada puede agravar la isquemia cerebral y se reservará cuando tengamos neuromonitorización adecuada (SjO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub>); de lo contrario mantendremos normo- o hipocapnia moderada (PaCO<sub>2</sub>: 32-35 mm Hg)<sup>59,63</sup>.

4.-Osmodiurético. El manitol reduce el volumen del cerebro, principalmente del sano, (barrera hematoencefálica íntegra) y facilita la retracción cerebral. En general a dosis de 0,25 a 1,0 g•kg<sup>-1</sup> de manitol al 20% a pasar en 15-20 min, aunque la dosificación idónea (carga osmolar) sería guiada por la osmolalidad plasmática<sup>78</sup>. Su administración debe precisarse en el tiempo. En neuroanestesia se sugiere administrarlo después de realizada la craneoplastia para evitar el riesgo de hematoma debido a desgarrar de las venas puentes por retracción prematura del cerebro. En cirugía del aneurisma, para evitar el riesgo de resangrado, se recomienda darlo después de la durotomía; ya que el manitol, por su efecto osmótico, produce un aumento de la volemia con una disminución de la PIC; lo que ocasiona un incremento de la PTM del aneurisma<sup>79</sup>. La reducción de la PIC y del volumen intracraneal comienza después de 5 a 15 minutos y el efecto pico aparece a los 30-45 minutos, por lo que en la práctica neuroanestésica se inicia su administración al comienzo de la craneotomía<sup>63</sup>. El efecto del manitol puede incrementarse con el uso de la furosemida, de modo que la administración conjunta de furosemida a 0,15-0,3 mg•kg<sup>-1</sup> permite reducir la dosis de manitol, y obliga a monitorizar en sangre los niveles de K<sup>+</sup> y de Na<sup>+</sup>. Si la hipertensión intracraneal está asociada a hiponatremia e hipovolemia (SSIADH, CSWS, diuresis osmótica, etc.) es más razonable utilizar ClNa hipertónico 7,5% (3-5 ml•Kg<sup>-1</sup>, en dosis única, lento, en 15 minutos)<sup>80-82</sup>. La acción del manitol sobre el volumen intravascular es bifásica, tras un aumento inicial relativamente corto sigue un periodo de disminución debido a la diuresis osmótica provocada<sup>83,84</sup>. Por lo tanto, para mantener la euvolemia debemos reponer las pérdidas hidroelectrolíticas con fluidos adecuados (cristaloides y/o coloides) y guiadas por la monitorización hemodinámica.

5.-Hipotermia sistémica inducida de grado leve a moderado (35-32°C). El enfriamiento disminuye la PIC elevada y tiene propiedades protectoras en la neuroisquemia experimental. En cambio, su utilización

tanto profiláctica como terapéutica, en la HSAa es controvertida debido a que no disminuye el déficit neurológico e incrementa la tasa de morbilidad postquirúrgica<sup>85-87</sup>. Actualmente hay insuficientes estudios para recomendar su utilización rutinaria en el accidente cerebrovascular agudo<sup>88</sup>, por lo que se mantiene la normotermia intraoperatoria y se sugiere la hipotermia permisiva para aneurismas complejos. Por otro lado, la hipertermia, aunque mínima, es neurotóxica y se correlaciona con mayor disfunción neurológica tras HSAa<sup>89,90</sup>, de ahí que la eutermia sea un objetivo fundamental.

En los pacientes con HSAa generalmente la disminución del FSC y del CMRO<sub>2</sub> se correlacionan con el grado clínico neurológico. Al mismo tiempo el VSC aumenta si se desarrolla vasoespasmo<sup>60</sup>. La PPC debe mantenerse dentro de los niveles preoperatorios (si autorregulación preservada) mediante control metuculoso de la PAM en ± 20 mm Hg (fenilefrina o efedrina preparada en jeringa) y transductor enrasado a polígono de Willis (cráneo cerrado). Sin embargo, solamente una neuromonitorización adecuada (SjO<sub>2</sub>, PtiO<sub>2</sub> o microdiálisis)<sup>91-94</sup> asegura una perfusión cerebral acoplada a las necesidades metabólicas, al menos de forma global (cráneo abierto).

La cantidad de fluidoterapia transoperatoria será la adecuada para mantener una volemia efectiva evitando la hiperhidratación. Su administración se guía por medio de la diuresis horaria, el sangrado y la PVC o PCWP<sup>59</sup>. En la calidad de fluidos no deben utilizarse disoluciones hipoosmolares (Dextrosa 5%, Ringer lactato), ya que incrementan el edema cerebral<sup>60</sup>. Se aconseja mantener cierto grado de hiperosmolalidad sanguínea que debe ser medida (osmometría) y no calculada<sup>95</sup>. Solamente después que el aneurisma ha sido clipado de forma efectiva se inicia la terapia triple-H (hipertensión, hemodilución e hipervolemia) para profilaxis y/o tratamiento del vasoespasmo cerebral.

En el intraoperatorio debe mantenerse un control estricto de la glucemia sanguínea, ya que la hiperglucemia se asocia con peor resultado neurológico<sup>96,97</sup>. Sin embargo, en el neurotrauma la microdiálisis cerebral evidencia que existe hipoglucemia tisular encefálica<sup>98,99</sup>, por lo que se inicia el debate de la hiperglucemia permisiva en el paciente neurocrítico<sup>100</sup>.

En pacientes con HSAa la transfusión de sangre alogénica (TSA) se ha asociado con un incremento del riesgo de vasoespasmo y malos resultados neurológicos<sup>68,101</sup>; sin embargo, esta teoría no se mantiene según trabajos posteriores<sup>102</sup> por lo que se necesitan estudios randomizados para validar dicha hipótesis. En el paciente neurocrítico todavía no está resuelta la controversia entre la política transfusional liberal (umbral

transfusional: 10 g•dL<sup>-1</sup> y mantener Hb: 10-12 g•dL<sup>-1</sup>) *versus* la restrictiva (concepto de “hemoglobina tolerable”: umbral transfusional: 7 g•dL<sup>-1</sup> y mantener Hb de 7-9 g•dL<sup>-1</sup>). Los mecanismos por los que la TSA incrementan la morbimortalidad del paciente crítico son diversos (autoinmune, lesión pulmonar, sobrecarga circulatoria, alteraciones microcirculatorias, etc.)<sup>103</sup>. Quizás, para evitar la hipoxia tisular anémica, el paciente neurocrítico grave o aquellos con vasoespasmo sintomático requieran niveles de Hb más altos que los pacientes con grado I ó II de HH o sin déficit isquémico tardío<sup>104</sup>.

### Técnicas especiales

El riesgo más grave durante la intervención quirúrgica es la ruptura del aneurisma durante la disección del cuello y/o clipaje definitivo. Además de la pericia neuroquirúrgica las medidas profilácticas son la hipotensión controlada (HC) (general) y la oclusión vascular transitoria (hipotensión local).

#### *Hipotensión controlada intraoperatoria*

El objetivo de la HC inducida es disminuir la PTM y la tensión de la pared del aneurisma (Ley de Laplace) de modo que el cuello se haga más maleable para colocar el clip. La hipotensión inducida se utiliza durante la disección quirúrgica y clipaje del aneurisma.

La HC se define como una reducción de la presión sanguínea sistólica de 80-90 mm Hg, una reducción de la PAM a 50-65 mm Hg, o un 30% de reducción en la PAM basal<sup>105</sup>.

Esta metodología ha sido denostada por incrementar la isquemia y/o infarto cerebral post-clipaje y no reducir el riesgo de ruptura intraoperatoria. Sin embargo, la técnica se utilizaba con hiperventilación no optimizada y deshidratación cerebral e hipovolemia por diuresis forzada. En la actualidad, la hipotensión inducida normovolémica y de corta duración es razonable en pacientes con buen grado neurológico y sin vasoespasmo<sup>106</sup>.

El límite de seguridad de la PAM en la HC se desconoce, aunque se establece un umbral de 50 mm Hg en individuos normotensos con autorregulación conservada y cráneo abierto<sup>59</sup>. Sin embargo, por disminución de la PPC no sería aconsejable cuando hay vasoespasmo cerebral o en pacientes grado IV ó V de HH<sup>107</sup>. También el límite está alterado en el paciente hipertenso, ya que tiene la curva de autorregulación desplazada hacia la derecha, por lo que se sugiere no sobrepasar el 40% de la PAM preoperatoria.

Por otro lado, la hipotermia disminuye el CMRO<sub>2</sub>, de modo que su utilización durante la oclusión transitoria permitiría niveles más bajos de PPC. No obstante, la neuromonitorización multimodal permite estimar el FSC adecuado durante la HC y por tanto individualizar la técnica en el paciente con HSAa.

Aunque multitud de fármacos se han utilizado para inducir HC, los más empleados son el nitroprusiato y el isofluorano; el primero por su breve duración y el segundo por su rol neuroprotector<sup>108,109</sup>. Sin embargo, los potentes fármacos anestésicos intravenosos (remifentanilo, propofol) solos o asociados a bajas dosis de inhalatorios han desplazado a los anteriores<sup>105</sup>.

La indicación de la HC profunda es poco frecuente. Quizás, el abordaje más pragmático sea reservar la HC profunda para cortos periodos, p.ej. controlar la ruptura intraoperatoria o durante la disección de cuello y aplicación de clip. Cuando se realiza un clipaje temporal o se realiza una compresión de la carótida, la HC no es una opción adecuada; al contrario, se debe aumentar la PAM con el fin de permitir una mejor perfusión por las colaterales.

#### *Oclusión arterial transitoria*

La oclusión proximal temporal de los vasos aferentes produce una hipotensión local y reduce la PTM del aneurisma sin los problemas que supone la HC sistémica.

Entre las ventajas del clipaje temporal, se incluyen: a) una reducción más efectiva de la PTM, b) reducción de la ruptura intraoperatoria, c) más facilidad técnica para poner el clip definitivo en el cuello aneurismático, y d) reducir los requerimientos de hipotensión controlada<sup>110</sup>. Cuando hay evidencia de vasoespasmo angiográfico la oclusión transitoria es más razonable que la hipotensión controlada.

No hay recomendación respecto a la duración y técnica de oclusión arterial proximal transitoria. El riesgo de isquemia cerebral focal e infarto distal a la zona de oclusión, edema cerebral y daño a la pared de los vasos es real; sin embargo, está en directa relación con la duración de la oclusión temporal y la integridad de la circulación colateral. El umbral crítico para convertir una isquemia focal temporal en permanente (infarto local) se desconoce. La mayoría de los estudios sugieren una duración entre 15 a 20 minutos<sup>111</sup>, en contraste a otros que refieren tiempos de hasta 120 minutos con medidas citoprotectoras<sup>112</sup>. La controversia también depende del tamaño del vaso ocluido, tronco principal o rama periférica. No obstante, si la isquemia afecta a núcleos profundos o al tronco encefálico, una duración menor de 10 minutos es la más apropiada.

La oclusión proximal transitoria del vaso primario

presenta el riesgo potencial de convertirse en isquemia cerebral regional permanente (infarto)<sup>113</sup>. Este riesgo depende de varios factores:

Edad del paciente: mayor riesgo en pacientes >60 años

Grado clínico del paciente, el grado más alto supone mayor riesgo.

Arteria clampada: p. ej. carótida *versus* pericallosa.

Distribución de las perforantes en aneurisma de la basilar o cerebral media.

Duración de la oclusión: no hay tiempo fijo, se sugiere una limitación entre 5 a 10 minutos. Si se precisa más de 20 minutos se aconseja clipaje intermitente para estimular el acondicionamiento isquémico<sup>114</sup>, aunque otros lo desaconsejan por los efectos secundarios de la reperfusión.

Nivel de PPC: con el cráneo abierto la PAM es el factor determinante de la PPC, por lo que se aconseja incrementar la PAM con el fin de favorecer el flujo colateral. Se sugieren niveles de PAM cercanos a los preoperatorios con enfermo despierto. Para alcanzar dicho objetivo, unas veces es suficiente la administración de coloides antes del clipaje, y otras se debe añadir un estímulo farmacológico, siendo la fenilefrina de elección, pues no produce vasoconstricción cerebral directa y tiene pocos efectos cardiacos secundarios, (efedrina como alternativa).

Neuroprotección realizada para aumentar la duración de la oclusión. Además de la hipertensión arterial e hipotermia moderadas, diversos fármacos (vitamina E, manitol, dexametasona, cocktail de Sendai<sup>115</sup>, etc.), se han utilizado para la protección cerebral intraoperatoria. Sin embargo, los barbitúricos (tiopental) son el estándar en la protección neuroisquémica. Se procede a la administración de tiopental sódico justo antes del clipaje transitorio para producir "burst suppression", existiendo evidencias experimentales que demuestran que la administración posterior también protege. La dosis inicial de tiopental sódico de 5 mg•kg<sup>-1</sup> puede repetirse a los 5-10 minutos, y mantener una perfusión durante la oclusión transitoria de 10-20 mg•kg<sup>-1</sup>•h<sup>-1</sup>. Previamente, debe asegurarse una adecuada volemia del paciente y parar la administración de anestésicos (propofol, sevoflurano) para evitar la hipotensión arterial. Si el tiempo apremia, se utiliza fenilefrina o efedrina para conseguir presión normal-alta, mientras dosificamos el pentotal para un 90% de "burst suppression"<sup>116,117</sup>.

Durante la oclusión arterial transitoria puede evaluarse el FSC-regional (FSCr) mediante microsonda de difusión térmica o de PtO<sub>2</sub><sup>92</sup>, colocando el sensor en la región de cerebro cuya irrigación depende de la arteria ocluida, de modo que puede permitir una valoración sensible, continua y en tiempo real del FSCr durante la oclusión arterial transitoria.

Sin embargo, no se han realizado estudios randomizados prospectivos utilizando hipotermia, protectores cerebrales o hipertensión inducida durante la oclusión temporal del vaso parental. Por otro lado, también el clipaje temporal es controvertido, ya que la oclusión transitoria puede ser un factor adicional en agravar el vasoespasmo post-HSAa<sup>118</sup>.

Para el clipaje de aneurismas de la arteria carótida intracraneal, en su trayecto dentro y alrededor del seno cavernoso, la oclusión transitoria se realiza mediante balón intravascular, previo test de tolerancia a la oclusión que consiste en una oclusión temporal durante 10 minutos junto con una reducción del 30% en la presión arterial<sup>119</sup>.

#### *Final del clipaje aneurismático*

Es indispensable un verdadero trabajo "en equipo" entre neurocirujano y neuroanestesiólogo. Además, el inicio y el fin de cualquier clipaje (temporal o definitivo) deben anunciarse, para que el personal de quirófano esté continuamente informado del control de la situación.

Si el clipaje es eficaz, se inicia la profilaxis del vasoespasmo cerebral. A continuación debemos suspender la perfusión de barbitúrico y reiniciar propofol o sevoflurano. Asimismo, se inicia el calentamiento activo del paciente para alcanzar normotermia en la educación y ajustaremos la dosis de bloqueante neuromuscular según el TOF para facilitar la extubación y evitar la recurarización parcial postoperatoria.

#### *Ruptura intraoperatoria*

Una rotura aneurismática es una emergencia en la que la colaboración de todos es indispensable.

La rotura del aneurisma puede ocurrir en la inducción de la anestesia o durante el abordaje neuroquirúrgico; existiendo mayor morbimortalidad en la primera. La incidencia oscila en los estudios antiguos del 2 a 19%; quizás la actual sea menor debido a los avances técnico-científicos. La rotura ocurre durante tres periodos específicos: en un 7% en la predisección, durante la disección en un 48% y con el clipado en un 45%<sup>120</sup>.

El objetivo anestésico es facilitar un rápido control del sangrado y mantener una perfusión tisular adecuada. El sangrado no incrementa la morbimortalidad si es rápidamente controlado; sin embargo, si cantidades significativas de sangre entran al espacio subaracnoideo, puede aparecer un *brain swelling* que en la mayoría de los casos es refractario a tratamiento farmacológico.

Una rápida inducción de HC para lograr un PAM de 40-50 mm Hg puede reducir el sangrado lo suficiente como para clipar el aneurisma. La HC profunda debe

ser lo más breve posible, para disminuir el riesgo neurológico de la oligoemia. Si este método no es efectivo, en los aneurismas de la circulación anterior se recomienda breves periodos (< 3 min) de compresión digital cervical de la carótida ipsilateral.

En situaciones de riesgo vital por sangrado profuso, puede considerarse utilizar HC profunda (25 mm Hg) y asistolia breve (< 30 seg) mediante la administración de adenosina con lo que disminuye drásticamente la hemorragia y puede repararse el vaso parental desgarrado y/o microclipado del aneurisma<sup>121</sup>.

Entre las medidas quirúrgicas se realiza atrapamiento o taponamiento del aneurisma, microaspiración del aneurisma, clipaje temporal de vasos colindantes, oclusión de carótida intracraneal, etc.

Para mantener la perfusión tisular (sistémica y cerebral) post-sangrado, las pérdidas hemáticas se evalúan por hematometría y si el sangrado es suficiente para causar hipovolemia se reponen con productos sanguíneos y coloides. En el paciente con HSAa, la hemoterapia restrictiva puede ser más favorable que la liberal, respecto al riesgo de vasoespasmio y de complicaciones médicas post-transfusionales<sup>122</sup>.

#### *Angiografía intraoperatoria*

El uso selectivo de angiografía intraoperatoria conduce a un tratamiento eficaz del aneurisma, que demuestra la angiografía postoperatoria por exclusión total y permanente. Con esta técnica permite la recolocación inmediata del clip del aneurisma en casos de aneurisma residual inesperado, oclusión de ramas distales y estenosis de arterias nutricias<sup>123</sup>. La metodología ha probado ser segura y efectiva, por lo que hay argumentos para su uso rutinario durante la cirugía del aneurisma<sup>124</sup>.

La angiografía con verde de indocianina (AVI) endovenosa es otra técnica intraoperatoria que puede mejorar la calidad de la cirugía del aneurisma intracraneal. La videoangiografía fluorescénica se realiza utilizando el microscopio quirúrgico con tecnología AVI integrada y proporciona información en tiempo real del flujo sanguíneo de la arteria portadora y/o de ramificaciones o perforantes; así como del potencial aneurisma residual. Es un método simple y coste efectivo durante el clipado aneurismático, aunque su fiabilidad es menor que la de la angiografía-digital-tridimensional postoperatoria<sup>125-127</sup>.

#### *Edema cerebral maligno (Brain Swelling)*

La hinchazón cerebral (*brain swelling*) es un tipo de edema cerebral causado por congestión venosa cere-

bral, secundario a: sangrado subaracnoideo o intracraneal abundante, cambios en la presión arterial (hipo e hipertensión), o por los retractores cerebrales. La hipotensión puede causar vasodilatación refleja, disminución en el retorno venoso y oclusión venosa inadvertida por el cirujano. Este tipo de edema puede ocurrir en el caso de ruptura transoperatoria del aneurisma. Su inicio es gradual y el objetivo del tratamiento es el de corregir la causa que lo inició. Ante el fracaso de las medidas rutinarias para controlar la hipertensión intracraneal, serán requeridas terapias de tercer nivel. Coma farmacológico (barbitúrico), hipotermia moderada o craneotomía descompresiva e incluso terapia de Rosner o de Lund son las opciones más razonables por consenso<sup>128</sup>.

#### *Realización de bypass extra-intracraneal e intra-intracraneal (técnica ELANA)*

En aneurismas gigantes o fusiformes, no aptos para embolización o clipado, la opción quirúrgica es realizar un bypass extra-intracraneal (p. ej. temporal superficial-arteria cerebral media) o intra-intracraneal (p. ej. injerto de safena) que permita realizar la aneurismectomía. Estas técnicas de revascularización cerebral de alto flujo suponen un riesgo potencial de isquemia regional debido a la interrupción temporal prolongada del flujo sanguíneo de una arteria cerebral mayor, durante la microsutura arterial<sup>129</sup>.

Este tipo especial de procedimiento neurovascular requiere utilizar estrategias de neuroprotección isquémica, equiparables a las de la oclusión vascular transitoria, y neuromonitorización multimodal; ya que para realizar el bypass la oclusión vascular suele ser prolongada.

Actualmente, la técnica ELANA (*Excimer Laser-Assisted Nonocclusive Anastomosis*), permite realizar bypass de alto flujo sin necesidad de interrupción temporal del flujo sanguíneo, lo que facilita el manejo neuroanestésico de estos pacientes y acorta la duración del procedimiento quirúrgico<sup>130-133</sup>.

#### **Educción anestésica**

El objetivo de la técnica anestésica es proporcionar un manejo anestésico que al final de la intervención quirúrgica permita la recuperación neurológica del enfermo. Al tratarse de cirugías prolongadas (> 5 horas) la utilización de anestésicos de acción corta (vida media dependiente del contexto) y de técnicas de perfusión controladas electrónicamente (TCI) aminoran el efecto acumulativo anestésico y por tanto favo-

recen una recuperación relativamente rápida del paciente.

La controversia entre plantearse un despertar precoz o diferido del paciente debe consensuarse. No obstante, un despertar precoz de la anestesia es deseable para realizar la evaluación neurológica del paciente, lo que permite detectar y tratar a tiempo complicaciones postoperatorias<sup>60,63</sup>.

En ausencia de hipertensión intracraneal el dolor postoperatorio de la cirugía intracraneal (cefalea, herida quirúrgica, etc.) es de grado leve a moderado. No obstante, el empleo de remifentanilo y/o de los nuevos inhalatorios (sevoflurano o desflurano), aconsejan la administración más precoz de analgésicos menores (paracetamol, etc.) que no alteren el nivel de consciencia ni favorezcan la diátesis hemorrágica cerebral. También, a corto plazo, la infiltración de la herida y/o el bloqueo nervioso regional del cuero cabelludo son medidas efectivas<sup>134,135</sup>.

La administración de antieméticos al final de la cirugía minimiza la aparición de emesis y las alteraciones de la PIC acompañantes; además de proporcionar un despertar más confortable. La terapia anticomial se administra si el paciente estaba con anticomiales en el preoperatorio, o si se realiza un despertar precoz y hay riesgo de convulsiones en el postoperatorio inmediato.

Debe evitarse en lo posible la reversión opioide con la administración de naloxona, para evitar la retención de CO<sub>2</sub>. Sus efectos secundarios y la estimulación simpática que produce, alteran la dinámica sistémica y cerebrovascular. La estimulación verbal, la vigilancia estrecha y la capnografía ayudan a detectar la hipercapnia en esta fase tan crítica.

En esta fase el plano anestésico se superficializa por lo que la estimulación externa (retirada de craneostato, capelina, *toilette* orofaríngea, presencia de tubo endotraqueal, etc) ocasiona una respuesta vegetativa con hipertensión y/o taquicardia; que a diferencia de la craneotomía neuro-oncológica, en la del aneurisma no debe preocuparnos. Una PAM mayor del 10 ó 20% a la del preoperatorio es beneficiosa para la profilaxis del vasoespasmo.

Cuando el paciente, normotérmico, presenta una respuesta al TOF adecuada (ratio > 0,9) o bien comienzo de la actividad diafragmática, se descurariza. El sugammadex es una opción más segura y rápida que los inhibidores de la acetilcolinesterasa para revertir la acción de los bloqueantes aminoesteroides<sup>136,137</sup>. Con una respuesta ocular de 3-4 puntos, y una motora de 6 puntos en la escala del coma de Glasgow (GCS) puede extubarse al paciente con garantías y proceder con suavidad a la *toilette* de las vías altas.

Debe evitarse cualquier grado de bloqueo neuro-

muscular residual postoperatorio, ya que trastorna el intercambio gaseoso alveolar, de por sí ya alterado puesto que la craneotomía disminuye la capacidad vital postoperatoria del enfermo<sup>136</sup>.

*¿Despertar en quirófano o diferido en unidad de reanimación o de neurocríticos?*

En general, siguiendo las siguientes premisas:

a.- Se debe extubar precozmente a los pacientes en grado I-II de HH si no han presentado complicación intraoperatoria grave.

b.- Los pacientes en grado III de HH se beneficiarán de un despertar discretamente diferido (2 horas del postoperatorio) en la unidad de reanimación o de neurocríticos, y si no hay contraindicación para ello.

c.- Los pacientes en grados IV-V de HH requieren intubación y ventilación postoperatoria, con un despertar individualizado, diferido y adaptado al estado neurológico y sistémico del enfermo. Sopesar neuromonitorización multimodal.

d.- Los pacientes con rotura aneurismática intraoperatoria o intervenidos de aneurismas vertebrobasilares deben considerarse de forma individual, independientemente de su grado clínico preoperatorio, pues su recuperación puede ser lenta y/o pueden haber disfunciones de los pares craneales que pueden limitar la protección de la vía aérea.

Finalmente, el enfermo debe trasladarse, debidamente monitorizado y bajo vigilancia personal a la unidad de recuperación o de neurocríticos.

## Conclusiones

La HSAa debería considerarse un síndrome y no una simple enfermedad. Su grado de complejidad tanto diagnóstica como terapéutica requiere un equipo multidisciplinario organizado. Es importante que el manejo anestésico incorpore este nuevo abordaje interdisciplinario.

Independiente de la técnica anestésica empleada, el manejo anestésico debe orientarse a prevenir el estallido del aneurisma (resangrado) mediante control de la presión transmural, facilitar el abordaje neuroquirúrgico para realizar un clipado microvascular eficaz y evitar factores que promuevan la neuroisquemia mediante perfusión cerebral acoplada a las necesidades metabólicas del cerebro y guiada por neuromonitorización multimodal.

Durante el intraoperatorio se realiza la profilaxis del déficit isquémico tardío con dihidropiridina y, después del clipado eficaz, se asocia terapia triple-H.

Para mejorar el resultado neurológico y funcional del paciente, tanto el clipaje temporal como la ruptura intraoperatoria requieren técnicas eficaces de protección neuroisquémica y monitorización bioeléctrica neurofisiológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van GJ, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249-78.
2. Clarke E. Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bull Hist Med*. 1963;37:301-14.
3. Dandy WE. Intracranial aneurysm of the internal carotid artery: cured by operation. *Ann Surg*. 1938;107(5):654-9.
4. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg*. 1974;41(2):125-45.
5. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50(5):1413-8.
6. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2002;59(11):1750-8.
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(4):798-804.
8. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM, Jr. Referral bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(5):726-32.
9. Proust F, Douvrin F, Gilles-Baray M, Leveque S. Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Presse Med*. 2007;36(1 Pt 2):150-7.
10. Seder DB, Mayer SA. Critical care management of subarachnoid hemorrhage and ischemic stroke. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):10322.xiii-ix.
11. Qureshi AI, Janardhan V, Hanel RA, Lanzino G. Comparison of endovascular and surgical treatments for intracranial aneurysms: an evidence-based review. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):816-25.
12. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267-74.
13. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, 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 aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-17.
14. Molyneux AJ. Changes in the treatment of patients with subarachnoid haemorrhage following publication of the International Subarachnoid Aneurysm Trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(2):115-6.
15. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC, Jr., Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2000;31(11):2742-50.
16. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison of risks. *Ann Neurol*. 2000;48(1):11-9.
17. Tummala RP, Baskaya MK, Heros RC. Contemporary management of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2005;18(1):e9.
18. Derdeyn CP, Barr JD, Berenstein A, Connors JJ, Dion JE, Duckwiler GR, et al. The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): a position statement from the Executive Committee of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(7):1404-8.
19. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
20. <http://www.aans.org> [página principal Internet]. Position statement on the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). [actualizado 5-11-2002; citado 20-7-2009]. Disponible en: <http://www.aans.org/library/Article.aspx?ArticleId=9703>
21. Britz GW. ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms? *Lancet*. 2005;366(9488):783-5.
22. Lai YC, Manninen PH. Anesthesia for cerebral aneurysms: a comparison between interventional neuroradiology and surgery. *Can J Anaesth*. 2001;48(4):391-5.
23. van dS, I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, Van GJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD003085.
24. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM, Jr. Referral bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993;78(5):726-32.
25. Roda JM, Conesa G, Díez Lobato R, García Allut A, Gómez López PA, González Darder JM, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Introducción a algunos de los aspectos más importantes de esta enfermedad. Recommendations for the management of primary subarachnoid hemorrhage. Work Group of Vascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurocirugía (Astur)*. 2000;11(3):156-68.
26. Rama-Maceiras P, Fabregas N, Ingelmo I, Hernandez-Palazon J. Survey of anesthesiologists' practice in treating spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2009;56(1):9-15.
27. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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.
28. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, 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*. 1994;25(11):2315-28.
29. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*. 1990;73(1):37-47.
30. Lakhani S, Guha A, Nahser HC. Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(11):902-13.
31. Bradley PG, Menon DK. Preoperative evaluation of neurosurgical patients. *Anaesth Intens Care Med* 2004;5(10):336-9.
32. Satoh A, Nakamura H, Kobayashi S, Miyata A, Matsutani M. Management of severe subarachnoid hemorrhage; significance of assessment of both neurological and systemic insults at acute stage. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;94: 59-63.
33. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23.
34. Solenski NJ, Haley EC, Jr., Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, 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(6):1007-17.
35. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Bayman EO, et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64(5):897-908.
36. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(3):188-92.
37. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):196-202.
38. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and

- neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):406-17.
39. Suarez JJ. Pro: Tight control of blood glucose in the brain-injured patient is important and desirable. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(1):52-4.
  40. Coghlan LA, Hindman BJ, Bayman EO, Banki NM, Gelb AW, Todd MM, et al. Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial. *Stroke.* 2009;40(2):412-8.
  41. Ruiz Bailen M, Rucabado Aguilar L, Lopez Martinez A. Neurogenic stunned myocardium. *Med Intensiva.* 2006;30(1):13-8.
  42. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):243-9.
  43. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD, Jr., Wijdicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg.* 2006;105(2):264-70.
  44. Miss JC, Kopelnik A, Fisher LA, Tung PP, Banki NM, Lawton MT, et al. Cardiac injury after subarachnoid hemorrhage is independent of the type of aneurysm therapy. *Neurosurgery.* 2004;55(6):1244-50.
  45. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation.* 2005;112(18):2851-6.
  46. Coghlan LA, Hindman BJ, Bayman EO, Banki NM, Gelb AW, Todd MM, et al. Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial. *Stroke.* 2009;40(2):412-8.
  47. Espiner EA, Leikis R, Ferch RD, MacFarlane MR, Bonkowski JA, Frampton CM, et al. The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(5):629-35.
  48. Hoff RG, VAN Dijk GW, Algra A, Kalkman CJ, Rinkel GJ. Fluid balance and blood volume measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):391-7.
  49. Audibert G, Steinmann G, de TN, Laurens MH, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg.* 2009;108(6):1922-8.
  50. Igarashi T, Moro N, Katayama Y, Mori T, Kojima J, Kawamata T. Prediction of symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship to cerebral salt wasting syndrome. *Neurol Res.* 2007;29(8):835-41.
  51. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol.* 2009;29(3):239-56.
  52. Cerda-Estevé M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernandez M, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med.* 2008;19(4):249-54.
  53. Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, Tazarourte K, Duranteau J, Vigue B. Does cerebral salt wasting syndrome exist? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(11):948-53.
  54. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(2):142-8.
  55. Arango MF, Mejia-Mantilla JH. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005400.
  56. Ract C, Vigue B. Comparison of the cerebral effects of dopamine and norepinephrine in severely head-injured patients. *Intensive Care Med.* 2001;27(1):101-6.
  57. Tsementzis SA, Hitchcock ER. Outcome from "rescue clipping" of ruptured intracranial aneurysms during induction anaesthesia and endotracheal intubation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(2):160-3.
  58. Schramm J, Cedzich C. Outcome and management of intraoperative aneurysm rupture. *Surg Neurol.* 1993;40(1):26-30.
  59. Guy J, McGrath BJ, Borel CO, Friedman AH, Warner DS. Perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Part 1. Operative management. *Anesth Analg.* 1995;81(5):1060-72.
  60. Lam AM. Cerebral aneurysm: anesthetic considerations. En: Cottrell JE, Smith DS, editores. *Anesthesia and Neurosurgery.* 4 edición. St. Louis USA: Mosby; 2001. p 367-97.
  61. Audibert G, Pottier JC, Hummer M, Torrens J. Anesthesia and intensive care of subarachnoid hemorrhage. A survey on practice in 32 centres. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1996;15(3):338-41.
  62. Himmelscher S, Pfenninger E, Werner C. Intraoperative monitoring in neuroanesthesia: a national comparison between two surveys in Germany in 1991 and 1997. Scientific Neuroanesthesia Research Group of the German Society of Anesthesia and Intensive Care Medicine. *Anesth Analg.* 2001;92(1):166-71.
  63. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):102-18.
  64. Neuloh G, Schramm J. Monitoring of motor evoked potentials compared with somatosensory evoked potentials and microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurosurg.* 2004;100(3):389-99.
  65. Bruder N, Ravussin P, Francois G. Patient posture in neurosurgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1995;14(1):90-4.
  66. Ravussin P, Mustaki JP, Boulard G, Moeschler O. Neuro-anesthetic contribution to the prevention of complications caused by mechanical cerebral retraction: concept of a chemical brain retractor. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1995;14(1):49-55.
  67. Graftieaux JP, Boulard G, Ravussin P. Cerebral relaxation and protection in the operating room. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1995;14(1):45-8.
  68. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM. Etomidate, transfusion, and vasospasm. *J Neurosurg.* 2005;102(3):583-4.
  69. Pasternak JJ, McGregor DG, Lanier WL, Schroeder DR, Rusy DA, Hindman B, et al. Effect of nitrous oxide use on long-term neurologic and neuropsychological outcome in patients who received temporary proximal artery occlusion during cerebral aneurysm clipping surgery. *Anesthesiology.* 2009;110(3):563-73.
  70. Jennett WB, Barker J, Fitch W, McDowall DG. Effect of anaesthesia on intracranial pressure in patients with space-occupying lesions. *Lancet.* 1969;1(7585):61-4.
  71. Michenfelder JD, Sundt TM, Fode N, Sharbrough FW. Isoflurane when compared to enflurane and halothane decreases the frequency of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology.* 1987;67(3):336-40.
  72. Engelhard K, Werner C. Inhalational or intravenous anesthetics for craniotomies? Pro inhalational. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19(5):504-8.
  73. Hansen TD, Warner DS, Todd MM, Vust LJ. The role of cerebral metabolism in determining the local cerebral blood flow effects of volatile anesthetics: evidence for persistent flow-metabolism coupling. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989;9(3):323-8.
  74. Hernández-Palazón J, Tortosa Serrano JA, Sánchez Ortega JL, Burguillos López S. Relajantes musculares en neurocirugía. En: Álvarez Gómez JA, González Miranda F, Bozzo Bustamante R, editores. *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* 2 edición. Madrid: Arán Ediciones; 2000. p. 513-23.
  75. Bundgaard H, Landsfeldt U, Cold GE. Subdural monitoring of ICP during craniotomy: thresholds of cerebral swelling/herniation. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71276-8.
  76. Cold GE, Landsfeldt U. Studies of ICP during craniotomy for cerebral aneurysm. Correlation to Hunt and Hess graduation and other perioperative data. *Acta Anaesthesiol Scand (Suppl).* 1999;43:115.
  77. Jorgensen HA, Bundgaard H, Cold GE. Subdural pressure measurement during posterior fossa surgery. Correlation studies of brain swelling/herniation after dural incision with measurement of subdural pressure and tactile estimation of dural tension. *Br J Neurosurg.* 1999;13(5):449-53.
  78. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA, et al. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology.* 2007;107(5):697-704.
  79. Rosenorn J, Westergaard L, Hansen PH. Mannitol-induced rebleeding from intracranial aneurysm. Case report. *J Neurosurg.* 1983;59(3):529-30.
  80. Tseng MY, al-Rawi PG, Czosnyka M, Hutchinson PJ, Richards H, Pickard JD, et al. Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-

- grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007;107(2):274-82.
81. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES, Jr. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery.* 2005;57(2):207-15.
  82. Forsyth LL, Liu-DeRyke X, Parker D, Jr., Rhoney DH. Role of hypertonic saline for the management of intracranial hypertension after stroke and traumatic brain injury. *Pharmacotherapy.* 2008;28(4):469-84.
  83. Rudehill A, Lagerkranser M, Lindquist C, Gordon E. Effects of mannitol on blood volume and central hemodynamics in patients undergoing cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg.* 1983;62(10):875-80.
  84. Sabharwal N, Rao GS, Ali Z, Radhakrishnan M. Hemodynamic changes after administration of mannitol measured by a noninvasive cardiac output monitor. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009;21(3):248-52.
  85. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005;352(2):135-45.
  86. Kimme P, Fridrikssen S, Engdahl O, Hillman J, Vegfors M, Sjoberg F. Moderate hypothermia for 359 operations to clip cerebral aneurysms. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):343-7.
  87. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2009;64(1):86-92.
  88. Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. *J Neurotrauma.* 2009;26(3):455-67.
  89. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology.* 2007;68(13):1013-9.
  90. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology.* 2001;56(10):1299-304.
  91. Hoffman WE, Wheeler P, Edelman G, Charbel FT, Torres NJ, Ausman JI. Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology.* 2000;92(2):442-6.
  92. Kett-White R, Hutchinson PJ, al-Rawi PG, Czosnyka M, Gupta AK, Pickard JD, et al. Cerebral oxygen and microdialysis monitoring during aneurysm surgery: effects of blood pressure, cerebrospinal fluid drainage, and temporary clipping on infarction. *J Neurosurg.* 2002;96(6):1013-9.
  93. Kett-White R, Hutchinson PJ, al-Rawi PG, Gupta AK, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Adverse cerebral events detected after subarachnoid hemorrhage using brain oxygen and microdialysis probes. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1213-21.
  94. Jodicke A, Hubner F, Boker DK. Monitoring of brain tissue oxygenation during aneurysm surgery: prediction of procedure-related ischemic events. *J Neurosurg.* 2003;98(3):515-23.
  95. Viale R, Leone M, Albanese J, Martin C. Calculated serum osmolality can lead to a systematic bias compared to direct measurement. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2005;17(2):106-9.
  96. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(5):1644-52.
  97. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1769-76.
  98. Oddo M, Schmidt JM, Carrera E, Badjatia N, Connolly ES, Presciutti M, et al. Impact of tight glycemic control on cerebral glucose metabolism after severe brain injury: a microdialysis study. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3233-8.
  99. Vespa P, Boonyaputhikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces microdialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2006;34(3):850-6.
  100. Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, Chiolerio RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(2):134-9.
  101. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(1):1-7.
  102. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2070-5.
  103. Munoz M, Leal-Naval SR, Garcia-Erce JA, Naveira E. Prevalence and treatment of anemia in critically ill patients. *Med Intensiva.* 2007;31(7):388-98.
  104. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(4):1275-81.
  105. Degoute CS. Controlled hypotension: a guide to drug choice. *Drugs.* 2007;67(7):1053-76.
  106. Hoff RG, VAN Dijk GW, Mettes S, Verweij BH, Algra A, Rinkel GJ, et al. Hypotension in anaesthetized patients during aneurysm clipping: not as bad as expected? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(7):1006-11.
  107. Ruta TS, Mutch WA. Controlled hypotension for cerebral aneurysm surgery: are the risks worth the benefits? *J Neurosurg Anesthesiol.* 1991;3(2):153-6.
  108. Larsen R, Kleinschmidt S. Controlled hypotension. *Anaesthesist.* 1995;44(4):291-308.
  109. Lagerkranser M. Controlled hypotension during neurosurgery: pro. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1991;3(2):150-2.
  110. Charbel FT, Ausman JI, Diaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J. Temporary clipping in aneurysm surgery: technique and results. *Surg Neurol.* 1991;36(2):83-90.
  111. Samson D, Batjer HH, Bowman G, Mootz L, Krippner WJ, Jr., Meyer YJ, et al. A clinical study of the parameters and effects of temporary arterial occlusion in the management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1994;34(1):22-8.
  112. Jabre A, Symon L. Temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. *Surg Neurol.* 1987;27(1):47-63.
  113. Ferch R, Pasqualin A, Pinna G, Chioffi F, Bricolo A. Temporary arterial occlusion in the repair of ruptured intracranial aneurysms: an analysis of risk factors for stroke. *J Neurosurg.* 2002;97(4):836-42.
  114. Frietsch T, Kirsch JR. Strategies of neuroprotection for intracranial aneurysms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):595-630.
  115. Newfield P, Weir BDA, Hamid RKA, Lam AM. Intracranial aneurysms and A-V malformations. En: Albin MS, editor. *Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives.* New York: The McGraw-Hill Companies; 1997. p 845-900.
  116. Lavine SD, Masri LS, Levy ML, Giannotta SL. Temporary occlusion of the middle cerebral artery in intracranial aneurysm surgery: time limitation and advantage of brain protection. *J Neurosurg.* 1997;87(6):817-24.
  117. Taylor CL, Selman WR, Kiefer SP, Ratcheson RA. Temporary vessel occlusion during intracranial aneurysm repair. *Neurosurgery.* 1996;39(5):893-905.
  118. Woertgen C, Rothoerl RD, Albert R, Schebesch KM, Ullrich OW. Effects of temporary clipping during aneurysm surgery. *Neurol Res.* 2008;30(5):542-6.
  119. Larson JJ, Tew JM, Jr., Tomsick TA, van Loveren HR. Treatment of aneurysms of the internal carotid artery by intravascular balloon occlusion: long-term follow-up of 58 patients. *Neurosurgery.* 1995;36(1):26-30.
  120. Batjer H, Samson D. Intraoperative aneurysmal rupture: incidence, outcome, and suggestions for surgical management. *Neurosurgery.* 1986;18(6):701-7.
  121. Nussbaum ES, Sebring LA, Ostanny I, Nelson WB. Transient cardiac standstill induced by adenosine in the management of intraoperative aneurysmal rupture: technical case report. *Neurosurgery.* 2000;47(1):240-3.
  122. Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion during aneurysm surgery. *Neurosurgery.* 2001;49(5):1068-74.
  123. Payner TD, Horner TG, Leipzig TJ, Scott JA, Gilmor RL, DeNardo AJ. Role of intraoperative angiography in the surgical treatment of cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 1998;88(3):441-8.
  124. Friedman JA, Kumar R. Intraoperative angiography should be standard in cerebral aneurysm surgery. *BMC Surg.* 2009;9:7.
  125. de Oliveira JG, Beck J, Seifert V, Teixeira MJ, Raabe A. Assessment of flow in perforating arteries during intracranial aneurysm surgery

- using intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography. *Neurosurgery*. 2008;62(6 Suppl 3):1300-10.
126. Imizu S, Kato Y, Sangli A, Oguri D, Sano H. Assessment of incomplete clipping of aneurysms intraoperatively by a near-infrared indocyanine green-video angiography (Niicg-Va) integrated microscope. *Minim Invasive Neurosurg*. 2008;51(4):199-203.
  127. Raabe A, Spetzler RF. Fluorescence angiography. *J Neurosurg*. 2008;108(2):429-30.
  128. Guresir E, Raabe A, Setzer M, Vatter H, Gerlach R, Seifert V, et al. Decompressive hemicraniectomy in subarachnoid haemorrhage: the influence of infarction, haemorrhage and brain swelling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):799-801.
  129. Morgan MK, Ferch RD, Little NS, Harrington TJ. Bypass to the intracranial internal carotid artery. *J Clin Neurosci*. 2002;9(4):418-24.
  130. Vajkoczy P. Revival of extra-intracranial bypass surgery. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(1):90-5.
  131. van Doormaal TP, van der ZA, Verweij BH, Han KS, Langer DJ, Tulleken CA. Treatment of giant middle cerebral artery aneurysms with a flow replacement bypass using the excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis technique. *Neurosurgery*. 2008;63(1):12-20.
  132. van Doormaal TP, van der ZA, Verweij BH, Langer DJ, Tulleken CA. Treatment of giant and large internal carotid artery aneurysms with a high-flow replacement bypass using the excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis technique. *Neurosurgery*. 2008;62(6 Suppl 3):1411-8.
  133. Langer DJ, van der ZA, Vajkoczy P, Kivipelto L, van Doormaal TP, Tulleken CA. Excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis. An emerging technology for use in the creation of intracranial-intracranial and extracranial-intracranial cerebral bypass. *Neurosurg Focus*. 2008;24(2):E6.
  134. Hernandez PJ, Domenech AP, Burguillos LS, Pérez BF, Sánchez AA, Clavel CN. Bloqueo craneal con bupivacaína para analgesia postoperatoria de craneotomía supratentorial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(5):274-8.
  135. de Gray LC, Matta BF. Acute and chronic pain following craniotomy: a review. *Anaesthesia*. 2005;60(7):693-704.
  136. Gazzotti MR, Vidotto MC, Sogame LC, Hayashi LY, Jardim JR. Vital capacity reduction in postoperative of elective craniotomy. *Rev Neurol*. 2008;47(3):124-8.
  137. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008;109(5):816-24.

# Recomendaciones-guía de práctica clínica del manejo neuroanestesiológico para la embolización terapéutica del aneurisma intracraneal

I. Ingelmo Ingelmo<sup>1,\*</sup>, R. Rubio Romero<sup>2,\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>3,\*\*</sup>, P. Rama-Maceiras<sup>4,\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>5,\*\*\*</sup> y Grupo *Ad Hoc* de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic. Barcelona. Universitat de Barcelona. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. <sup>5</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Resumen

La Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) realizó una encuesta entre los anestesiólogos españoles para conocer su implicación en el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia subaracnoidea espontánea. Sorprendentemente, en algunos hospitales de nuestro país los anestesiólogos no participamos habitualmente durante el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales que se realiza en la zona de radiología intervencionista. Estos procesos denominados “mínimamente invasivos” y realizados en áreas fuera de quirófano no están exentos de riesgo. Tras el análisis de los resultados de la encuesta y una revisión bibliográfica, se han elaborado unas recomendaciones para el manejo anestésico perioperatorio del tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales. La diversidad de actuación en los diferentes centros hospitalarios requiere, en nuestra opinión, aplicar unas guías clínicas consensuadas para disminuir la variabilidad tanto clínica como anestesiológica y reducir la morbi-mortalidad del enfermo; así como la estancia hospitalaria del paciente sometido a embolización terapéutica para exclusión aneurismática.

### Palabras clave:

Neuroanestesiología. Hemorragia subaracnoidea. Aneurisma intracraneal. Embolización terapéutica. Neurorradiología intervencionista.

## Neuroanesthesia for embolization of a ruptured cerebral aneurysm: clinical practice guidelines

### Summary

When the neuroanesthesia working group of the Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor surveyed Spanish anesthesiologists to learn the degree of their involvement in the diagnosis and treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage, a surprising finding was that anesthesiologists did not participate in endovascular repair of intracranial aneurysms when the procedure was carried out in an interventional radiology department. These interventions, which are considered minimally invasive and are performed outside the operating room, are not risk-free. Based on the survey results and a systematic review of the literature, the working group has provided practice guidelines for the perioperative management of anesthesia for endovascular repair of ruptured cerebral aneurysms. In our opinion, the diversity of practice in the hospitals surveyed calls for the application of practice guidelines based on consensus if we are to reduce variability in clinical and anesthetic approaches as well as lower the rates of morbidity and mortality and shorten the hospital stay of patients undergoing exclusion of an aneurysm.

\*Médico Adjunto. \*\*Consultor Senior. \*\*\*Facultativo Especialista de Área.

### Correspondencia:

Dr. D. Ildefonso Ingelmo Ingelmo  
Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100  
28034 Madrid  
E-mail: iingelmo.hrc@salud.madrid.org

### Key words:

Neuroanesthesiology. Subarachnoid hemorrhage. Aneurysm, intracranial. Embolization, therapeutic. Interventional neuroradiology.

## Introducción

El manejo del paciente con hemorragia subaracnoides aneurismática (HSAa) demanda un conocimiento global de la enfermedad<sup>1</sup>. De ser una patología neuroquirúrgica se ha convertido en una entidad que requiere un enfoque multidisciplinario<sup>2,3</sup>. A pesar de que los diferentes estudios<sup>4,5</sup> refieran una escasa participación del (neuro)anestesiólogo-reanimador en el cuidado del paciente con HSAa, este especialista debe involucrarse y participar cada vez en el manejo global de esta neuropatología, puesto que además de excelencia en el diagnóstico y tratamiento, se requiere magnificencia en su manejo para obtener los mejores resultados con el menor coste económico posible<sup>6,7</sup>.

El objetivo primordial de la HSAa es la exclusión del aneurisma roto para evitar el resangrado. Los métodos más eficaces son el clipaje neuroquirúrgico y la embolización endovascular. Los casos complejos, p.ej. aneurismas gigantes son un reto, tanto quirúrgico como endovascular, para la exclusión del aneurisma de la circulación arterial y preservar el flujo distal. Entre los diferentes métodos se encuentra el atrapamiento, el recubrimiento y la aneurismorrafía con puenteo (bypass) del flujo arterial utilizando la técnica de ELANA (*excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis*)<sup>8,9</sup> y la parada cardiocirculatoria en hipotermia profunda<sup>10</sup>.

En 1937 Walter Dandy excluyó un aneurisma cerebral colocando un clip de plata en el cuello del aneurisma, consolidándose esta terapia como la forma más segura y eficaz de la HSAa. No se recomienda el recubrimiento (*coating*) o el empaquetamiento (*wrapping*) del saco, pues no reduce el riesgo de resangrado. El *trapping* del aneurisma, la oclusión de la arteria parental con bypass asociado o la ligadura de carótida a nivel cervical serán opciones individualizadas<sup>11,12</sup>.

La neurorradiología intervencionista (NRI) se define como una subespecialidad de la neurorradiología en la que la terapia mínimamente invasiva se puede realizar mediante la introducción endovascular de fármacos (papaverina, nimodipina, urokinasa, rt-Pa, etc.) y/o dispositivos (*coils*, *stents*, balones, etc.) en los vasos intracraneales<sup>13,14</sup>. Tiene varios sinónimos: neurocirugía intravascular, cirugía neuroendovascular, neurointervencionismo, radiología vascular e intervencionismo, etc.<sup>15,16</sup>.

Serbinenko en 1974 fue el primero en embolizar aneurismas intracraneales con la introducción de la oclusión endovascular (método catéter-microbalón desprendible) del vaso portador del aneurisma<sup>17</sup>. Lilyk en 1997 enfoca el tratamiento del aneurisma: cirugía deconstructiva (oclusión por balón desprendible de la arteria aferente) y cirugía reconstructiva [obliteración

del aneurisma mediante depósito de espirales (*coils*) desprendibles trombogénicas]<sup>18</sup>.

La oclusión endovascular del aneurisma cerebral se refiere a la inducción de trombosis dentro del saco aneurismático mediante diferentes métodos, respetando la luz de la arteria portadora del aneurisma. La terapia endovascular se hizo más eficiente con el desarrollo de microespirales trombogénicas, más conocidas por *coils* (espirales) desprendibles de Guglielmi (CDG), los cuales se depositan en el saco aneurismático para ocluirlo sin interrumpir el flujo sanguíneo distal<sup>18,19</sup>.

Hay diferentes metodologías de embolización aneurismática, entre otras, están: a) *coil* (espiral) asistido por microbalón expansible (*remodeling technique*), b) *coil* asistido por *stent* (malla), c) embolización mediante líquido Onyx®, d) aneurysmal *neck-bridge device*: dispositivo para puentear el cuello del aneurisma, e) *coils tri-span*: para aneurismas superiores de 4 mm, situados en la bifurcación de dos arterias, f) microbalón desprendible para oclusión de la arteria parental (aneurisma gigante), g) *gooseneck snare* para extracción de *coils* emigrados del saco aneurismático.

El ensayo clínico multicéntrico ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) demostró mayor eficacia de la embolización mediante espirales (*coiling*) versus al clipaje del aneurisma (*clipping*) cerebral<sup>20,21</sup>. No obstante, este estudio se ha criticado porque solamente incluyó pacientes con aneurismas de la cerebral anterior y con buen grado neurológico en las escalas de evaluación, además de no existir un seguimiento a largo plazo que confirme la oclusión permanente<sup>22</sup>.

La comparación de los resultados *clipping versus coiling* es difícil de realizar debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en las distintas series publicadas, por lo tanto las cifras de morbi-mortalidad serán muy diferentes si el estudio es poblacional, hospitalario o si sólo se incluyen a los pacientes operados<sup>23</sup>.

Para un manejo anestésico más adecuado, el anestesiólogo debe familiarizarse con los diferentes procedimientos radiológicos y sus potenciales complicaciones<sup>24,25</sup>. Así mismo, debe haber una comunicación constante y efectiva entre el anestesiólogo y el radiólogo<sup>26</sup>. Jones et al.<sup>27</sup>, sugiere que un equipo de (neuro)anestesiólogos experimentados es preferible en el departamento de NRI, ya que reduce la tasa de morbi-morbilidad en este tipo de procedimientos.

La simple arteriografía diagnóstica cerebral se asocia con una baja (entre 1,2-2%) pero significativa morbilidad (renal, neurológica, alérgica, etc.) y mortalidad (0,025%)<sup>28</sup>.

La metodología apropiada para el manejo terapéutico endovascular de la HSAA es la angiografía arterial cerebral de sustracción digital y rotacional tridimensional (ASD-R-3D)<sup>29</sup>. Esta técnica requiere la utilización de catéteres, sondas-guía (*guidewire*) y microcatéteres superselectivos, así como dispositivos (*coils*, balones, *stent*, etc.), fármacos (heparina, Pt-a, papaverina, etc.) y técnicas de navegación (mapa vascular o *road mapping*) que incrementan la morbi-mortalidad, con una tasa de re-ruptura aneurismática del 1-2%. Además se trata de procedimientos de larga duración (> 5 horas)<sup>30</sup> y la mayoría de pacientes presentan comorbilidades.

En el tratamiento endovascular del aneurisma se utilizan más los criterios anatómico-angiográficos que los morfológicos; ya que la embolización efectiva del aneurisma depende más de la relación cuello-saco del aneurisma, que de su tamaño y localización. El tamaño del cuello se determina en la proyección angiográfica que mejor representa la región del cuello en relación a la arteria portadora. Por el tamaño del cuello (*aneurysm's ostium*), según el esquema de Fernández Zubillaga et al.<sup>31</sup> se clasifican en: estrecho ( $\leq 4$  mm o ratio saco/cuello  $\geq 2$ ) y ancho ( $> 4$  mm o ratio saco/cuello  $< 2$ ). Otra clasificación según relación cuello/saco sería: estrecho:  $< 1/3$ , grande:  $1/3$  a  $1$ , y ancho:  $> 1$ . Por otro lado, puede presentarse aneurisma único, múltiple o asociado a alteraciones arteriovenosas (MAV); y puede ser aneurisma con ruptura, sin rotura (incidental) o remanente (aneurisma residual)<sup>32</sup>.

En la embolización de aneurismas deben diferenciarse varias situaciones:

a.- Embolización urgente: tras una angiografía diagnóstica se procede a embolización.

b.- Embolización electiva: caso programado de aneurisma roto, incidental o remanente.

c.- Tipo de paciente: pediatría, adulto (no gestante o gestante)<sup>33</sup>.

d.- Aneurisma axial (central) o distal (periférico).

e.- Aneurisma único o múltiple. En paciente con varios aneurismas, la terapia se inicia por el aneurisma con más posibilidades de rotura, para lo cual se valorarán los siguientes signos:

– Distribución de sangre en tomografía computarizada (TC) inicial.

– Aneurisma de mayor tamaño.

– Bordes lobulados o irregulares del aneurisma.

– El aneurisma más proximal.

Las contraindicaciones a la embolización cada vez son menos frecuentes con el incremento de la experiencia y de los avances técnicos, no obstante una podría ser el aneurisma de cuya cúpula salga una (o más) ramificación arterial importante.

## Evaluación pre-anestésica

Todos los enfermos con HSAA deben tener evaluación anestésica previa, bien a través de la consulta de pre-anestesia (aneurisma incidental), bien por interconsulta si están ingresados.

Una valoración del paciente pre-embolización debe realizarse, incluyendo historia clínica, exploración física y pruebas apropiadas. En general, los pacientes con grado I y II de Hunt-Hess (HH) no presentan hipertensión intracraneal, mientras que los grados III y IV tienen elastancia cráneo-raquídea elevada y alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y de la respuesta al  $\text{CO}_2$ .

En la mayoría de los procedimientos se emplea anticoagulación por lo que evaluar la coagulación es primordial. En pacientes heparinizados o con acenocumarol (Sintrom®) la arteriografía debe evitarse si el tiempo de protrombina (TP) o el tiempo de cefalina (TTPa) son más de 150% del control o si el paciente tiene  $< 50.0000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ . La suspensión o administración de antiagregantes plaquetarios en pacientes con aneurisma roto se realizará por consenso ante la insuficiente evidencia en NRI<sup>34</sup>. La política puede ser más liberal en aneurisma incidental o en procedimientos que utilizan endoprótesis vasculares (*stents*).

Pacientes con *prosthetic vascular graft* (Dacron™, Goro-Tex™) en arterias inguinales o femorales, el *graft* puede puncionarse si lleva colocado un mínimo de 2 meses<sup>35</sup>.

También debe indagarse cualquier reacción alérgica previa al yodo, a contrastes radiológicos y a protamina. Por otro lado, se evalúa la función renal del paciente ante la potencial nefrotoxicidad de los medios de contraste radiológicos<sup>25</sup>.

Pese a considerarse este procedimiento endovascular de bajo riesgo hemorrágico, es aconsejable solicitar tipificación de grupo y de factor Rh sanguíneo. Los pacientes que tengan sangrado activo o anemia ( $\text{Hb} < 8$   $\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ) es aconsejable reservar hemoderivados; puesto que algunos de estos enfermos pueden requerir neurocirugía emergente<sup>15</sup>.

Durante la entrevista preoperatoria se informa al paciente y/o familia del procedimiento anestésico y del riesgo asociado. Así mismo, se procede a la educación del paciente y familia y se solicita el consentimiento anestésico firmado.

## Premedicación

Los objetivos de la premedicación son la ansiólisis, sedación, amnesia y una disminución de la descarga adrenérgica autonómica. La dosificación de los ansió-

líticos se titula según el grado de deterioro neurológico, que puede cambiar de un momento a otro, por lo que se aconseja su re-evaluación previa al procedimiento. En grado IV-V de HH o 4-5 de WFNS no requieren ningún tipo de premedicación debido a su bajo nivel de consciencia.

En pacientes con grado 0-I-Ia-II de HH, además del apoyo psicológico para aliviar la ansiedad, es apropiada una pequeña dosis de una benzodiazepina de corta duración. Los opiáceos raramente son necesarios y pueden causar depresión respiratoria.

Se sopesa la medicación habitual del paciente, p. ej. antihipertensivos, diuréticos, antidiabéticos, antidepressivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), metformina, aminoglucósidos, etc.; retirando los que interfieran con los fármacos anestésicos o incrementen la nefrotoxicidad, cardiotoxicidad o neurotoxicidad de los contrastes radiológicos. Los antagonistas del calcio (nimodipina) se mantienen como profilaxis del vasoespaso tanto post-HSAa como traumático por catéter.

No hay profilaxis eficaz para los pacientes con antecedentes de alergia al yodo y/o medios de contraste radiológicos. En pacientes con riesgo moderado/alto, se recomienda asociar corticoides (metilprednisona o metilprednisolona) y antihistamínicos ( $H_1$  dexclorfeniramina o difenhidramina, y  $H_2$  ranitidina o famotidina), comenzando como mínimo 24 horas antes del procedimiento<sup>36</sup>.

### Preparación pre-procedimiento y protección radiológica

La disposición estratégica del equipamiento anestésico debe ser tal que el brazo en-C pueda rotar libremente alrededor de la cabeza del paciente y permitir el movimiento de traslación de la mesa neurorradiológica; por lo que el equipamiento anestésico (monitores, respirador, perfusores, etc.) se situará a los pies de la mesa del paciente<sup>37</sup>. Para esto se necesita disponer de respirador con tubuladuras muy largas y alargaderas de prolongación (mayor espacio muerto) en las líneas venosas y/o arteriales. Además, el miembro superior derecho se aduce al cuerpo, por lo que las vías venosas y arteria deben canalizarse en el miembro superior izquierdo. El personal de anestesia deberá llevar delantales de plomo y protección radiológica del tiroides. También se aconsejan gafas específicas<sup>15</sup>.

### Inducción de anestesia general

En aneurisma roto, la inducción anestésica para el *coiling* es similar que para el *clipping* (presión arterial

cruenta pre-inducción, profilaxis de la crisis adrenérgica a la intubación, etc.). La isquemia cerebral se correlaciona con la presión de perfusión cerebral (PPC) y la integridad del aneurisma depende de la presión transmural (PTM), de modo que un bajo gradiente de PTM es primordial para prevenir la re-ruptura, que en este periodo es alrededor del 2%.

En pacientes con grado 0-I-Ia-II y quizás III de HH o su equivalente 1-2-3 en WFNS, el control de la PTM es tanto evitar elevaciones de la presión arterial como disminuciones de la PIC (p. ej. hiperventilación). En pacientes con grado IV-V de HH o 4-5 de WFNS es más razonable el manejo por el lado de la PPC, debido a que la presión intracraneal (PIC) está elevada con lo que la hipotensión arterial favorece la isquemia cerebral.

Para la ventilación pulmonar, algunos centros utilizan dispositivos supraglóticos con bloqueo neuromuscular, pero nosotros, como otros autores<sup>38</sup>, pensamos que la intubación endotraqueal permanece el patrón estándar para asegurar la vía aérea durante las emergencias neurológicas en NRI.

### Mantenimiento anestésico

Hay varios aspectos anestésicos que son específicamente importantes en la NRI<sup>39,40</sup> y que debemos de tener en consideración:

- Inmovilidad absoluta: un ligero movimiento de la cabeza inutiliza el *road-mapping* o puede provocar hemorragia debido a perforación/disección del vaso intracraneal por la microguía-catéter o tromboembolismo por suelta del *coil* en la luz vascular.
- Mantener óptimas condiciones tanto hemodinámicas sistémicas como intracerebrales.
- Control adecuado de la anticoagulación: La heparinización es necesaria debido al riesgo de formación de trombos, tanto por catéteres o microguías como por el daño endotelial a los pequeños vasos intracraneales. Además, el embolismo cerebral puede originarse a partir de fragmentos de la placa de ateroma o de trombos del saco en aneurisma sésil. También la protrusión del CDG (trombogénico) en la luz del vaso parental puede causar oclusión arterial o ser fuente de embolismo.
- Manejo de las catástrofes intracraneales: espasmo iatrogénico arterial, desgarro vascular, embolismo cerebral, crisis convulsiva, re-sangrado aneurismático, etc.
- Facilitar la adecuada calidad de la imagen angiográfica y del mapa vascular (*road-mapping*).
- Considerar que se trata de procedimientos de larga duración (> 5 horas).
- Realizar profilaxis y tratamiento del vasoespaso

cerebral post-HSAA mediante nimodipina (dosis inicial  $15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ , mantenimiento  $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ).

- Nefroprotección. La alta resolución (por *software*) de la DSA (*digital subtraction angiography*) permite diluir el medio de contraste (dilución 1:1 con salino); una ventaja más de la DSA. En pacientes sin disfunción renal, la cantidad de contraste administrado durante un simple estudio no se relaciona con la nefrotoxicidad<sup>41</sup>, pero los angiografistas aconsejan una dosis límite de  $4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ . En pacientes con función renal marginal o historia de reacciones críticas al contraste, puede considerarse el empleo del dióxido de carbono pues, aunque tiene aplicaciones limitadas como agente de contraste vascular, la llegada de la DSA ha incrementado su utilización<sup>42</sup>. La hidratación asociada con acetilcisteína parece prevenir la nefropatía en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal crónica<sup>13</sup>.
- Neuroprotección frente a la neuroisquemia intra-embolización y profilaxis del vasoespasmio cerebral.

### Monitorización intraprocedimiento

Una adecuada monitorización reduce la morbi-mortalidad en NRI<sup>43,44</sup>. La monitorización multimodal del paciente bajo anestesia o sedación en un lugar remoto debe ser individualizada e idéntica a la estándar y específica neuroanestésica<sup>45</sup>; ya que a veces “por no hacer daño” equivale a “no proteger” frente a la neuroisquemia<sup>46</sup>. Cualquier procedimiento invasivo debe realizarse antes de la heparinización sistémica, incluido el manejo instrumentado de la vía aérea superior y el sondaje vesical o gástrico. En el concepto de multimodal se incluye entre otras:

- Respiratoria (ventilación): volúmenes espirados,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{ET}$ , concentración alveolar mínima (CAM) de gas y vapor, etc.
- Cardio-hemodinámica: electrocardiográficas (ECG), presión arterial invasiva (enrasar transductor al oído externo). Al igual que en el clipaje, para la embolización endovascular todos los autores aconsejan insertar una cánula arterial en paciente despierto antes de la inducción anestésica. Aunque la transducción es posible a partir de la vaina femoral, sin embargo debido a la presencia del catéter coaxial, la presión sistólica se subestima e hiperestima la diastólica. No obstante, la presión media puede ser fiable<sup>37-39</sup>. El acceso a venas centrales [catéter venoso central (PVC), Swan-Ganz, etc.] se reserva para enfermos con deterioro grave neurológico y/o tienen co-morbilidades asociadas o requieren infusión de fármacos vasoactivos.
- Sondaje vesical por el alto volumen de líquido infundido por el radiólogo intervencionista a través del introductor femoral y microcatéteres y la elevada

osmolalidad del contraste radiológico que producen diuresis elevada durante el procedimiento.

- Temperatura central (esofágica).
- Grado de bloqueo neuromuscular: tren de cuatro (TOF) en miembro sano.
- Nivel de anticoagulación: lo más adecuado es el tiempo de coagulación activado (TCA).
- Monitorización neurofisiológica multimodal: BIS, NIRS, DTC, PESs, PEAT, etc. según disponibilidad e indicación individualizada. En aneurismas gigantes que requieren test de oclusión o en pacientes grado IV-V de HH es razonable utilizar neuromonitorización, para optimizar los cuidados neurocríticos y mejorar el resultado neurológico.
- Es aconsejable disponer de una pantalla “esclava” fuera de la propia sala para poder vigilar al paciente sin que el anestesiólogo se exponga a las radiaciones, en los momentos en que su presencia en la sala no sea imprescindible<sup>15</sup>.

### Técnica anestésica: ¿sedoanalgesia intravenosa o anestesia general?

La técnica empleada debe basarse en la experiencia del anestesiólogo y en los requerimientos y objetivos del manejo anestésico<sup>47</sup>. Una técnica que permita un rápido control hemodinámico y un despertar precoz es la más adecuada<sup>48</sup>. Los principios básicos de neuroanestesiología para neurocirugía a “cráneo cerrado” deben tenerse en cuenta en la sala de NRI para la embolización del aneurisma<sup>49</sup>. No obstante, deben considerarse algunas peculiaridades para la NRI.

- Elección de técnica de anestesia adecuada: intravenosa, inhalatoria o balanceada. Los pacientes con buen grado neurológico, 0-I-Ia-II de HH o 0-1-2 de WFNS, teóricamente no presentan PIC elevada (aunque la elastancia puede ser anormal), por lo que la elección de fármacos es menos importante; en cambio en grados malos: IV-V y quizás III o 3-4 de WFNS tienen hipertensión intracraneal de ahí que la anestesia intravenosa total sea más razonable<sup>50-52</sup>. No obstante, la presencia de vasoespasmio puede condicionar la elección de un inhalatorio sobre un intravenoso, al menos para el etomidato, ya que se sugiere que incrementa el riesgo de vasoespasmio<sup>53,54</sup>.
- El óxido nitroso ( $\text{N}_2\text{O}$ ) debe evitarse por el peligro potencial de microembolias aéreas<sup>39</sup>.
- La hiperventilación facilitará la permanencia del medio de contraste en la vasculatura cerebral, lo que ayuda a la visualización de la anatomía radiológica, pero puede facilitar el desarrollo de fenómenos isquémicos cerebrales.
- Opiáceos en dosis bajas, ya que la embolización es

un procedimiento apenas doloroso. La dexmedetomidina como único anestésico o como adyuvante, debe considerarse en NRI por su perfil anestésico favorable<sup>55,56</sup> e incluso con propiedades neuroprotectoras<sup>57</sup>.

- La cantidad y calidad de la fluidoterapia tiene las mismas consideraciones que para el clipaje quirúrgico, pero además debe considerarse que la utilización de radiocontraste hiperosmolar produce diuresis osmótica.

- Normo o leve hipertensión arterial para facilitar la flotabilidad de catéteres y guías.

- Bloqueo neuromuscular profundo (inmovilidad absoluta): TOF 0-1 de 4.

- Mantener normotermia y tratar hipertermia aunque sea mínima. La hipotermia moderada profiláctica en el clipaje aneurismático de pacientes con grado 1-2 de WFNS no ha demostrado beneficio global y causa alta tasa de bacteriemia<sup>58,59</sup>.

- Pueden ocurrir disritmias transitorias o incluso reflejo de Bezold-Jarish, debido al estímulo de los barorreceptores carotídeos por catéteres y microguías, especialmente si los vasos son tortuosos. Sin embargo, la aparición súbita de bradicardia e hipertensión (respuesta de Cushing) nos debe alertar sobre una posible rotura vascular o aneurismática.

- La disposición estratégica del equipamiento anestésico debe ser tal que permita a la mesa y al brazo ENC moverse y rotar libremente.

- Profilaxis antibiótica (cefotaxima 2 g iv), antiemética (ondansetrón 8 mg iv) y gástrica (pantoprazol 40 mg iv).

- Terapia del vasoespasmio cerebral post-HSAA o iatrogénico (nimodipina, dosis inicial 15  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  y de mantenimiento 30  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ).

- Otros fármacos (corticoides, antiepilépticos, antiagregantes, etc.) serán consensuados. La extravasación de contraste al parénquima cerebral puede desencadenar crisis comiciales que se tratan con levitacetam, valproico o fenitoína.

- Noradrenalina en perfusión para HSAA grave con deterioro hemodinámico.

- Heparinización sistémica para conseguir un grado óptimo de anticoagulación que minimice el tromboembolismo arterial cerebral y la obstrucción de los catéteres. La monitorización idónea se realiza mediante el TCA. Un rango de TCA apropiado es de 250 a 275 segundos o 2 a 2,5 el valor basal. El inicio de la heparinización (y a veces antiagregación asociada) intravenosa se consensúa con el radiólogo, por lo que puede administrarse en diferentes momentos, dependiendo del hospital; pero habitualmente entre la canulación femoral y el depósito del primer coil en el saco aneurismático.

La heparina  $\text{Na}^+$  puede administrarse en bolus intermitentes, o en bolus seguido de perfusión continua. Como hay variación interindividual en la farmacoci-

nética y sensibilidad del paciente a la heparina, una baja dosis inicial con titulación individualizada según la curva dosis-respuesta descrita por Bull et al.<sup>60</sup> y corrección por temperatura es muy apropiada en NRI.

Hay diferentes pautas de heparinización en NRI, una aconsejable sería: heparina sódica: Bolus: 0,70-1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (= 70-100  $\text{UI}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) iv. Re-bolus: 0,15  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  cada hora (=15  $\text{UI}\cdot\text{kg}^{-1}$  cada hora). Perfusión continua: 0,2  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  (20  $\text{UI}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Monitorización mediante TCA cada 30 min. Diana: 250 seg o entre 2-3 veces el basal<sup>37-39</sup>. Si no se dispone de TCA, se controla mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa); siendo el TTPa diana el doble del control; aunque el TTPa es inexacto si se administran altas dosis de heparina.

- Reversión de la anticoagulación (heparina): Al final del procedimiento y antes de retirar la cánula de la arteria femoral, la heparina se revierte con protamina. Si no hay complicaciones puede dejarse la heparinización "residual" que se eliminará lentamente. Lo más adecuado para la dosificación de la protamina es mediante la curva dosis-respuesta<sup>61</sup> del TCA. La opción teórica es administrar 1 mg de protamina por 100 UI de heparina residual de los últimos 30 minutos. Debe tenerse en cuenta que los transductores y catéteres son lavados de forma intermitente con solución salina heparinizada (2.000 UI heparina sódica en 500 ml de salino 0,9%). También debe considerarse que los medios de contraste tienen propiedades anticoagulantes, siendo más potentes los iónicos que los no iónicos. Además de inhibir la agregación plaquetaria, disminuyen la degranulación y la adhesividad plaquetaria<sup>62,63</sup>.

- La reversión de la antiagregación no es posible debido a la falta de antídoto específico y de pruebas para medir la función plaquetaria intraprocedimiento. La vida media biológica es una de las consideraciones en la elección del fármaco. La desmopresina o transfusión de plaquetas o factores específicos de coagulación (VII, IX) pueden utilizarse en situaciones hemorrágicas de riesgo vital<sup>39</sup>.

En pacientes con riesgo de trombocitopenia inducida por heparina el argatroban, un inhibidor directo de la trombina, está aprobado por la agencia americana *Food and Drug* como anticoagulantes en la angioplastia coronaria percutánea, por lo que podría utilizarse en el neurointervencionismo endovascular<sup>64,65</sup>.

### **Educción anestésica (recuperación). "Despertar precoz versus diferido"**

- Se recomienda despertar y extubar los pacientes con HSAA grado I-II de H-H, si no han presentado ninguna complicación grave durante la embolización.

- Los pacientes grados IV y V requieren intubación y ventilación postoperatoria, y un despertar individualizado, diferido y adaptado al estado neurológico y sistémico del enfermo.

- En los enfermos en grado III, se prefiere un despertar discretamente diferido (primeras horas del postoperatorio) si no hay contraindicación para ello (estado ventilatorio preoperatorio, duración y dificultad de la cirugía, etc.).

- El despertar en los que han sufrido rotura vascular o aneurismática intra-embolización o los de aneurisma vertebrobasilar, debe considerarse de forma individual (independientemente de su grado clínico preoperatorio), ya que su recuperación puede ser lenta y/o pueden haber disfunciones de pares craneales que pueden limitar la protección de la vía aérea.

- Debido a que se requiere bloqueo neuromuscular profundo para conseguir inmovilidad absoluta del paciente durante la embolización y como el final del procedimiento suele ser un tanto rápido, la reversión de un bloqueo profundo por aminoesteroides (rocuronio) se facilita con la utilización de sugammadex en vez de anticolinesterásicos<sup>66,67</sup>.

- Cualquier grado de hipertensión arterial debe evitarse antes de eliminar la vaina-introductor femoral, siendo una opción razonable el esmolol<sup>68</sup>. A medida que se retira la vaina (1 French = 1/3 mm diámetro) se realiza una presión firme (≈diez minutos) sobre el lugar de punción arterial (que a veces no coincide con la incisión en la piel), de modo que evite el hematoma o rezumado (*oozing*), pero no tan firme que oblitere el flujo distal. La utilización de un dispositivo de sellado vascular hace innecesaria la compresión digital<sup>69</sup>.

## Complicaciones en la embolización del aneurisma

### A.- Complicaciones neurológicas

Las dos complicaciones neurológicas más graves de la NRI son la hemorragia y la oclusión vascular. Su incidencia durante el *coiling* es del 2,4% y 3,5%, respectivamente.

La hemorragia intra-embolización, por ruptura aneurismática o bien rotura/perforación vascular por *coil*, microcatéter o microguía-alambre no es común pero permanece un riesgo potencial. La incidencia oscila de 2 a 3%, pero puede ser más alta en pacientes con aneurismas rotos<sup>70,71</sup>. La ruptura puede ser mínima fuga o masiva hemorragia subaracnoidea. Si la extravasación de contraste es leve-moderada, la práctica habitual es expandir el microbalón (isquemia temporal) y depositar *coils* adicionales<sup>72</sup>. Si la ruptura es masiva el tratamiento incluye mantener la PPC, dismi-

nuir la PIC y revertir la anticoagulación. Algunos, utilizan el rFVIIa "local" como terapia de rescate<sup>39</sup>. Una TC emergente debe realizarse para evaluar el grado de hemorragia (sopesar el contraste extravasado) y/o la necesidad de ventriculostomía inmediata. La mortalidad referida después de la ruptura intra-embolización es del orden del 20%<sup>71</sup>.

La oclusión arterial más frecuente es por embolismo (trombo, aire, placa ateroma, etc.) y menos por vasoespasmo o por desplazamiento del *coil*. A pesar de la utilización de heparina, el riesgo tromboembólico persiste durante la embolización mediante CDG. A pesar de una ventana terapéutica adecuada, la profilaxis y/o tratamiento del tromboembolismo arterial en NRI es más complicado que el de otros tipos; ya que depende de varios factores: a) la edad, b) situación hemodinámica del paciente, c) la circulación colateral, d) si el fenómeno embólico es proximal o distal, y e) si es producto de un émbolo fresco o de una disección arterial o de una placa ateromatosa. Una vez determinada la causa de la obstrucción, el manejo consiste en optimizar la heparinización, evaluar la circulación colateral y determinar la necesidad o no de utilizar fibrinolíticos en función de: a) la presencia o no de circulación colateral leptomeníngea, b) del potencial riesgo hemorrágico y c) de la necesidad de asociar fibrinolíticos más angioplastia. La fibrinólisis intra-arterial local mediante fármacos trombolíticos (Urokinasa, Pt-a) logra una recanalización del 44%<sup>73</sup>. También, el abciximab (un inhibidor del receptor plaquetario GPIIb/IIIa) intravenoso o intra-arterial local ha demostrado resultados prometedores<sup>65,74,75</sup>. Además, en las situaciones oclusivas se aconseja elevar la presión arterial un 30-40% sobre la basal para mejorar el flujo colateral, siendo el fármaco de elección la fenilefrina<sup>76</sup>.

La complicaciones específicas del *coiling* son múltiples aunque poco frecuentes, pero deben considerarse, ya que prolongan considerablemente la embolización aneurismática:

1. Hemorragia por: perforación / laceración del aneurisma, "Overpacking" del saco aneurismático, y desplazamiento catéter-guía durante la suelta de *coil* en vasos tortuosos.

2. Tromboembolismo cerebral por: catéter guía o microcatéter, placa de ateroma inestable, coágulo intra-aneurismático.

3. Oclusión vascular por compresión mecánica debido a: desfavorable relación entre el tamaño aneurismático y diámetro de arteria, cuello ancho no determinado, y "Overpacking", migración de un *coil* a la arteria portadora del aneurisma, y oclusión del *coil* a vasos perforantes o ramificaciones del aneurisma (microinfartos).

4. Vasoespasmo iatrogénico por catéter-guía o microcatéter.

5. Problemas técnicos con material: rizos (*Kinking*) o rotura del microcatéter, guía o *coil*, formación de nudos, desprendimiento del *coil* de la guía, estiramiento del *coil* por fricción, y los *coils* mal posicionados que comprometen la luz del vaso portador se eliminan mediante retirada endovascular (*The 'Gooseneck' Concept in Microvascular Retrieval "Gooseneck snare"*)<sup>77</sup>) y raramente se necesita craneotomía.

Si aparece alguna complicación neurológica (hemorrágica) durante el procedimiento endovascular debe realizarse un TC cerebral emergente para determinar su grado y localización; así como el tratamiento apropiado médico y/o quirúrgico (ventriculostomía, evacuación de hematoma, etc).

### B.- Complicaciones no neurológicas

- Al predilatar con el balón y/o al abrir el *stent* puede producirse una descarga parasimpática, con bradicardia, que puede llegar a asistolia e hipotensión (reflejo trigémino-cardíaco, reflejo de Bezold-Jarisch).

- Reacciones anómalas al radiocontraste que se atribuyen a la hipertonidad o a la depresión cardíaca directa o a reacciones anafilactoides. Los contrastes iónicos tienen la misma frecuencia (1:10.000 exposiciones) de reacciones graves que los no-iónicos, pero las reacciones leves y moderadas son de menor incidencia con los no-iónicos<sup>37</sup>. En pacientes con reacciones previas a medios de contraste radiológico se recomienda la profilaxis con antihistamínicos y corticoides.

- Nefropatía por contraste radiológico. Hay una correlación directa entre la osmolalidad del medio de contraste y la nefrotoxicidad inducida por radiocontraste<sup>78</sup>. Entre los factores de riesgo se incluyen la diabetes, la hipovolemia y la co-administración de fármacos nefrotóxicos, así como la nefropatía pre-existente y alta dosis de radiocontraste. La nefroprotección pasa por mantener la normovolemia y utilizar contrastes no-iónicos de baja osmolalidad (p. ej. iohexol). Otras terapias como la infusión de bicarbonato isotónico, la administración de antioxidantes (N-actilcisteína) y vasodilatadores (fenoldopam) proporcionan insuficientes resultados favorables<sup>37</sup>. La metformina debe omitirse después del procedimiento hasta comprobar que la tasa de filtrado glomerular alcanza niveles pre-contraste.

- Si es posible, se determina la concentración de yodo para descartar sobredosis: superior a 2 g•kg<sup>-1</sup> (fenómeno de Jod Basedow, iodismo, parotiditis por yodo).

- Complicaciones del abordaje transfemoral inguinal.

- Hemorrágicas: hematoma local, equimosis inguinal, hematoma retroperitoneal, hemoperitoneo, etc. El

riesgo se incrementa en aquellos pacientes con antiagregantes plaquetarios por falta de antídoto específico al final del procedimiento.

- Trombóticas o embólicas locales.
- Pseudo-aneurisma.
- Neuritis sensitiva del nervio crural.

En la profilaxis de las complicaciones hemorrágicas y/o pseudoaneurismáticas se utilizan dispositivos de sellado vascular (hemostatic femoral puncture closure device)<sup>79</sup>. Su utilización, frente a la compresión mecánica, disminuye la estancia hospitalaria (permiten rápida deambulación con disminución del tiempo de inmovilización y de incidencias de complicaciones vasculares locales) y por tanto reducción del gasto sanitario; así como una mejoría en la calidad de la atención recibida por el paciente<sup>69,80</sup>.

Los pseudo-aneurismas femorales post-punción se manejan mediante vendaje compresión y/o dispositivos específicos (Femostop®) y control por eco-Doppler.

### Manejo del periodo inmediato post-embolización

La estrecha observación del estado neurológico del paciente es esencial, así como la coordinación con neurocirugía y/o neurorradiología.

El paciente se transporta y traslada, monitorizado y vigilado, a la unidad de reanimación o ictus o de (neuro)críticos.

### Tratamiento post-embolización básico

- Control de signos vitales.
- Control neurológico: clínico y neuromonitorización (NIRS, DTC, etc.).
- Mantener fluidoterapia hasta iniciar tolerancia oral, teniendo en consideración que la diuresis puede ser elevada debido al radiocontraste hiperosmolar utilizado y que el objetivo es la profilaxis del vasoespasmio y/o edema cerebral; así como la de nefropatía por contraste en pacientes con riesgo.
- Control de glucemia, hemoglobina y hematocrito; así como ionograma y osmolaridad.
- Nivel de plaquetas, test de coagulación estándar (TP, TTPa) y/o específicos (tromboelastograma) y vigilancia de la hemostasia.
- Profilaxis antibiótica y gástrica.
- Analgesia mediante paracetamol en cefalea moderada o tramadol para dolor intenso.
- Profilaxis antiemética frente a contrastes y anestésicos.
- Mantener normotermia, tratando cualquier grado de hipertermia por mínimo que sea.

- Profilaxis del vasoespasmio cerebral: al igual que con el clipaje, una vez embolizado eficazmente el aneurisma, es decir ausencia de remanente aneurismático, se inicia en la misma sala de NRI la profilaxis del vasoespasmio (hipervolemia, nomodipina, etc.). Todavía es precoz para concluir que los pacientes tratados mediante *coils* sufren de vasoespasmio más severo que los sometidos a clipaje neuroquirúrgico.

- Otros fármacos consensuados son: anticomiciales, corticoides, antiagregantes, etc.

- El uso de heparina se prohíbe en aneurismas con oclusión parcial o subtotal.

- En aneurisma excluido puede utilizarse heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas de tromboembolismo (por la inmovilización y/o daño del endotelio vascular). Así mismo, a las 24 horas puede iniciarse el tratamiento antiagregante.

- Reiniciar la medicación (oral) habitual del paciente.

#### *Tratamiento de procesos específicos*

- Si el paciente presenta déficit focal post-embolización debe realizarse estudio TC y/o angiográfico inmediato.

- Profilaxis y tratamiento de la hipotensión con reposición de volemia y si es necesario administración de drogas vasoactivas (noradrenalina).

- Vigilancia del apósito compresivo colocado en el punto de punción femoral. El paciente permanecerá en reposo absoluto (del miembro inferior) las primeras 24 horas para evitar el riesgo de hematoma. Debe controlarse el pulso periférico de las extremidades inferiores. En pacientes con heparinización en el preoperatorio, se restituirá la anticoagulación como mínimo una hora después de terminar la angiografía.

- Control de la aparición de complicaciones.

- Accidente vasculo-cerebral isquémico.

- Inestabilidad hemodinámica.

- Hemorragia: sobre todo en el punto de punción transfemoral.

- Vasoespasmio carotídeo (poco frecuente). Se trata con nimodipina en infusión de 25 a 50 mg•24h<sup>-1</sup> según cifras tensionales.

- Cuando en el control angiográfico se observa opacificación del aneurisma, el paciente puede mantenerse anticoagulado durante 24 horas para prevenir los accidentes trombóticos o embólicos tardíos. La adición de antiagregantes plaquetarios es aconsejable cuando se utiliza *stent*, protrusión de *coil*, o *coils* asistido por *stent*. También son apropiados en pacientes embolizados que no han tenido episodio agudo, p. ej., aneurisma no roto.

- En el periodo post-embolización se recomienda mantener la heparinización si una gran área de superficie de *coils* está expuesta en el vaso parental o si una

complicación embólica ocurrió durante el procedimiento endovascular.

- En el postoperatorio de procedimientos realizados en fosa posterior pueden aparecer fenómenos isquémicos y edema (*swelling*) atribuidos al contraste radiológico utilizado<sup>37</sup>.

#### **Resultados a largo plazo de la HSAa**

Muchos de los pacientes que sobreviven a un episodio de HSAa presentan discapacidad de forma crónica<sup>81</sup>. Más del 50% de los supervivientes presentan alteraciones neuropsicológicas que impiden realizar su función social e incluso sin discapacidad física aparente<sup>82</sup>. La mitad a dos tercios de los supervivientes retorna al trabajo un año después de la HSAa. Los pacientes post-tratamiento de la HSAa requieren una evaluación física y neuropsicológica precoz para iniciar la terapia adecuada.

#### **Investigación, desarrollo e innovación en el campo de la HSAa**

Estudios epidemiológicos y quizás genéticos así como nuevas terapias son necesarios para optimizar el resultado del paciente con HSAa. Los factores causantes del crecimiento y ruptura del aneurisma necesitan ser estudiados. Nuevos abordajes neuroquirúrgicos (endoscópicos) y nuevos dispositivos endovasculares (*coils* y *stents* bioactivos) mejorarán la exclusión definitiva del aneurisma evitando el resangrado. Mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento del vasoespasmio cerebral es primordial para disminuir la disfunción neurológica post-HSAa.

#### **Conclusiones**

El anestesiólogo debe realizar un manejo “neuroanestésico” del paciente manipulando la hemodinámica cerebral y sistémica para disminuir la morbi-mortalidad y la estancia hospitalaria. El objetivo primordial es la protección cerebral frente a la neuroisquemia, proporcionando al mismo tiempo las condiciones óptimas que favorezcan el desarrollo de la embolización endovascular. Es exigible una monitorización amplia e invasiva del paciente que posibilite esta asistencia y ayude en la detección y tratamiento precoz de las complicaciones neurológicas y sistémicas.

El área de neurorradiología intervencionista debe considerarse, a todos los efectos, como un “quirófano desplazado”, y los procedimientos, como “neurocirugía a cráneo cerrado”.

El I+D+I en la HSAa tiene que dejar de ser una utopía o esnobismo, tanto en el laboratorio como en la clínica, por ej. la terapia de Guglielmi.

### Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al manejo anestésico de la HSAa<sup>83</sup>

1.- Minimizar el grado y duración de la hipotensión intraoperatoria durante la cirugía está quizás indicado. (Clase IIa, nivel de evidencia B).

2.- Hay insuficientes datos sobre las estrategias farmacológicas y la hipertensión inducida durante la oclusión temporal vascular, para hacer recomendaciones específicas, pero hay casos cuando su utilización puede considerarse razonable. (Clase IIb, nivel de evidencia C).

3.- La hipotermia inducida durante la cirugía del aneurisma puede ser una opción razonable en algunos casos pero no se recomienda de forma rutinaria (Clase III, nivel de evidencia B).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Priebe HJ. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage and the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):102-18.
2. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(5):400-7.
3. Tonnarelli GP, Minotti M, Griner A, Rocucci P. Management of non-traumatic intracranial hemorrhage. *Neurol Sci.* 2008;(29 Suppl 2):S274-S276.
4. Rama-Maceiras P, Fàbregas N, Ingelmo I, Hernández-Palazón J. Encuesta sobre la práctica y actuación de los anestesiólogos ante una hemorragia subaracnoidea aneurismática de origen no traumático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2009;56(1):9-15.
5. Webb ST, Farling PA. Survey of arrangements for anaesthesia for interventional neuroradiology for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Anaesthesia.* 2005;60(6):560-4.
6. Hopkins LN, Ecker RD. Cerebral endovascular neurosurgery. *Neurosurgery.* 2008;62(6 Suppl 3):1483-501.
7. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Quality of life in patients and partners after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1998;29(4):798-804.
8. van Doormaal TP, van der ZA, Verweij BH, Langer DJ, Tulleken CA. Treatment of giant and large internal carotid artery aneurysms with a high-flow replacement bypass using the excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis technique. *Neurosurgery.* 2008;62(6 Suppl 3):1411-8.
9. Langer DJ, van der ZA, Vajkoczy P, Kivipelto L, van Doormaal TP, Tulleken CA. Excimer laser-assisted nonocclusive anastomosis. An emerging technology for use in the creation of intracranial-intracranial and extracranial-intracranial cerebral bypass. *Neurosurg Focus.* 2008;24(2):E6.
10. Lam AM. Cerebral aneurysm: anesthetic considerations. En: Cottrell JE, Smith DS, editores. *Anesthesia and Neurosurgery.* 4 edición. St. Louis USA: Mosby; 2001. p. 367-97.
11. Yasargil MG. *Microneurosurgery: Vols 1 & 2.* Stuttgart, New York: Thieme; 1984.
12. Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL. Evidence-based cerebral vasospasm management. *Neurosurg Focus.* 2006;21(3):E8.
13. Steib A, Hausberger D, Robillard A, Roche A, Franckhauser D, Dupeyron JP. Anaesthetic considerations for interventional radiology. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25(6):615-25.
14. Casas JI, Gil de Bernabé MA, Martín MB, Rivilla MT. Anesthesia in

- interventional neuroradiology. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2009;56(6):361-71.
15. Casas Vilá JI, Gil de Bernabé MA, Martín Huerta MB, Rivilla MT. Anestesia en neuroradiología intervencionista. En: Castaño Duque CH, editor. *Neuroradiología Intervencionista.* Barcelona: Rubes Editorial; 2006. p. 467-77.
16. Martínez Cuetos P, Alcázar P, Barrena C, Grupo Español de Neuroradiología Intervencionista (GENI). Guía de Práctica Clínica para el tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales. Vigo: Guías clínicas GENI; 2009.
17. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 1974;41(2):125-45.
18. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg.* 1991;75(1):1-7.
19. Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991;75(1):8-14.
20. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, 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 aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809-17.
21. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1267-74.
22. Britz GW. ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms? *Lancet.* 2005;366(9488):783-5.
23. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM, Jr. Referral bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1993;78(5):726-32.
24. Luney SR. Interventional radiology. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2002;15(4):449-54.
25. Smith DS, Osborn I. Anesthetic management of patients undergoing neuroradiologic procedures. En: Cottrell JE, Smith DS, editores. *Anesthesia and Neurosurgery.* 4 edición. St. Louis USA: Mosby; 2001. p. 425-37.
26. Murselovic T, Adanic MI, Bajic RM, Majeric KV. Role of anesthesiologist in endovascular management of intracranial aneurysms. *Acta Med Croatica.* 2008;62(1):69-71.
27. Jones M, Leslie K, Mitchell P. Anaesthesia for endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci.* 2004;11(5):468-70.
28. Grollman JH, Jr., Liu CK, Astone RA, Lurie MD. Thromboembolic complications in coronary angiography associated with the use of nonionic contrast medium. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1988;14(3):159-64.
29. Loh Y, McArthur DL, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F. Safety of intracranial endovascular aneurysm therapy using 3-dimensional rotational angiography: a single-center experience. *Surg Neurol.* 2008;69(2):158-63.
30. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke.* 1999;30(2):317-20.
31. Fernandez ZA, Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(5):815-20.
32. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Moumdjian R, L'Esperance G. Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg.* 1997;86(2):211-9.
33. Wang LP, Paech MJ. Neuroanesthesia for the pregnant woman. *Anesth Analg.* 2008;107(1):193-200.
34. Fiorella D, Thiabolt L, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG, Rasmussen PA. Antiplatelet therapy in neuroendovascular therapeutics. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16(3):517-40, vi.
35. Wade GL, Smith DC, Mohr LL. Follow-up of 50 consecutive angiograms obtained utilizing puncture of prosthetic vascular grafts. *Radio-logy.* 1983;146(3):663-4.

36. Martí Bonmatí L, Pallardo Calatayud Y. Medios de contraste en radiología. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
37. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, Manickam B, Kessell G. Anesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth.* 2007;99(1):75-85.
38. Lakhani S, Guha A, Nahser HC. Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(11):902-13.
39. Young WL. Anesthesia for endovascular neurosurgery and interventional neuroradiology. *Anesthesiol Clin.* 2007;25(3):391-412.
40. Hashimoto T, Gupta DK, Young WL. Interventional neuroradiology-anesthetic considerations. *Anesthesiol Clin North America.* 2002;20(2):347-59.
41. Miller DL, Chang R, Wells WT, Dowjat BA, Malinosky RM, Doppman JL. Intravascular contrast media: effect of dose on renal function. *Radiology.* 1988;167(3):607-11.
42. Hawkins IF. Carbon dioxide digital subtraction arteriography. *AJR Am J Roentgenol.* 1982;139(1):19-24.
43. Lai YC, Manninen PH. Neurophysiologic monitoring and future monitoring modalities during interventional neuroradiology. *Semin Anesth Perioperat Med Pain.* 2000;19(4):309-14.
44. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):259-70.
45. Armonda RA, Thomas JE, Rosenwasser RH. The interventional neuroradiology suite as an operating room. *Neurosurg Clin N Am.* 2000;11(1):1-20, vii.
46. Tempelhoff R, Yoder J. Monitoring the brain: lack of tools or lack of will? *Crit Care Med.* 2008;36(6):1983-4.
47. Ahmed A. Anaesthesia for interventional neuroradiology. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2007;19(3):80-4.
48. Dorairaj IL, Hancock SM. Anaesthesia for interventional neuroradiology. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2008;8(3):86-9.
49. Lai YC, Manninen PH. Anesthesia for cerebral aneurysms: a comparison between interventional neuroradiology and surgery. *Can J Anaesth.* 2001;48(4):391-5.
50. Ravussin P, Strelbel S. Propofol for neuroanesthesia. *Anaesthesist.* 1995;44(6):405-9.
51. Sato K, Karibe H, Yoshimoto T. Advantage of intravenous anaesthesia for acute stage surgery of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(2):161-3.
52. Tempelhoff R, Cheng MA, Boulard G, Ravussin P. Cerebral protection: contribution of intravenous anesthetic agents. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1995;14(1):129-33.
53. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM. Etomidate, transfusion, and vasospasm. *J Neurosurg.* 2005;102(3):583-4.
54. Drummond JC, McKay LD, Cole DJ, Patel PM. The role of nitric oxide synthase inhibition in the adverse effects of etomidate in the setting of focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg.* 2005;100(3):841-6.
55. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21(4):457-61.
56. Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina, un factor promotor. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2002;49(8):407-20.
57. Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht RF. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. Reversal by the alpha 2-adrenergic antagonist atipamezole. *Anesthesiology.* 1991;75(2):328-32.
58. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005;352(2):135-45.
59. Minambres E, Holanda MS, Dominguez Artigas MJ, Rodriguez Borregan JC. Therapeutic hypothermia in neurocritical patients. *Med Intensiva.* 2008;32(5):227-35.
60. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):674-84.
61. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):685-9.
62. Dawson P. Embolic problems in angiography. *Semin Hematol.* 1991;28(4 Suppl 7):31-7.
63. Valenti R, Motta A, Merlini S, Morisetti A, Tirone P. Iopipерidol: nonionic iodinated contrast medium with promising anticoagulant and antiplatelet properties. *Acad Radiol.* 1999;6(7):426-32.
64. See JJ, Manninen PH. Anesthesia for neuroradiology. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(4):437-41.
65. Mehta RP, Johnson MS. Update on anticoagulant medications for the interventional radiologist. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(4):597-612.
66. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 2009;103(1):115-29.
67. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1020-5.
68. Bilotta F, Lam AM, Doronzio A, Cuzzone V, Delfini R, Rosa G. Esmolol blunts postoperative hemodynamic changes after propofol-remifentanyl total intravenous fast-track neuroanesthesia for intracranial surgery. *J Clin Anesth.* 2008;20(6):426-30.
69. Deuling JH, Vermeulen RP, Anthonio RA, van den Heuvel AF, Jaarsma T, Jessurun G, et al. Closure of the femoral artery after cardiac catheterization: a comparison of Angio-Seal, StarClose, and manual compression. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;71(4):518-23.
70. Kwon BJ, Han MH, Oh CW, Kim KH, Chang KH. Procedure-related haemorrhage in embolisation of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *Neuroradiology.* 2003;45(8):562-9.
71. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, Dietrich U, Asgari S, Stolte D, et al. Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: causes, management, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1825-32.
72. Levy E, Koebe CJ, Horowitz MB, Jungreis CA, Pride GL, Dutton K, et al. Rupture of intracranial aneurysms during endovascular coiling: management and outcomes. *Neurosurgery.* 2001;49(4):807-11.
73. Hahnel S, Schellinger PD, Gutschalk A, Geletneký K, Hartmann M, Knauth M, et al. Local intra-arterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during neuroendovascular procedures with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2003;34(7):1723-8.
74. Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, McDougall CG. Strategies for the management of intraprocedural thromboembolic complications with abciximab (ReoPro). *Neurosurgery.* 2004;54(5):1089-97.
75. Ciccone A, Abraha I, Santilli I. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD005208.
76. Tempelhoff R, Warner DS, Roth S, Young WL. Avoiding complications in neuroanesthesia. *ASA Refresher Courses in Anesthesiology.* 2007;35(1):195-207.
77. Tyle TL, Prati RC, Jr., McCormack ST. The 'gooseneck' concept in microvascular retrieval. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(7):1469-71.
78. Solomon R. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI). *Radiol Clin North Am.* 2009;47(5):783-8, v.
79. Park SM, Kwak YT. Femoral artery occlusion after using a suture-mediated arterial puncture closure device. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008;72(4):522-4.
80. Pierot L, Herbreteau D, Bracard S, Berge J, Cognard C. An evaluation of immediate sheath removal and use of the Angio-Seal vascular closure device in neuroradiological interventions. *Neuroradiology.* 2006;48(1):45-9.
81. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2006;354(4):387-96.
82. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2002;59(11):1750-8.
83. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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.

# Complicaciones neurológicas de la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal

P. Rama-Maceiras<sup>1\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>2\*\*\*</sup>, I. Ingelmo Ingelmo<sup>3\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>4\*\*\*</sup> y Grupo *Ad Hoc* de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>2</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic Barcelona. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Resumen

Las complicaciones neurológicas secundarias a hemorragia subaracnoidea por ruptura espontánea de aneurisma intracraneal son la causa principal de su alta morbimortalidad. Después de más de 60 años de la descripción del vasoespasm cerebral, esta patología sigue siendo un problema sin solución, a pesar de que afecta de forma muy adversa al pronóstico del paciente con rotura aneurismática. Su tratamiento es un tanto empírico, ya que la fisiopatología de esta vasculopatía es incierta e incluye cambios estructurales y alteraciones bioquímicas a nivel del endotelio vascular y de la fibra muscular lisa del vaso. Su importancia reside en que cuando es refractario a la terapia conlleva al infarto cerebral. La profilaxis, el diagnóstico precoz y la terapia adecuada de las complicaciones neurológicas es primordial, ya que incrementan el daño neurológico y por tanto prolonga la estancia hospitalaria y aumenta el consumo de recursos asistenciales. Nuevos enfoques de la hemorragia subaracnoidea aneurismática respecto a la lesión cerebral precoz y la isquemia propagada cortical conducirán a terapias más específicas y eficaces.

### Palabras clave:

Neuroanestesiología. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Vasoespasm cerebral. Hidrocefalia. Convulsiones. Hipopituitarismo.

## Neurologic complications of subarachnoid hemorrhage due to intracranial aneurysm rupture

### Summary

The high rates of morbidity and mortality after subarachnoid hemorrhage due to spontaneous rupture of an intracranial aneurysm are mainly the result of neurologic complications. Sixty years after cerebral vasospasm was first described, this problem remains unsolved in spite of its highly adverse effect on prognosis after aneurysmatic rupture. Treatment is somewhat empirical, given that uncertainties remain in our understanding of the pathophysiology of this vascular complication, which involves structural and biochemical changes in the endothelium and smooth muscle of vessels. Vasospasm that is refractory to treatment leads to cerebral infarction. Prophylaxis, early diagnosis, and adequate treatment of neurologic complications are key elements in the management of vasospasm if neurologic damage, lengthy hospital stays, and increased use of health care resources are to be avoided. New approaches to early treatment of cerebral lesions and cortical ischemia in cases of subarachnoid hemorrhage due to aneurysm rupture should lead to more effective, specific management.

### Key words:

Neuroanesthesiology. Subarachnoid hemorrhage due to aneurysm. Cerebral vasospasm. Hydrocephalus. Convulsions. Hypopituitarism.

\*Médico Adjunto. \*\*Consultor Senior. \*\*\*Facultativo Especialista de Área.

### Correspondencia:

Dr. Pablo Rama-Maceiras  
Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña  
Xubias de Arriba, 84  
15006 A Coruña  
E-mail: prmaceiras@wanadoo.es

## Introducción

La mortalidad y morbilidad relacionada con la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) se producen en muchas ocasiones, no como consecuencia del sangrado inicial; sino por la aparición de complicaciones relacionadas con el proceso que afectarían al pronóstico definitivo de estos pacientes.

Tradicionalmente se ha establecido la división entre complicaciones neurológicas y sistémicas. Entre las primeras destacan: el resangrado (15% en el mismo

día, 40% en el 1º mes y 3% por año tras 6 meses), el vasoespasmo que produce isquemia cerebral inmediata o tardía y la hidrocefalia; así como el hematoma intracerebral, las convulsiones y el edema cerebral<sup>1</sup>. Con excepción del resangrado, que se ha tratado en otro apartado de estas guías, en el siguiente, se abordan estas complicaciones y se exponen las recomendaciones de la *American Heart Association* (AHA), publicadas recientemente, al respecto de cada una de estas complicaciones<sup>2</sup>.

## 1. Vasoespasmo cerebral

El vasoespasmo cerebral (VC) secundario a la HSAa es una respuesta arterial a los depósitos de sangre subaracnoidea. Se describe como un estrechamiento de la luz arterial de una o más ramas del polígono de Willis<sup>2</sup>. El mecanismo exacto de la disminución del calibre vascular es más complejo que la simple vasoconstricción arterial, puesto que incluye un gran número de factores. Los efectos de la HSAa no se limitan a la constricción vascular e incluyen lesión tisular de la pared vascular y alteraciones del tejido perivascular, lo que indica la presencia de una condición patológica más amplia. El término VC se utiliza comúnmente para describir la constricción arterial y el déficit neurológico sintomático post-HSAa; por otro lado es el factor modificable más importante que contribuye al pronóstico del paciente tras una HSAa<sup>3</sup>.

### Anotaciones históricas

Todavía es válida la descripción de Hipócrates, hacia el año 2400 A.C., acerca de una muerte tardía causada probablemente por el vasoespasmo consecuente a la rotura de un aneurisma intracraneal<sup>4</sup>.

En 1947 Graerne Robertson<sup>5</sup>, en la autopsia de pacientes con aneurisma cerebral, encuentra por primera vez lesiones isquémicas cerebrales que atribuye a probable “espasmo de arterias”. Aunque Ecker et al.<sup>6</sup> en 1951 es el primero en demostrar el espasmo angiográfico de las arterias intracraneales inducido por la HSAa, el escepticismo respecto a la relación entre el vasoespasmo angiográfico y los síntomas clínicos persistió hasta que Fisher et al.<sup>7</sup> en 1977 describen el déficit que acompaña al VC y, lo más importante, realizan la asociación entre vasoespasmo y déficit neurológico, también conocido por déficit neurológico isquémico tardío (DIND: *Delayed Ischemic Neurologic Deficit*). En la década de los 60 se definen el VC angiográfico y el clínico<sup>8</sup>. En 1978 Weir et al.<sup>9</sup>, describen la evolución temporal del vasoespasmo en el paciente con HSAa. La importancia del VC en el pronóstico se

enfatisa mediante estudios de flujo sanguíneo cerebral (FSC) en la hemorragia subaracnoidea. Finalmente en los años 80 Aslid<sup>10</sup> introduce el Doppler transcerebral (DTC) en el diagnóstico no invasivo del VC. Sin embargo, las técnicas incruentas no han podido reemplazar a la angiografía cerebral como patrón oro para el diagnóstico del VC<sup>11</sup>.

### Clasificación del vasoespasmo cerebral

Según el concepto el vasoespasmo puede ser considerado precoz o tardío y angiográfico o clínico, que algunos lo diferencian del sintomático referido a que los síntomas se corresponden con el territorio de la arteria espasmodizada vista en el angiograma.

El grado de severidad del VC oscila entre la disfunción reversible por vasoespasmo leve al déficit neurológico permanente por vasoespasmo severo o refractario a la terapia. La incidencia de déficit secundario a infarto isquémico es en torno al 10% y si la extensión es suficientemente amplia la mortalidad atribuida alcanza el 7%<sup>12</sup>.

El VC angiográfico tiene un pico de incidencia alrededor del 7º día después de la HSAa y se identifica en el 30 a 70% de los arteriogramas realizados en torno al séptimo día tras HSAa, mientras que el VC clínico o sintomático solamente aparece en 20 a 30% de pacientes con HSAa<sup>13</sup>. El vasoespasmo radiográfico (Tabla 1) puede ocurrir en ausencia de déficit clínico y viceversa. Los vasos proximales, situados en la base del cráneo, son los más afectados; sin embargo, las arterias más distales pueden desarrollar alteraciones de la reactividad vascular (autorregulación), lo que reduce aun más el FSC durante el VC<sup>14</sup>.

Debemos diferenciar el VC agudo de la HSAa inicial del tardío. El primero se caracteriza por una disminución del FSC debido a la reducción de la luz vascular y a la elevación de la presión intracraneal (PIC) por la sangre subaracnoidea vertida; por tanto, la presión de perfusión cerebral (PPC) disminuye y dependiendo de la duración se produce oligoemia (bajo nivel de consciencia), isquemia reversible (coma) o irreversible (infarto, déficit neurológico permanente). El VC

TABLA 1  
**Grado de vasoespasmo angiográfico**

|   |  |
|---|--|
| Grado 0   | No vasoespasmo   |
| Grado I   | Mínimos cambios vasculares   |
| Grado II  | Lumen ACA/ACM $\geq$ 1 mm  |
| Grado III   | ACA/ACM $\approx$ 0,5 mm y retraso circulatorio, ACI supraclinoidea $\approx$ 1,5 mm |
| Grado IV  | ACA/ACM $<$ 0,5 mm, ACI $>$ 1,5 mm   |
| Fuente: Fisher CM et al. 1980 <sup>18</sup> . ACA: arteria cerebral anterior. ACM: arteria cerebral media. ACI: arteria carótida interna. |  |

agudo suele ser más o menos generalizado, y rara vez se observa en grandes vasos, pero sí puede estar presente en la microvascularización<sup>15</sup>. El vasoespasmo precoz puede no asociarse al VC tardío.

El VC tardío, también llamado déficit neurológico focal isquémico tardío, se desarrolla generalmente entre el 3-12 días tras la HSAa, dura en torno a 2 semanas y afecta entre el 33-70% de los pacientes<sup>16</sup>; con una dependencia de otro del 30% y una mortalidad del 30% (aumento de la mortalidad de 1,5-3 veces en 2 semanas)<sup>17</sup>. Su mejor predictor es la cantidad de sangre vista en las cisternas de la base en la tomografía computarizada (TC) de cráneo en el momento de admisión en el hospital<sup>18</sup> (Tabla 2) y la pérdida de consciencia inicial estimada mediante la escala para el coma de Glasgow (GCS) <13<sup>19,20</sup>, sobre todo de más de una hora de duración<sup>21</sup>.

*Patogénesis del vasoespasmo cerebral*

La fisiopatología del VC todavía es un enigma, de ahí que se proponen múltiples hipótesis según sea el modelo experimental de HSAa<sup>22,23</sup> (Tabla 3).

Tras una HSAa, se describen cambios fisiológicos y morfológicos en dos fases en relación con el VC. En primer lugar una vasoconstricción seguida de alteraciones estructurales en la célula endotelial y en la fibra muscular lisa de la pared del vaso arterial que se inicia a las 72 horas<sup>24</sup>.

La disminución del calibre de las arteriolas cerebrales se debe a un verdadero aumento del grosor de la pared vascular. Hay un ensanche de la adventicia por el edema asociado a una acumulación de células inflamatorias, hiperplasia e hipertrofia junto con necrosis y atrofia de los miocitos en la túnica media, y aumento del grosor de la íntima debido a incremento del tejido conectivo.

TABLE 2  
**Clasificación escanográfica (TC) de la HSAa. Escala de Fisher**

| Grado | Interpretación del TC cerebral a la admisión   | Riesgo vasoespasmo clínico |
|-------|--|----------------------------|
| 1     | No se encuentra sangre detectable en la TC cerebral.   | Nulo                       |
| 2     | La sangre se encuentra difusa, no aparecen densidades compatibles con coágulos grandes ni gruesos                                  | Leve                       |
| 3     | Depósito denso de sangre que representa un coágulo mayor de 1 mm de grueso en plano vertical o mayor de 3x5 mm en plano horizontal | Alto                       |
| 4     | Coágulos intracerebrales o intraventriculares, pero con sangre difusa o ausente en las cisternas                                   | Nulo                       |

Fuente: Fisher CM et al. 1980<sup>18</sup>. TC: tomografía computarizada.

TABLE 3  
**Patogenia del vasoespasmo cerebral**

|   |
|---|
| <p><b>Teorías vasoconstrictoras (mecanismo molecular)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perioxidación lipídica por radicales libres</li> <li>Alteraciones en la producción de eicosanoides</li> <li>Déficit de óxido nítrico</li> <li>Exceso de endotelina</li> <li>Factores neurogénicos</li> </ul> <p><b>Teorías estructurales (célula endotelial y fibra muscular lisa vascular)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculopatía proliferativa</li> <li>Vasculopatía inmune</li> <li>Inflamación de la pared del vaso</li> <li>Contracción extracelular enrejada (<i>Extracellular lattice contraction</i>).</li> </ul> |
| Fuente: modificada de Findlay JM. 2004 <sup>22</sup> .  |

La célula endotelial aparece hinchada, desprendida de la membrana basal y necrótica. Hay vacuolización de su citoplasma, disrupción de uniones fuertes (*tight-junctions*) y ensanche del espacio inter-endotelial<sup>25,26</sup>. También presenta signos de apoptosis a los tres días post-HSAa<sup>27</sup>.

Durante las primeras horas después de la HSAa aparece adhesión de leucocitos al endotelio y migración leucocitaria al espacio periadventicio; respuestas mediadas por factores inmunológicos linfocitarios. Otro papel de los leucocitos en la HSAa es la secreción de citocinas y su efecto sobre el VC. La leucocitosis en la HSAa triplica el riesgo de VC<sup>28</sup>. Los pacientes más jóvenes suelen presentar más riesgo de vasoespasmo, posiblemente, por una mayor respuesta vascular, pero los efectos a largo plazo son menores.

El calcio en las células musculares lisas produce contracción de la vasculatura. Por el contrario, el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) contribuye a la relajación muscular, así como el guanidín monofosfato cíclico (GMPC) que estimula la captación de calcio por el retículo endoplásmico. Además, la célula endotelial vascular juega un papel clave en el desarrollo del VC, ya que produce factores derivados del endotelio relajantes [óxido nítrico (ON) o la prostaciclina] y contráctiles (endotelina, angiotensina II y tromboxanos)<sup>15</sup>. La hemoglobina extravasada se une al ON inactivándolo y la oxihemoglobina produce radicales libres de oxígeno, que aumentan la permeabilidad vascular y el calcio intracelular, favoreciendo la vasoconstricción cerebral. Otros factores que contribuyen al desarrollo de vasoespasmo<sup>28,29</sup> son: a) la alteración de los canales de potasio, b) la reducción de segundo mensajero (AMPC y GMPC), c) la activación genética y expresión de proteínas de estrés, d) el aumento de actividad plaquetaria, mediada por el tromboxano A<sub>2</sub> y el factor activador de plaquetas<sup>30,31</sup>; e) la vasoconstricción mediada por inmunidad y por catecolaminas<sup>32</sup>, y f) la presencia de microémbolos<sup>33</sup>.

Hasta la fecha, la investigación en la HSAa se ha enfocado sobre el VC y el resultado ha sido una cornucopia de teorías<sup>12,13,25,34,35</sup>. Aunque algunas se aceptan más que otras, sin embargo la patogenia del vasoespasmo permanece siendo un enigma. Como resultado de esta investigación se sugiere que: a) la disminución del calibre arterial no es la única causa del deterioro clínico tardío, b) el estrechamiento arterial no es necesariamente multifactorial, sino que sería más bien de un factor único, y c) el cuadro íntegro de deterioro clínico tardío podría ser multifactorial<sup>36</sup>.

Asimismo, dos conceptos mayores en la investigación del pre-vasoespasmo se han desarrollado: a) lesión cerebral precoz (EBI: *early brain injury*) y b) depresión cortical propagada (CSD: *cortical spreading depression*). Estudios en animales y algunas observaciones clínicas enfatizan la importancia del periodo pre-vasoespasmo cerebral secundario a la HSAa<sup>34,36</sup>.

El término de EBI se ha acuñado recientemente y se refiere a la lesión inmediata del cerebro como un completo, dentro de las primeras 72 horas tras la HSAa<sup>37,38</sup>. Por tanto la EBI refiere los sucesos que ocurren en el cerebro antes del desarrollo del vasoespasmo, aunque podría sugerirse que su etiología podría estar ligada a la del VC, ya que comparten similares características. El *timing* de la EBI es inmediato, aunque las secuelas pueden verse a largo plazo<sup>39</sup>. La EBI incluye: a) elevación de la PIC, b) reducción del FSC global, c) disrupción de la barrera hematoencefálica, d) edema cerebral y e) apoptosis neuronal<sup>36</sup>.

La CSD es la hipótesis de la teoría isquémica propagada (*spreading ischemia theory*) según la cual la HSAa provoca ondas de despolimerización celular que se propagan por la corteza cerebral ocasionando espasmos microvasculares isquémicos que conducen a una micronecrosis amplia cortical<sup>40</sup>. En la clínica, este hallazgo se correspondería con las lesiones isquémicas corticales dispersas encontradas en las necropsias de pacientes con HSAa no operados, siendo este patrón 13 veces más común que los infartos en el territorio de las grandes arterias<sup>41</sup>.

Este nuevo enfoque de la HSAa conducirá no solamente a nuevas teorías que expliquen las discrepancias observadas sino también al desarrollo de terapias más específicas y eficaces<sup>34,36</sup>.

#### Diagnóstico del vasoespasmo cerebral

La presunción de VC es primariamente clínica y su diagnóstico es muy difícil, de ahí que sea por exclusión y a veces no puede realizarse con certeza. El vasoespasmo puede ser asintomático, apareciendo los signos clínicos cuando el estrechamiento vascular, la autorregulación alterada y la hipovolemia disminuyen el FSC por debajo del umbral de isquemia ( $< 20 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ).

Típicamente los síntomas aparecen de forma subaguda y pueden fluctuar desde inespecíficos (somnolencia, letargia, estupor, cefalea, emesis, etc.) a focalidad neurológica (déficit focal motor, disfunción de pares craneales, etc.). La focalización no es típica de VC y otros diagnósticos alternativos (hidrocefalia, resangrado, edema, etc.) deben ser excluidos mediante pruebas de neuroimagen. Por otro lado los cambios neurológicos pueden ser sutiles o inaparentes cuando se comparan con los de la hemorragia inicial. Asimismo, la dificultad diagnóstica aumenta en pacientes con mal grado neurológico y con la utilización de fármacos sedantes<sup>13</sup>. La incidencia de VC es más alta en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) que en el de la arteria cerebral media (ACM). La severidad del VC oscila desde la disfunción reversible leve al déficit permanente severo secundario a infarto isquémico, que si es suficientemente extenso será funesto en el 7% de las HSAa. Cuanto más precoz sea el inicio del VC mayor será el déficit neurológico asociado<sup>42</sup>.

La angiografía cerebral es la prueba estándar para el diagnóstico del VC, pero su complejidad hace que se suplante por técnicas incruentas y manejables. La naturaleza no invasiva del DTC lo convierte en un método atractivo para monitorizar y ayudar a confirmar el diagnóstico clínico de VC. El DTC se basa en la emisión de ondas de baja frecuencia (2 MHz) que insonorizan las arterias mayores cerebrales de la base del cráneo a través de las ventanas acústicas craneales (áreas de cráneo con poca atenuación de la señal)<sup>43,44</sup>. El diagnóstico de VC se basa en el principio de que la velocidad de flujo sanguíneo se relaciona de forma inversa al calibre vascular. El sonograma Doppler mide la velocidad sistólica ( $V_s$ ), diastólica ( $V_d$ ) y media ( $V_m$ ) del flujo sanguíneo de las arterias del polígono de Willis. La monitorización de las velocidades permite predecir la aparición de vasoespasmo ( $V_m > 100 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  o  $V_m > 50 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  en 24 horas) o, diagnosticarlo ( $V_m$  superior a  $120\text{-}140 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ) y comprobar la respuesta al tratamiento<sup>45,46</sup>. También nos permite establecer la presión adecuada para la terapia triple H, mediante datos de resistencia vascular ( $\text{PAM}/V_m = 1,0\text{-}1,5$ )<sup>47</sup>. Los valores normales de las velocidades Doppler se muestran en la Tabla 4<sup>48</sup>. Es conveniente obtener un sonograma basal el día 2-3 de la HSAa y compararlo diariamente desde el día 4 al 14<sup>49</sup>.

El DTC es más eficaz para diagnosticar el VC de la ACM y de la carótida interna (CI) que el de la ACA; ya que en aquellas arterias proporciona pocos falsos positivos (alta especificidad)<sup>50</sup>. Sin embargo, su sensibilidad es baja (falsos negativos) y probablemente sólo puede afirmarse con seguridad que no hay espasmo con velocidades inferiores a  $120 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$  y que sí lo hay<sup>51</sup> si son superiores a  $200 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ , o cuando hay diferencias

TABLA 4

**Valores normales de las arterias insonorizadas con el Doppler transcraneal en cada uno de los abordajes. [La insonorización debe realizarse protocolizadamente (lado afecto y sano)]**

| Ventana acústica | Arteria cerebral                      | Profundidad (mm) | Velocidad (cm/s <sup>-1</sup> ) |
|------------------|---------------------------------------|------------------|---------------------------------|
| Temporal         | ACM proximal / distal                 | 50-60 / 40-50    | 62 ±12                          |
|                  | Bifurcación ACM/ACA                   | 60-80            | 50 ±11 (bidireccional)          |
|                  | Carótida interna terminal             | 60-70            | 39 ± 9                          |
|                  | ACP                                   | 55-75            | 39 ± 10                         |
| Transorbitaria   | Sifón carotídeo                       | 60-70            | 47 ± 10                         |
| Transforaminal   | Vertebral terminal y basilar proximal | 75               | 38 ± 10                         |
|                  | Arteria basilar                       | 80-100           | 41 ± 10                         |
| Submandibular    | Carótida cervical                     |                  | 37 ± 9                          |

Fuente: Keats TE and Siström C. 2001<sup>48</sup>. ACM: arteria cerebral media. ACA: Arteria cerebral anterior. ACP: Arteria cerebral posterior.

entre los dos hemisferios superiores a 40 cm•s<sup>-1</sup>. La sensibilidad y especificidad disminuye mucho en otras arterias cerebrales (p. ej. cerebral posterior, basilar, cerebelosas y oftálmica).

Para diferenciar en la ACM si el aumento de la Vm se debe a vasoespamo o a hiperemia, se ha propuesto el empleo del índice hemisférico o de Lindegaard (Vm de la ACM/Vm de la CI extracraneal ipsilateral)<sup>52</sup> que en condiciones fisiológicas es de 1,7±0,4. Se refiere un índice superior a 3,0 para el diagnóstico de sospecha de vasoespamo, y un índice superior a 6,0 para el de vasoespamo severo<sup>43</sup> (Tabla 5). También caracteriza al VC una diferencia de velocidades entre ambos lados superior a 40 cm•s<sup>-1</sup>.

Otra aplicación del DTC es para realizar un test de respuesta hiperémica transitoria, que puede informarnos sobre el estado de la autorregulación y de qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de vasoespamo sintomático<sup>53</sup>. La alteración de la reactividad al CO<sub>2</sub> determinada mediante DTC se ha asociado al desarrollo de vasoespamo (sensibilidad del 100%, especificidad del 55%, valor predictivo positivo 64% y valor predictivo negativo 100%)<sup>54</sup>.

Aunque la sonografía DTC continúa siendo una herramienta diagnóstica muy útil a pie de cama, sin embargo es imprecisa porque evalúa el FSC de forma cualitativa, no cuantitativa. Entre las limitaciones de la

velocimetría Doppler se incluyen: a) la inadecuada ventana acústica de insonación, b) la amplia variabilidad inter-explorador, c) la inaceptable alta tasa de falsos negativos, d) la presencia de autorregulación alterada durante la manipulación hemodinámica, e) la PaCO<sub>2</sub>, f) el hematocrito, y g) la edad (en ancianos, el vasoespamo angiográfico puede ocurrir con menor velocidad Doppler<sup>55</sup>). También, estudios recientes sugieren una mala correlación del FSC evaluado por DTC y mediante tomografía computarizada nuclear (SPECT)<sup>56</sup>.

Aunque la neuroangiografía es más específica y el DTC más sensitivo; sin embargo, ambas técnicas combinadas solamente tienen un valor predictivo del 70%<sup>57</sup>, ya que el espasmo clínico de vaso pequeño (vasoespamo difuso) puede pasar desapercibido incluso por la angiografía, así como los fenómenos microembólicos<sup>58</sup>. Solamente el vasoespamo sintomático presagia un mal pronóstico; ya que la progresión del vasoespamo refractario es hacia el infarto en un 50% de los casos.

El infarto cerebral se produce aproximadamente en 25% de los pacientes con HSAa y su presencia se asocia con mal resultado funcional final<sup>59</sup>. La incidencia de infarto cerebral puede ser mayor si se utilizan técnicas más selectivas como la resonancia de difusión. En una población de pacientes con HSAa, el 39% de pacientes desarrollaron infartos cerebrales en la TC (89% de los cuales habían presentado vasoespamo)<sup>29</sup>. Los factores relacionados con el desarrollo de infarto son: a) la condición neurológica al ingreso, b) la cantidad de sangre subaracnoidea, c) el desarrollo de la HSAa en horario nocturno, d) el índice de masa corporal elevado, e) el desarrollo de isquemia cerebral tardía<sup>60</sup>, f) la hipertensión arterial (HTA)<sup>61</sup>, g) la edad, h) la fiebre en los primeros días de evolución, i) el vasoespamo<sup>59</sup>, y j) el tratamiento con terapia hipertensiva<sup>62</sup>; aunque la asociación en este último caso no es tan evidente; simplemente es probable que se aplique el tratamiento hipertensivo a pacientes con mayor riesgo de infarto.

En cuanto a otros métodos de monitorización y anti-

TABLA 5

**Interpretación del sonograma Doppler en el vasoespamo cerebral**

| Vm (cm/s <sup>-1</sup> ) en ACM | ACM /ACI (Índice Lindegaard) | Interpretación   |
|---------------------------------|------------------------------|------------------|
| < 120                           | < 3                          | Normal           |
| 120-200*                        | 3-6                          | Vasoespamo leve  |
| > 200                           | > 6                          | Vasoespamo grave |

\*La Vm en este rango son específicas para vasoespamo pero solamente tienen aproximadamente 60% de sensibilidad. Fuente: Handbook of Neurosurgery. Greenberg MS. 2006<sup>42</sup>. Vm: Velocidad media. ACM: Arteria cerebral media. ACI: Arteria carótida interna.

cipación del vasoespasmio, se han empleado la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>) con un valor umbral inferior a 15 mm Hg, o la diferencia arterio-yugular de lactato<sup>63</sup> >0,2 mMol•L<sup>-1</sup>. La PtiO<sub>2</sub> es mayor en los pacientes que sobreviven y éstos presentan menos episodios de hipoxia tisular cerebral<sup>64</sup>. Se ha creado un índice de autorregulación PPC/PtiO<sub>2</sub> y se ha observado que los pacientes con infartos presentaban valores de este índice superiores, aunque no se ha determinado un punto de corte que garantice la ausencia de infartos<sup>65</sup>.

El patrón de microdiálisis típico cuando no existe isquemia es de un aumento de glutamato inicial tras la inserción del catéter (probablemente por efecto irritativo local), que se estabiliza a la baja tras 4-6 horas. El resto de parámetros se estabilizan en 1-2 horas. Los valores pueden variar según si el catéter se inserta en la sustancia blanca (valores más bajos) o en la corteza y pueden ayudar a predecir el desarrollo de un déficit isquémico<sup>66</sup>, ya que se suele producir un descenso de glucosa y piruvato (marcadores de metabolismo cerebral aerobio) y un aumento del lactato (marcador de metabolismo anaerobio), glicerol y glutamato (marcadores de degradación celular)<sup>67</sup>. El glutamato es el parámetro de microdiálisis que mejor refleja el descenso del FSC, seguido del glicerol, mientras que la relación lactato/piruvato es sensible sólo tras periodos largos de isquemia<sup>68</sup>. Debemos considerar que la microdiálisis es un monitor local y que presenta un tiempo de demora de unos 20 minutos para las recogidas de muestras<sup>69</sup>, pero puede ser un marcador de vasoespasmio más específico que la neuroangiografía o el DTC<sup>70,71</sup>.

A nivel analítico, la elevación de al menos dos de los siguientes marcadores: el factor de vonWillebrand, la metaloproteasa 9, y el factor vascular de crecimiento endotelial, pueden predecir el desarrollo de vasoespasmio (valor predictivo positivo del 100%) y un valor bajo de al menos dos de los marcadores, presentan un valor predictivo negativo del 85%<sup>72</sup>.

Otro método de monitorización del VC es la electroencefalografía (EEG) que además permite detectar la presencia de episodios convulsivos subclínicos. La disminución del cociente de ondas  $\alpha/\delta$  de más del 10% tiene una sensibilidad del 100% en la detección del vasoespasmio sintomático. La EEG presenta limitaciones, como son la dificultad de interpretación de los datos, que suele requerir un neurofisiólogo experto en el tema y la interferencia de los fármacos empleados para la sedación<sup>58</sup>.

### *Prevención y tratamiento del vasoespasmio*

Es importante predecir y detectar la aparición de VC tras HSAA tan pronto como sea posible para maximizar los efectos de la terapia preventiva<sup>73</sup>. En la década

de los sesenta el vasoespasmio era la causa de éxitus en el 40% de las HSAA, pero esta cifra ha descendido a un 7% en la actualidad<sup>74,75</sup> debido a que su comienzo predecible tardío entre los días 5 y 15 post-HSAA, es un factor potencialmente modificable.

Son muchos los fármacos y técnicas terapéuticas ensayadas para la prevención del vasoespasmio, como los calcioantagonistas, la sedación moderada o la normovolemia (Tabla 6). El tratamiento consiste en reducir el daño neuronal isquémico mediante control de la PIC, reducción del consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO<sub>2</sub>) y mejora del FSC. Para optimizar el FSC se ha empleado la triple H, la angioplastia con balón y la papaverina intrarterial<sup>76,77</sup>. Como el origen del vasoespasmio es multifactorial, probablemente se requiera un tratamiento multimodal<sup>11,28,74</sup>.

### *Calcioantagonistas*

El nimodipino es una dihidropiridina que bloquea la entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo-L. Es un anticálcico con elevado perfil lipofílico y que cruza eficazmente la barrera hematoencefálica. Su efecto parece basarse en un mecanismo de protección cerebral más que en una acción sobre la vasculatura cerebral<sup>2</sup>; ya que no aumenta el calibre de los vasos<sup>78</sup>, ni reduce la incidencia de vasoespasmio angiográfico<sup>79</sup>. Algún estudio ha asociado el nimodipino a un aumento de la actividad antifibrinolítica<sup>80</sup>.

Se administra a 60 mg vía oral o por sonda nasogástrica cada 4 h, con una dosis máxima diaria de 360 mg y debe iniciarse desde el ingreso del paciente hasta los 21 días post-HSAA (Clase I, nivel de evidencia A). En algunos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis a la baja, como demuestra la reducción ocasional de la PtiO<sub>2</sub> tras la administración del nimodipino en pacientes de bajo peso y con cardiopatía previa. El mecanismo de esa reducción podría ser un descenso transitorio del FSC<sup>81</sup>. La infusión intravenosa (1 mg•h<sup>-1</sup> durante 6 h; 1,5 mg•h<sup>-1</sup> otras 6 horas y aumentar a 2 mg•h<sup>-1</sup>) no es más efectiva que la vía oral, pero se asocia más a hipotensión<sup>82</sup>; por lo que se recomienda restringir el empleo de la forma intravenosa a los pacientes que no pueden tomarlo por vía oral y es preferible que sea administrado por vía central por el riesgo de flebitis. Además debe mantenerse la presión arterial sistólica entre 130-150 mm Hg, teniendo prioridad el control de la presión arterial sobre la administración de nimodipino.

Otra dihidropiridina, el nicardipino intravenoso ha probado una reducción del vasoespasmio a dosis de 0,15 mg•k<sup>-1</sup>•h<sup>-1</sup>, e incluso a 0,075 mg•k<sup>-1</sup>•h<sup>-1</sup>; pero por el contrario se asoció a hipotensión prolongada, edema pulmonar y disfunción renal<sup>83</sup> y no parece que mejore el pronóstico de la HSAA.

TABLA 6  
**Clasificación terapéutica del vasoespasm cerebral<sup>11</sup>**

| Tipo de terapia  | Estrategia   | Agente/tratamiento   |
|--|--|--|
| Prevención del vasoespasm cerebral   | Extracción, irrigación y disolución del coágulo sanguíneo<br>Bloqueo de la respuesta inflamatoria<br>Inactivación de espasmógenos (calicreínas)<br>Bloqueo de espasmógenos<br>Bloqueo de la contracción del músculo liso vascular<br>Disrupción del mecanismo contráctil<br>Mantener homeostasis | Cirugía. Trombolisis. Drenaje LCR<br>Implante de Ibuprofeno<br>Cininas (BK y Lis-BK), IECAs<br>Clazosentan. Donantes ON. Estatinas. Cataclot.<br>Antagonistas del calcio.<br>Fasudil<br>Euvolemia. Normosodemia<br>Balón. <i>Stent</i> . |
| Reversión del vasoespasm cerebral  | Angioplastia mecánica endovascular<br>Angioplastia farmacológica<br>Relajante del músculo liso vascular<br>Vasodilatadores cerebrales<br>Mejora de factores hemodinámicos<br>Vasopresores<br>Mejora de factores reológicos   | Papaverina. Dihidropiridinas.<br>Antagonistas del Calcio<br>Magnesio. CGRP.<br>Pentoxifilina, Xantinas<br>Hipervolemia, Hipertensión<br>Hiperdinamia<br>Fenilefrina. Noradrenalina<br>Dextranos. Albúmina.<br>Anti-adhesión celular      |
| Neuroprotección y Rescate  | Hipotermia (Pasiva o Inducida)<br>Coma farmacológico<br>Antagonistas NMDA<br>Antioxidantes ( <i>scavengers</i> )<br>Simpatectomía cervical<br>Bypass extra-intracranial  | Manta hidrotérmica<br>Cánula intravascular<br>Barbitúrico. Propofol<br>Selfotel. Dpasone. Cerestat<br>Tirilazad. Nicaraven   |
| LCR: Líquido cefalorraquídeo. IECAs= Inhibidor del enzima conversor de la angiotensina. ON: óxido nítrico. NMDA: N-metil-D-aspartato. CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Fuente: modificada de Fandino J, et al. 2007 <sup>11</sup> . |  |  |

Aunque los calcioantagonistas disminuyen de forma significativa la tasa de isquemia secundaria a HSAa (de 40 a 27%) su utilización no reduce la elevada tasa de mortalidad asociada con la ruptura<sup>77</sup>.

### Terapia hemodinámica

El fundamento de la terapia triple H (hipertensión, hipervolemia y hemodilución) se basa en que la hipovolemia, la hemoconcentración y la hipotensión son deletéreas para la neuroisquemia, por la pérdida de autorregulación y/o el VC; que hacen al FSC dependiente de la presión arterial (Clase IIa, nivel de evidencia B). Una reducción en la viscosidad (hematocrito  $\approx 30\%$ ) o un ascenso en la presión arterial aumentaría el FSC y podría revertir la isquemia. La terapia suele iniciarse en pacientes con aumento de la velocimetría Doppler y/o cuando se inicia los déficit neurológicos. El objetivo es alcanzar una presión arterial sistólica de 120-150 mm Hg en aneurismas no clipados y 160-200 mm Hg en los clipados (o 20 mm Hg mayor que la preoperatoria) mediante la infusión de vasopresores (fenilefrina, noradrenalina); mantener una presión venosa central (PVC) en torno a 8-12 mm Hg o presión de oclusión capilar pulmonar (PCPW) de 15-18 mm Hg y un hematocrito de 0,30-0,35. La simple expansión con 1 litro de suero salino 0,9% puede mejorar el FSC en áreas de riesgo tras un VC<sup>84</sup>. La

administración de albúmina para conseguir la triple-H no ha aumentado la mortalidad, e incluso puede mejorar el pronóstico de los pacientes a 3 meses. La albúmina es una proteína de 67 kDa, responsable del 80% de la presión oncótica plasmática y además presenta efecto tamponador. Sirve como vehículo de metabolitos, es un factor del metabolismo lipídico y se le atribuye un papel neuroprotector.

Otros autores<sup>1</sup> refieren que es más eficaz el aumento del índice cardiaco ( $6 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ) que la hipertensión. También, puede emplearse en casos de fracaso terapéutico un balón intraaórtico de contrapulsación<sup>55</sup>.

Por el riesgo de resangrado, parece razonable no recomendar la terapia hipertensiva si el aneurisma no está excluido previamente; aunque un estudio sugiere que no hay datos de ruptura en una población de pacientes tratados con triple H, en los que se dejaban aneurismas sin sellar al tiempo que se cerraban otros que habían producido HSAa<sup>85</sup>. Una revisión sistemática que incluía estudios hasta 2001, observó que la triple H como tratamiento preventivo podría reducir el riesgo de vasoespasm sintomático, pero no los infartos tardíos. Sin embargo, los estudios son escasos y su validez limitada, por lo que son pocas las evidencias y no se puede recomendar el empleo rutinario de forma preventiva<sup>86,87</sup>. La eficacia de las medidas por separado no está definitivamente probada. El aumento de la presión por encima de 130 mm Hg con vasopresores

resultó en un incremento del FSC regional, sin embargo la hipervolemia y la hemodilución no lo modificaron de forma relevante<sup>88</sup>. La hemodilución y especialmente la hipervolemia<sup>76,89</sup> son pues las partes más discutibles de la terapia con triple H y pueden presentar efectos adversos, como: a) la sobrecarga de volumen (10-40%), b) insuficiencia cardíaca (5-20%), c) la isquemia miocárdica, d) arritmias (5%), e) anomalías electrolíticas, f) edema cerebral y pulmonar (8-20%), g) sangrado por hemodilución de factores de coagulación, h) complicaciones relacionadas con el catéter venoso central e incluso rotura de aneurisma e infarto hemorrágico. Debido también a las complicaciones potenciales de la triple H, puede realizarse una angiografía para confirmar los hallazgos del DTC, antes de iniciar el tratamiento. La presencia de un GCS  $\leq 11$  o de hidrocefalia al inicio de la terapia se ha asociado con mala respuesta y mal pronóstico<sup>20</sup>.

La práctica más habitual es la de evitar el balance hídrico negativo y realizar una reposición de volumen con cristaloides y/o coloides, induciendo hemodilución moderada y manteniendo la presión arterial media de 10-20 mm Hg superior al valor basal. Una hipertensión más marcada se reserva para los pacientes con síntomas de isquemia cerebral<sup>17</sup>.

### *Angioplastia con balón*

Indicada en pacientes con déficit neurológicos nuevos que no responden al tratamiento médico máximo (Clase IIa, nivel de evidencia B). Puede ser difícil acceder a ramas distales, por lo que su empleo se limita a los espasmos de troncos principales. La mejoría radiológica, que suele producir, en ocasiones no se acompaña de mejoría clínica<sup>90</sup>, aunque algún estudio muestra una tendencia a la reducción de los infartos con la realización de la angioplastia<sup>91</sup>. Las complicaciones de esta técnica incluyen la lesión de la pared arterial, disección, rotura y trombosis con el consecuente infarto cerebral o hemorragia. Si el infarto ya está presente en el área irrigada por la arteria espástica, la reperfusión puede resultar en edema o hemorragia<sup>55</sup>. Pese a que las complicaciones parecen reducirse cuando se realiza en pacientes bajo anestesia general, no parece justificable su empleo profiláctico<sup>92</sup>, aunque estudios iniciales así lo indicaban<sup>93,94</sup>. Un estudio recoge peor pronóstico pese a la realización de estas técnicas en los pacientes que desarrollan vasoespasmo y que ingresan con peor grado funcional o eran más ancianos<sup>95</sup>.

### *Infusión de vasodilatadores intrarteriales*

Cuando el VC es difuso o afecta a segmentos distales, la administración a nivel de la arteria carótida o

vertebral de papaverina, un relajante muscular no específico, puede ser efectivo, ya que mejora el FSC, dilatando el músculo liso de las arterias cerebrales, proximales, medias y distales; aunque como con la angioplastia, la mejoría radiológica no siempre se correlaciona con una mejora en la perfusión cerebral y el estado clínico<sup>96</sup>.

Se administra una dosis máxima de 300 mg por hemisferio. Su vida media es corta y por tanto transitoria, por lo que puede ser necesario repetir dosis. Se cree que actúa inhibiendo no selectivamente la actividad en las fosfodiesterasas del músculo liso, incrementando el AMPc y el GMPc intracelular<sup>97</sup>. También bloquea los canales de calcio en la membrana celular e inhibe la liberación de calcio desde el espacio intracelular<sup>96</sup>. Provoca complicaciones serias en el 2-5% de casos, ya que es neurotóxica y puede asociarse con trombocitopenia, precipitación en la administración (en concentraciones superiores al 0,3%), aumento de la PIC, depresión neurológica, especialmente del tronco cerebral, convulsiones, coma, ceguera, exacerbación paradójica del espasmo o incluso lesiones irreversibles. Algunos autores defienden el empleo de una dosis test baja<sup>98</sup>, aunque se ha observado neurotoxicidad con infusiones lentas (1,5 mg·min<sup>-1</sup>) y dosis bajas (21 mg). Se recomienda limitar la dosis administrada, monitorizar la PIC durante su empleo y estar dispuesto a tratar una posible elevación de la misma mediante hiperventilación moderada temporal, manitol o barbitúrico, así como evitar mezclas de papaverina con contrastes y heparina para evitar su precipitación.

Como alternativa a la papaverina, pueden emplearse calcioantagonistas intrarteriales. El verapamilo, se ha administrado con seguridad (mínimos o nulos efectos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca), a dosis bajas (3 mg), para prevenir o revertir el vasoespasmo. Como con el resto de calcioantagonistas, se cree que su efecto puede deberse a la mejora del flujo en los vasos distales que en los proximales. Algunos centros lo utilizan de rutina a dosis de 1-2 mg para prevenir el vasoespasmo relacionado con la posición de la punta del catéter al realizar una arteriografía. Los efectos son mayores con un rango de dosis elevado (6-8 mg por vaso), aunque los efectos adversos también podrían aumentar<sup>99</sup>. Su principal limitación es la breve duración del efecto. Un estudio reciente demuestra mejoría en el grado clínico en el 81% de pacientes, prolongados en el tiempo con dosis superiores a 20 mg, en incrementos de 5 en 5 mg (0,24  $\pm$  0,09 mg·min<sup>-1</sup>), sin efectos hemodinámicos relevantes<sup>100</sup>.

El nimodipino en dosis intrarteriales de 1-3 mg en 10-30 minutos (a una concentración del 25%, con velocidades de infusión de 2 ml·min<sup>-1</sup>) ha demostrado una mejoría angiográfica y clínica en el 43% y 76% de

casos respectivamente, con efectos hemodinámicos tolerables<sup>101</sup>.

El nicardipino dilata las arteriolas pequeñas de resistencia sin cambios significativos en el volumen intracraneal y la PIC<sup>102</sup>, aunque se han descrito algunos casos de hipertensión intracraneal rebelde que obligó a suspender el tratamiento<sup>83</sup>. Se puede emplear a una concentración de 0,1 mg•ml<sup>-1</sup> y una velocidad de 3 mg•ml<sup>-1</sup> durante 10 minutos (3 mg en 10 min). Si la inyección es bien tolerada puede aumentarse a 6 mg en 10 minutos (6 ml•min<sup>-1</sup>). Suelen producirse descensos de la presión arterial y aumentos ligeros de la frecuencia cardíaca, que para algunos autores pueden ser relevantes en pacientes en los que la perfusión cerebral es deficitaria<sup>102</sup>. Una publicación reciente ha comunicado unos resultados angiográficos positivos del 100% y clínicos (mejora del GCS) en el 91% de casos, empleando dosis repetidas y elevadas de nicardipino intrarterial (10-40 mg; velocidad de infusión de 0,5-1 ml•min<sup>-1</sup>). Los autores realizaban la infusión hasta obtener mejoría radiológica del espasmo y deteniendo la administración cuando la presión sistólica caía por debajo del 30% del valor basal y se reiniciaba si era necesario, cuando se recuperaba de nuevo al 20% del valor inicial<sup>103</sup>.

El nicardipino se ha empleado en implantes de liberación prolongada durante la cirugía, que actúan sobre la vía final común del VC, reduciendo los efectos adversos sistémicos y evitando la infusión prolongada del fármaco. El efecto se circunscribe a las áreas donde se coloca el dispositivo<sup>104</sup>, pero se ha demostrado una reducción de la incidencia de vasoespasmos, de lesiones isquémicas, e incluso de mortalidad a 1 año, en un estudio sobre 32 pacientes<sup>105</sup>. El inconveniente principal es que es sólo aplicable a pacientes quirúrgicos.

Otro agente vasodilatador empleado es la milrinona intrarterial, inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 3, que aumenta el AMPc intracelular. Aumenta el diámetro vascular y el FSC regional y puede ser efectivo desde dosis de 2 mg, aunque presenta dos inconvenientes principales, la corta duración de acción y los efectos hemodinámicos adversos<sup>97</sup>. Las dosis habituales son de 5-15 mg (concentración del 25% y velocidad de 1 ml•min<sup>-1</sup>). En otro estudio se utilizó dosis intrarterial de 8 mg en 30 minutos en la arteria principal, que se podía repetir hasta 24 mg, seguida de perfusión intravenosa de 0,5-1,5 µg•kg<sup>-1</sup>•min<sup>-1</sup> durante 14 días, que se suspendía en casos de taquicardia o hipotensión, que sólo se observaron en 2 pacientes. El calibre arterial aumentó un 53%, respondiendo mejor los casos de vasoespasmos severos. La recurrencia fue del 23% (5 pacientes, 2 de ellos respondieron a nuevas infusiones de milrinona) y la mortalidad fue del 9%<sup>106</sup>.

## Otras alternativas

**Estatinas:** Las estatinas son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, con una afinidad por el enzima aproximadamente 3 órdenes de magnitud mayor que la hidroximetilglutaril coenzima A, que se emplean habitualmente para la prevención de las enfermedades cardiovasculares y la aterosclerosis relacionada con la hipercolesterolemia. El tratamiento con estatinas parece presentar un efecto protector sobre el ictus cerebral, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión, lo que ha despertado el interés por este grupo de fármacos como neuroprotectores. Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar este papel protector. El efecto sobre el metabolismo lipídico (especialmente la reducción de las lipoproteínas LDL) se ha asociado a reducción del grosor de la pared vascular y reducción de la activación plaquetaria. Además del efecto reductor del colesterol, las estatinas poseen actividad pleiotrófica; provocan una regulación al alza de la actividad de la óxido-nítrico sintetasa endotelial, e inhiben la activación de la óxido nítrico sintetasa inducible en los astrocitos, cuyo efecto es neurotóxico. También aumentan la actividad del activador tisular del plasminógeno e inhiben el factor inhibidor del plasminógeno, reduciendo los estados de hipercoagulabilidad. Por último, presentan capacidad antioxidante y antiinflamatoria, además de mejorar la regeneración y la plasticidad neuronal.

Un ensayo en fase II sobre 80 pacientes con HSAa en el que se evaluaba la administración de 40 mg de pravastatina en los 3 primeros días de evolución, durante 14 días demostró reducción significativa de la incidencia del vasoespasmos, vasoespasmos graves, necesidad de tratamiento de rescate con triple H, eventos cerebrales isquémicos tardíos y mortalidad en el grupo tratado con estatinas<sup>107</sup>. En el seguimiento posterior a 6 meses se conseguía una mejor recuperación con estatinas ( $p=0,06$ ) y mejores resultados en los tests psicosociales<sup>108</sup>. Otro estudio sobre 39 pacientes demostró una reducción de la proteína S100β y del factor de von Villebrand, así como una reducción de la Vm en la ACM y menor incidencia de vasoespasmos, cuando se administraba 80 mg de simvastatina en las primeras 48 h de ingreso, durante 14 días, frente a placebo<sup>109</sup>. Un metanálisis reciente que incluía estos dos estudios y otro publicado en forma de resumen, concluye que las estatinas en la HSAa reducen la incidencia de vasoespasmos, con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6,1; así como la incidencia de déficit neurológico tardío relacionado con el vasoespasmos (NNT 5,0) e incluso la mortalidad (NNT 6,7)<sup>110</sup>. Los autores de este metanálisis, que ya ha sido duramente crítica-

do<sup>111,112</sup> por su metodología, recomiendan la administración de estatinas a todos los pacientes en los que no estén contraindicadas tras una HSAa, aunque se desconoce la duración ideal del tratamiento<sup>110</sup>. Sin embargo, el número de pacientes totales incluidos en los tres estudios que analiza el metanálisis es escaso (n=158); por lo que antes de generalizar su empleo para esta indicación en la práctica clínica, parece prudente esperar los resultados del ensayo clínico internacional con simvastatina que se está desarrollando en la actualidad [*The STASH trial (SimvaStatIn for Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage)*]<sup>113</sup>. Entretanto, una estrategia adecuada sería mantener el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes que ingresan con una HSAa y que ya tomaban crónicamente fármacos de esta familia<sup>114,115</sup>. Esta estrategia parece mejorar algunas variables neurológicas secundarias, como el desarrollo de vasoespasmos sintomáticos<sup>116</sup>, aunque por la escasez de datos y los pocos pacientes estudiados, no se ha probado reducción de la mortalidad.

Se han descrito numerosos efectos adversos de las estatinas, aunque en la actualidad, sólo la elevación de enzimas hepáticas y las miopatías parecen importantes. Estos efectos se producen especialmente en pacientes de edad avanzada, en aquellos que desarrollan fallo hepático o hipotiroidismo y en los que toman concomitantemente fibratos, ciclosporina, antifúngicos azólicos, macrólidos, verapamilo, diltiazem o amiodarona.

**Magnesio:** La hipomagnesemia ocurre en torno al 40% de pacientes con HSAa, especialmente en las primeras 12 horas<sup>117</sup> y se asocia con la presencia de más sangre en las cisternas y los ventrículos, mayor duración de la pérdida de consciencia inicial y peor estado neurológico al ingreso, así como a isquemia cerebral tardía e incluso al mal pronóstico neurológico.

El calcio y el magnesio tienen efectos contrarios en el músculo vascular, por lo que el magnesio puede actuar como calcioantagonista. Revierte la vasoconstricción inducida por la endotelina-1, que puede ser un factor de génesis de vasoespasmos e inhibe los canales de calcio voltaje dependientes. Además del potencial de vasodilatación, el magnesio inhibe la liberación de aminoácidos excitadores (glutamato) y bloquea el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) que puede contribuir a la isquemia cerebral tardía. El magnesio puede administrarse tras los primeros 2-4 días porque a diferencia del infarto isquémico, en el que se ha demostrado inefectivo para mejorar el pronóstico neurológico, en la HSAa el papel protector se ejercería contra el desarrollo de vasoespasmos tardíos<sup>118</sup>.

En uno de los primeros estudios se empleó una perfusión intravenosa tratando de mantener un nivel de

magnesio sérico de 4-5,5 mg•dL<sup>-1</sup>. No existieron diferencias en el VC, entre el grupo tratado con magnesio y el grupo control, pero el perfil de seguridad fue bueno y hubo una tendencia no significativa a la mejoría del pronóstico neurológico<sup>119</sup>.

En otro estudio piloto sobre 60 pacientes, se administraron aleatoriamente placebo o 20 mMol de sulfato de magnesio en 30 minutos, seguidos de una infusión de 80 mMol•dL<sup>-1</sup> durante 14 días tras la HSAa, aumentando los niveles plasmáticos al doble de lo habitual. Se observó una tendencia no significativa al mejor pronóstico funcional con el magnesio (66% frente a 54%) y un menor número de pacientes con vasoespasmos (11 frente a 17). El estudio demuestra la seguridad de la administración del magnesio y estima que se requieren cerca de 800 pacientes para probar los hallazgos de este estudio en un ensayo clínico a gran escala<sup>118</sup>. Otro estudio ha sugerido una eficacia similar del magnesio y del nimodipino intravenoso durante tratamientos de 7 días en relación al vasoespasmos clínico, radiológico o infarto cerebral por vasoespasmos<sup>120</sup>.

**Mesilato de tirilazad y agentes captadores de radicales libres:** El tirilazad es un 21-aminoesteroide no glucocorticoide que inhibe la peroxidación lipídica y actúa como agente captador de radicales libres, antioxidante y estabilizador de la membrana celular. Se ha evaluado como neuroprotector a dosis de 6 mg•kg<sup>-1</sup>. Su eficacia parece menor en mujeres y en pacientes que toman anticomiciales, ya que en esas poblaciones las concentraciones plasmáticas alcanzadas son menores<sup>55</sup>. Se ha ensayado en poblaciones femeninas a dosis mayores (15 mg•kg<sup>-1</sup>). El fármaco fue bien tolerado, pero sin una mejora en el pronóstico funcional final evaluado a 3 meses<sup>121</sup>. En otro estudio similar con las mismas dosis y la misma población diana, realizado en Norteamérica, se observó una diferencia significativa en la recuperación funcional favorable al placebo en los grados I-III de la WFNS y favorable al tirilazad en los grados pobres (IV-V), aunque esta diferencia no se puede explicar por las propiedades farmacológicas del agente. Podría deberse a que el grupo de pacientes con buen grado clínico desarrollan menos VC y el fármaco es en ese grupo menos efectivo<sup>122</sup>. En un metanálisis de los estudios realizados con el tirilazad se ha observado una tendencia a la reducción de la mortalidad con el fármaco, más pronunciada en pacientes con pobre grado neurológico<sup>55</sup>, pese a lo cual su uso no se ha extendido.

En un ensayo reciente, se ha probado la eficacia inicial de otro agente captador de radicales libres, el edaravone (30 mg•12 h<sup>-1</sup> durante 14 días). No redujo la incidencia de vasoespasmos, pero sí la isquemia cerebral tardía secundaria a vasoespasmos<sup>123</sup>.

**Clazosentan:** Es un antagonista de los receptores A de la endotelina, sustancia implicada en el VC. En estudios preliminares, empleado tras el clipaje aneurismático, en dosis de  $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  durante 12 horas y luego  $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  hasta el día 14, han demostrado reducción de la incidencia de vasoespasmos morfológico. El fármaco se tolera bien y parece seguro<sup>124</sup>.

Con esos antecedentes, el estudio CONSCIOUS-1<sup>125</sup> evaluó la eficacia del clazosentan en 413 pacientes, confirmando una reducción relativa de la incidencia de vasoespasmos del 65% con dosis elevadas ( $15 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ ), del 41% con  $5 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$  y del 34% con  $1 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ . Aunque la mejoría clínica fue discreta, no se redujo la mortalidad y aparecieron efectos adversos como hipotensión, derrame pleural y edema pulmonar (como consecuencia de la retención de líquidos), y anemia dilucional<sup>126</sup>.

**Hipotermia:** La hipotermia moderada de  $33\text{-}34^\circ\text{C}$ , bien sola o asociada a coma barbitúrico, se ha utilizado en pacientes con grave deterioro neurológico (grado 4-5 de Hunt y Hess) que presentan hipertensión intracraneal y/o VC refractarios a la terapia convencional. La recuperación funcional fue buena en el 48% de pacientes y la mortalidad aceptable [14% en el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI)]; sin embargo, la tasa de infecciones alcanzó al 100% de pacientes, especialmente las neumonías. La duración de la hipotermia más allá de 72 h se asoció a una disminución del aclaramiento de creatinina y a menores recuentos leucocitario y plaquetario; se cree que por supresión de la médula ósea y secuestro plaquetario en el bazo<sup>127</sup>.

La hipotermia puede ser efectiva en pacientes con vasoespasmos persistentes que no mejoran con tratamiento médico ni papaverina intrarterial; especialmente si no hay aumento de la PIC asociado, aunque el número de complicaciones es elevado<sup>63</sup>; especialmente las electrolíticas, las arritmias (no se recomienda el empleo de catéteres de arteria pulmonar en estos pacientes)<sup>127</sup> y tendencia al sangrado, por lo que sería recomendable trasfundir plaquetas si éstas se sitúan por debajo de  $100.000/\text{mm}^3$  en pacientes con HSAa.

**Bloqueo simpático cervical:** La vasculatura cerebral, especialmente los vasos piales, reciben inervación simpática noradrenérgica, procedente sobre todo del ganglio cervical superior, acompañando a la carótida interna y proyectándose al hemisferio ipsilateral. El bloqueo de la cadena simpática cervical ( $\text{C}_2\text{-C}_3$ ) con  $12\text{-}15 \text{ ml}$  de bupivacaína  $0,5\%$  +  $50 \mu\text{g}$  de clonidina puede producir mejoría angiográfica y clínica en los pacientes con vasoespasmos moderados pero no graves<sup>128</sup>. Las complicaciones de la técnica son la inyección intravenosa o intradural del anestésico, además del bloqueo transitorio del plexo braquial y nervio recurrente; así como cefalea y náuseas.

**Trombolisis intratecal:** El líquido cefalorraquídeo (LCR) contiene cantidades pequeñas de plasminógeno que pueden activarse por los agentes fibrinolíticos para disolver el coágulo<sup>129,130</sup>. Además, el LCR también contiene inhibidor del activador del plasminógeno que aumenta tras la HSA, alcanzando un pico entre el 6º y 8º día, por lo que la administración tardía de los fibrinolíticos podría ser menos eficaz, aunque este aspecto no ha sido probado<sup>129</sup>. La mayoría de estudios son no aleatorizados y se han recogido en un metanálisis. Se empleó urokinasa intratecal a dosis de  $1000\text{-}7000 \text{ UI}\cdot\text{h}^{-1}$  durante 4-15 días o rTPA  $2 \text{ mg}\cdot\text{día}^{-1}$  o un bolo simple de  $10 \text{ mg}$ . No se observaron diferencias entre los fármacos. La reducción del riesgo relativo fue del 14,4% para la isquemia tardía y del 4,5% para la mortalidad<sup>131</sup>.

Asimismo, se ha utilizado en combinación con la embolización precoz, la administración de 6000 UI de urokinasa intratecal (cisterna magna a través un catéter insertado desde  $\text{L}_3\text{-L}_4$  bajo visión fluoroscopia) en  $10 \text{ ml}$  de salino, a  $0,5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , con repetición de dosis a las 12 horas. Esta técnica se ha asociado con una reducción de la incidencia de vasoespasmos y de hidrocefalia, aunque no varió la severidad del vasoespasmos ni el pronóstico final<sup>132</sup>. El tratamiento no es adecuado para todos los pacientes, por el riesgo de sangrado e infección.

Finalmente se han empleado otras alternativas en la prevención y tratamiento del vasoespasmos. El drenaje lumbar de LCR puede reducir el riesgo de vasoespasmos, la necesidad de angioplastia y el infarto cerebral, al "limpiar" la sangre de la cisterna espinal, la más amplia; y promover la recirculación del LCR renovado y claro<sup>133</sup>.

El nitroprusiato intratecal, cuya utilización se basa en su papel como donador de ON y la influencia vasodilatadora del ON en el vasoespasmos. El tratamiento se puede realizar con  $1\text{-}2 \text{ ml}$  en dos dosis ( $4 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) cada 6 horas o bien retirando  $10 \text{ ml}$  de LCR y pasando  $40 \text{ mg}$  ( $5\text{-}10 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) en 5-10 minutos, o infusiones continuas de  $2 \text{ mg}\cdot\text{h}^{-1}$ . El inicio del efecto se produce en 45 minutos a 3 horas tras los bolos o de 24-36 h tras la infusión continua<sup>134,135</sup>. Puede mejorar la  $\text{PtiO}_2$  y los parámetros angiográficos, pero no revierte el vasoespasmos clínico y debe emplearse como tratamiento de última línea en el vasoespasmos refractario<sup>136</sup>. Los efectos adversos son rápidos y precoces y destacan la hipertensión arterial (38%), los vómitos (23%) y las arritmias (15%). La falta de efecto puede deberse al bloqueo de las cisternas por los coágulos o por la rápida inactivación que sufre el ON en presencia de restos de hemoglobina.

La eritropoyetina presenta un papel neuroprotector a nivel experimental. Puede proteger de la activación de los canales de calcio que produce el glutamato, actuar

como antioxidante, modular la angiogénesis y proteger las células endoteliales de la apoptosis e incluso puede aumentar la liberación de ON y es una terapia prometedora<sup>137</sup>. En un modelo animal de HSA, el levetiracetam ha demostrado un efecto neuroprotector y de reducción del vasoespasmismo tanto a dosis bajas (18 mg•kg) como altas (54 mg•kg)<sup>138</sup>.

## Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al manejo del vasoespasmismo post HSAa<sup>2</sup>

1.- El nimodipino oral está indicado para reducir el mal pronóstico relacionado con la HSAa (Clase I, nivel de evidencia A). El valor de otros antagonistas del calcio, tanto administrados por vía oral como endovenosa, no está demostrado.

2.- El tratamiento del vasoespasmismo comienza con el tratamiento inicial del aneurisma roto y, en muchos casos están indicados en mantener el volumen sanguíneo circulante normal y evitar la hipovolemia (Clase IIa, nivel de evidencia B).

3.- Un tratamiento razonable del vasoespasmismo sintomático es la expansión de volumen, la inducción de hipertensión y la hemodilución (Clase IIa, nivel de evidencia B).

4.- De forma alternativa, una angioplastia cerebral y un tratamiento vasodilatador intrarterial selectivo pueden estar indicados tras la triple H, a la vez o en su lugar, dependiendo de la situación clínica del paciente. (Clase IIb, nivel de evidencia B).

## 2. Hidrocefalia

La dinámica del LCR suele alterarse de forma temporal en los pacientes con HSAa y tiende a normalizarse en un plazo de 40-50 días<sup>139</sup>. Los pacientes que presentan sangre intraventricular o hemorragia perimesencefálica están más predispuestos a padecerla, así como los ancianos, los que presentan valores peores de la escala de la WFNS y de la gradación de Fisher de la TC (coágulos gruesos o sangre intraventricular). Aunque se ha sugerido mayor incidencia en los pacientes tratados de forma endovascular<sup>140</sup>, tal vez porque no se eliminan los coágulos como en la cirugía, no hay pruebas definitivas de esta afirmación<sup>141</sup>, salvo para aquéllos que se tratan de forma intravascular y presentan hemorragia intraventricular asociada importante<sup>142</sup>. Otros factores relacionados con la hidrocefalia son una historia previa de hipertensión arterial, las secuelas alcohólicas y los niveles de factores coagulantes reducidos<sup>143</sup>; así como los aneurismas de circulación posterior y el sexo femenino<sup>144</sup>.

La hidrocefalia aguda ocurre inmediatamente tras la

HSAa (primeras 72 h) en el 20-30% de pacientes y si no se trata puede ser catastrófica. Se necesita una TC para confirmar el diagnóstico. Si es más tardía puede confundirse e incluso coexistir con el vasoespasmismo<sup>145</sup>. Se produce por obstrucción de la circulación del LCR y se presenta típicamente como una reducción gradual del nivel de consciencia en pocas horas. La hidrocefalia aguda puede comprometer la PPC y ser un factor de riesgo para el desarrollo de infarto cerebral<sup>146</sup>. A largo plazo, las consecuencias de la hidrocefalia son alteraciones de la memoria, desórdenes psico-orgánicos y déficit cognitivo<sup>62,144</sup>.

La hidrocefalia crónica aparece de 2-6 semanas tras la HSAa, puede deteriorar al paciente y se produce por alteraciones de la absorción del LCR debido a las adhesiones subaracnoideas que se forman tras la hemorragia<sup>141</sup>. Su frecuencia es del 18-26%, aunque puede reducirse con la fenestración de la lámina terminalis durante el clipaje aneurismático<sup>142</sup>.

El drenaje ventricular externo temporal es el método usual de tratamiento de la hidrocefalia aguda, pero se acepta una actitud expectante de 24 horas en pacientes con ventrículos dilatados que están somnolientos y estables, porque el drenaje precoz tiene riesgo de resangrado aneurismático<sup>147</sup>, en torno al 3,28%; siendo sólo el 0,5% sintomáticos<sup>148</sup> y además se puede esperar la mejoría espontánea en casi la mitad de casos. El riesgo de resangrado aumenta cuando el drenaje es muy rápido por la descompresión<sup>148</sup>.

En caso de necesitarse heparinización tras la colocación del drenaje, por ejemplo para la embolización con *coils* del aneurisma, ésta parece ser segura transcurridas 24 horas si se respetan los márgenes del tiempo de tromboplastina activada (TPTa) entre 60-80 segundos<sup>149</sup>.

La ventriculitis es una complicación común, especialmente si el drenaje se mantiene más de tres días. Su incidencia se ha estimado entre el 0 y el 22% y parece reducirse cuando se emplean catéteres recubiertos de antibióticos<sup>29</sup>. Algunos centros recomiendan el tratamiento mientras dura el drenaje con cefazolina o vancomicina, y el seguimiento mediante cultivos cada 2-3 días y/o si hay signos de infección (fiebre o leucocitosis). Para minimizar el tiempo de colocación y evitar la colocación de un *shunt* permanente que ocurre hasta en un 15 a 30% de pacientes<sup>141,142</sup>, es conveniente realizar pruebas de oclusión periódicas<sup>150</sup>. Para la retirada del drenaje se suele intentar una elevación progresiva del nivel, observando los cambios en el nivel de consciencia del paciente. Tras el cierre del mismo, una TC en las 24 horas siguientes permite evaluar la modificación del tamaño del sistema ventricular<sup>151</sup>. Los factores de riesgo de dependencia del *shunt* son la hemorragia intraventricular, la hidrocefalia agu-

da y el vasoespasmio sintomático, siendo más frecuente tras la embolización que tras la cirugía<sup>152</sup>.

La hidrocefalia sintomática arreabsortiva puede requerir la colocación de una derivación ventrículo-peritoneal permanente, en cuyo caso, la proteinorraquia o el recuento de glóbulos rojos no parecen influir en la durabilidad de la derivación<sup>139</sup>.

### Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento de la hidrocefalia tras HSAA<sup>2</sup>

1.- Se recomienda un drenaje ventricular temporal o permanente en los pacientes sintomáticos con hidrocefalia crónica tras HSAA (Clase I, nivel de evidencia B).

2.- La ventriculostomía puede ser beneficiosa en pacientes con ventriculomegalia y nivel de consciencia disminuido tras HSAA aguda (Clase IIa, nivel de evidencia B).

### 3. Hematoma intracerebral

Lo habitual de la ruptura aneurismática es la inundación por sangre del espacio subaracnoideo, aunque su acumulación en fisuras o cisternas puede ocasionar pequeños coágulos e incluso a veces hematoma subdural. La hemorragia intraparenquimatosa es más típica de la encefalopatía hipertensiva (aguda y/o crónica) que de las anomalías vasculares.

El hematoma intracerebral (HIC) ocurre en el 20% de los pacientes con HSAA y puede observarse en aneurismas rotos que se encuentran adherentes a la superficie cerebral por fibrosis debido a la inflamación o microhemorragias previas. Es más frecuente en aneurismas distales del polígono de Willis, p. ej. arteria pericallosa, troncos secundarios de la ACM (hematoma silviano)<sup>153</sup>.

Aunque el efecto masa ( $> 30 \text{ cm}^3$ ) del HIC es común, la tendencia de la hemorragia a disecar el parénquima cerebral a menudo resulta en menos efecto masa que lo anticipado por la neuroimagen escanográfica (TC). Por otro lado el edema y la necrosis isquémica alrededor del HIC pueden ocasionar deterioro neurológico, pero más bien tardío que precoz. Se sugiere que el edema es más de origen excitotóxico que por el efecto masa del hematoma<sup>154</sup>.

La terapia médica se enfoca a evitar el resangrado del aneurisma y el tratamiento o profilaxis de la hipertensión intracraneal sin olvidar la presión transmural aneurismática. En el HIC del territorio de la ACM hay indicación para los anticomiciales por su mayor tendencia epileptógena. La corticoterapia (dexametasona), aunque controvertida en la HSAA, cuando se aso-

cia a HIC debe considerarse si en la neuroimagen se observa significativo edema peri-hemorrágico.

Si se opta por la evacuación quirúrgica debe recordarse que una lesión subyacente (p.ej aneurisma roto) puede estar obliterada por el HIC. Todavía persiste controversia respecto a la evacuación quirúrgica del hematoma, debido a que la cirugía puede disminuir la morbilidad por resangrado, edema o necrosis del efecto masa, pero raramente causa mejoría neurológica<sup>155,156</sup>. Por lo tanto la decisión de operar debe ser individualizada, considerando la edad del paciente, el cuadro neurológico, el tamaño y la localización del hematoma, sin olvido de respetar la voluntad de la familia<sup>42</sup>.

### 4. Convulsiones

Se producen en hasta un tercio de pacientes, aunque la incidencia real es probablemente más baja (6-18%) y parece haberse reducido en los últimos años<sup>157</sup>. Son más frecuentes en hombres y en grados de Fisher mayores<sup>158</sup>. Tienen a aumentar la estancia hospitalaria, empeorar el pronóstico neurológico y la calidad de vida de los pacientes<sup>159,160</sup>.

En la mayoría de los casos, las convulsiones son prehospitalarias y se producen antes de que un médico haya atendido al paciente. Sólo un 4-7% de pacientes presentan convulsiones tardías, y éstas suelen asociarse a resangrado, a la presencia de convulsiones precoces, y a la pérdida de consciencia en el episodio de sangrado inicial<sup>161</sup>. Las crisis tardías también se asocian a la presencia de derivación de LCR<sup>162</sup>.

La frecuencia de crisis no convulsivas puede ser de hasta el 20%. El *estatus* epiléptico no convulsivo es un proceso asociado a elevada mortalidad, que se produce en 8-13% de pacientes y que se asocia a los pacientes que ingresan en peor estado neurológico, mujeres y pacientes de edad avanzada. Suele aparecer entre los días 2-20 de evolución y se puede presentar como reducción del nivel de consciencia<sup>163</sup>. El diagnóstico en estos casos requiere un elevado nivel de sospecha, por lo que la incidencia puede ser mayor. Frecuentemente estos pacientes presentan cursos clínicos complejos, con infección, enfermedad cardíaca y necesidad de vasopresores.

No se ha probado el beneficio de la profilaxis farmacológica preventiva. El tratamiento que garantizaría la prevención de las convulsiones tardías debería ser largo, y para justificarlo, las reacciones adversas deberían ser menores que los beneficios, lo que no ocurre al menos con fenitoína<sup>158</sup>. La fenitoína administrada con el nimodipino puede reducir la biodisponibilidad del mismo, al inducir al citocromo P450 que metaboliza el nimodipino. Además se ha asociado el empleo indiscriminado de anticomiciales con la presencia de

deterioro cognitivo tardío y funcional, que puede prolongarse aún tras la retirada de los fármacos<sup>55,157</sup>, al dificultar la regeneración neuronal o el empleo de redes neuronales alternativas<sup>160</sup>. Además muchos anticomiciales aumentan el efecto de la inhibición del GABA (*gamma-amino butyric acid*) o bloquean el tono excitatorio del glutamato, que son causas conocidas de degeneración apoptótica en algunos estadios de desarrollo cerebral. Por último, los teóricos efectos neuroprotectores de los anticomiciales sólo se han observado *in vitro*, cuando el daño isquémico es de corta duración. Por todos estos motivos, algunos autores desaconsejan su empleo sistemático<sup>162</sup>, especialmente cuando se realiza tratamiento endovascular y de forma precoz<sup>164</sup>. Pese a ello, el empleo de anticomiciales en estos pacientes es muy extendido. Hasta el 65% de los pacientes con HSAa recibieron la prescripción de al menos un anticomicial, siendo la fenitoína el más empleado (52,8%), seguido del fenobarbital (18,7%) y sólo el 2,3% recibieron carbamazepina. Se empleó terapia asociada en el 8%<sup>157</sup>.

Se puede recomendar el tratamiento cuando las convulsiones, si no se tratan precozmente, puedan empeorar el pronóstico a largo plazo porque ocasionen daño cortical encefálico<sup>164</sup> y/o edema cerebral<sup>157</sup>. En aquellos pacientes con riesgo elevado de padecer crisis (lesión cortical extensa, hipertensión intracraneal, deterioro de la hemodinámica cerebral, coágulos gruesos en las cisternas, aneurisma en cerebral media, hematoma subdural, infarto cerebral o historia previa de hipertensión arterial severa), se mantiene el tratamiento, al menos, hasta después de excluir el aneurisma para reducir el riesgo de resangrado (1º día postoperatorio) o durante el periodo de aumento de las demandas metabólicas cerebrales (no más de 7 días). En esos casos debe comenzarse con un bolo adecuado para alcanzar pronto los niveles terapéuticos del fármaco.

Otra alternativa que puede mantener la eficacia y reducir las complicaciones de los anticomiciales es un tratamiento corto con fenitoína 1.000 mg en bolo seguido de 100 mg•8h<sup>-1</sup> durante tres días. Las reacciones de hipersensibilidad al fármaco se reducen así del 8,8% al 0,5%, sin aumento relevante de las convulsiones (1,9% con el tratamiento corto frente a 1,3% con el convencional)<sup>165</sup>.

El levetiracetam es un anticomicial de reciente introducción, cuyo mecanismo de acción definitivo se desconoce y que está disponible en vía intravenosa, lo que resulta ventajoso en estos pacientes<sup>166</sup>. Presenta una farmacocinética lineal, con escasa variabilidad intra e interindividual, no se metaboliza en el hígado y está desplazando a la fenitoína en la práctica clínica. En ausencia de ensayos clínicos con tamaños muestrales suficientemente amplios, existen evidencias, apoyadas por estudios

aleatorizados en pacientes neurocríticos (incluyendo la HSA), que indican un mejor perfil de recuperación neurológica y menores efectos adversos con levetiracetam que con fenitoína<sup>167</sup>. Un estudio publicado recientemente en pacientes con HSA considera razonable recurrir al levetiracetam para realizar el tratamiento profiláctico de las crisis comiciales en esta patología<sup>168</sup>. Su administración se realiza mediante un bolo de 2 g seguido de 1 g cada 12 horas por vía oral o intravenosa<sup>169</sup>.

## Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento de las convulsiones tras HSAa<sup>2</sup>

1.- En el periodo inmediato tras la hemorragia puede considerarse la administración profiláctica de anticomiciales (Clase IIb, nivel de evidencia B).

2.- No se recomienda el uso rutinario y prolongado de anticomiciales (Clase III, nivel de evidencia B), pero puede considerarse en pacientes con factores de riesgo como crisis comiciales previas, hematoma intraparenquimatoso, infarto o aneurisma de la arteria cerebral media (Clase IIb, Nivel de evidencia B).

## 5. Hipopituitarismo

La hipófisis se encuentra próxima al polígono de Willis y por tanto presenta riesgo de lesión por compresión tras una HSAa<sup>170</sup>. Una de las posibles causas de los trastornos conductuales a largo plazo de los pacientes con HSAa puede ser el déficit de hormona de crecimiento (HG), que también se asocia a osteoporosis, dislipemia, obesidad, falta de vigor, reducción de la tolerancia al ejercicio y de la relación social<sup>171</sup>. El déficit de hormonas adrenocorticotropa (ACTH) y tireotropa (TSH) puede presentarse con síntomas como la fatiga, debilidad, cefalea, alteraciones mentales o deterioro de la memoria. En un grupo de pacientes ingresados por HSAa, y que tuvieron una buena recuperación funcional se evaluó la función pituitaria tras el alta y se observaron alteraciones en el 55% de los casos, sobre todo en mujeres. No se encontraron alteraciones de las gonadotrofinas ni de las hormonas de la hipófisis posterior. Esta ausencia de alteraciones gonadotróficas y el porcentaje elevado de alteraciones corticotropas, podrían sugerir más una alteración hipotalámica que hipofisaria, aunque los mecanismos fisiopatológicos últimos no están aclarados<sup>172</sup>. La disfunción de la hipófisis posterior o neurohipófisis, que provoca diabetes insípida central, es poco frecuente.

El diagnóstico del proceso se basa en tests de estimulación, que en muchas ocasiones no pueden realizarse en el paciente durante la fase aguda de la HSAa. Sin embargo, pueden determinarse el nivel de cortisol basal cada mañana. Niveles menores a  $7,2 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  ( $200 \text{ nMol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) pueden sugerir insuficiencia suprarrenal y ser candidatos a tratamiento sustitutivo. Valores entre  $7,2\text{-}18 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$  ( $200\text{-}500 \text{ nMol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) en presencia de datos de insuficiencia suprarrenal como hiponatremia, hipoglucemia, hipotensión o recuperación lenta, pueden ser inadecuados y también puede considerarse tratamiento corticoide<sup>173</sup>. Debido a las serias consecuencias potenciales de la disfunción pituitaria, debe instaurarse tratamiento cuando haya evidencia clínica y bioquímica convincente del déficit<sup>151</sup>. Los pacientes con datos de insuficiencia suprarrenal se han relacionado con un aumento de la estancia en UCI y en el hospital o los días de ventilación mecánica. Esos pacientes serían candidatos a tratamiento sustitutivo<sup>174</sup>.

## 6. Edema cerebral global

Se sitúa al ingreso en torno al 8% de pacientes, siendo focal en otro 7%. De forma tardía aparece en otro 12%. Un grado Hunt y Hess elevado y la pérdida de conocimiento al ingreso predicen su aparición en el momento del ingreso hospitalario. Para el edema tardío, los factores de riesgo son un aneurisma superior de 10 mm de diámetro, la pérdida de conocimiento al ingreso y el uso de vasopresores. El edema se asocia a su vez a mortalidad o mal pronóstico neurológico.

El origen del edema precoz puede ser una lesión microvascular por la hipertensión. Sin embargo, el edema tardío se atribuye a: a) progresión de las anomalías relacionadas con los cambios hemodinámicos producidos tras la hemorragia inicial, b) espasmo microvascular difuso, anomalías de la autorregulación en presencia de hipertensión, c) inflamación cerebral y d) efecto de los productos sanguíneos extravasados. Los vasopresores y la hipoosmolaridad podrían también jugar un papel patogénico<sup>175</sup>.

## 7. Daño isquémico neurológico no relacionado con la rotura del aneurisma ni vasoespasmo

Suelen ser fenómenos distales, benignos y no recurrentes, producidos probablemente por embolización desde el saco aneurismático, y asociados a aneurismas de la ACM y arteria carótida interna. En caso de que estos aneurismas no se pudiesen operar, que sería el tratamiento de primera elección, estos casos clínicos podrían constituir un campo para el tratamiento con aspirina<sup>176</sup>.

## 8. Complicaciones a largo plazo

Muchos de los pacientes que sobreviven a la HSAa presentan problemas crónicos discapacitantes. Más del 50% de los supervivientes refieren déficit con la memoria, el humor o las funciones neuropsicológicas<sup>177</sup>. Estas disfunciones ocasionan un deterioro del rol social incluso en ausencia de discapacidad física aparente. Una evaluación neuropsicológica precoz es requerida para iniciar la terapia específica<sup>178-180</sup>.

## Conclusiones

Las complicaciones neurológicas secundarias a la HSAa son devastadoras y representan elevada morbimortalidad en los pacientes que sobreviven a la hemorragia inicial. De entre ellas, el vasoespasmo (reversible) es el más frecuente pero puede ser letal si es refractario a la terapia. El DTC permite sospechar la aparición del vasoespasmo cerebral, diagnosticarlo y evaluar la respuesta terapéutica.

Los nuevos enfoques teóricos sobre la HSAa enfatizan una optimización terapéutica en la fase inicial (< 72 horas) de la HSAa, ya que la cascada de factores que provoca son los responsables de la lesión cerebral reversible y/o irreversible (apoptosis, oncosis o necrosis).

La prevención, detección precoz y tratamiento de las complicaciones neurológicas es primordial para mejorar el pronóstico de la HSAa, acortar la estancia hospitalaria y disminuir el consumo de recursos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diringer MN. Subarachnoid hemorrhage: a multiple-organ system disease. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1884-5.
2. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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.
3. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(2):255-61.
4. Clarke E. Apoplexy in the Hippocratic writings. *Bull Hist Med.* 1963;37:301-314.
5. Robertson EG. Cerebral lesions due to intracranial aneurysms. *Brain.* 1949;72(Pt. 2):150-85.
6. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg.* 1951;8(6):660-7.
7. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm—the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977;1(3):245-8.
8. Allcock JM, Drake CG. Ruptured intracranial aneurysms: The role of arterial spasm. *J Neurosurg.* 1965;22:21-29.
9. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978;48(2):173-8.
10. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Dop-

- pler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.
11. Fandino J, Fathi AR, Graupner T, Jacob S, Landolt H. Perspectives in the treatment of subarachnoid-hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurocirugia (Astur).* 2007;18(1):16-27.
  12. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16(4):562-72.
  13. Keyrouz SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2007;11(4):220.
  14. Soehle M, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg.* 2004;98(4):1133-9.
  15. Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2000;46(3):517-30.
  16. Charpentier C, Audibert G, Guillemain F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, et al. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1999;30(7):1402-8.
  17. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery.* 2001;48(2):249-61.
  18. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.
  19. Chang HS, Hongo K, Nakagawa H. Adverse effects of limited hypotensive anesthesia on the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;92(6):971-5.
  20. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Yahia AM, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Early predictors of outcome in patients receiving hypervolemic and hypertensive therapy for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2000;28(3):824-9.
  21. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van GJ. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1999;30(11):2268-71.
  22. Findlay JM. Cerebral vasospasm. En: Winn RH, Youmans JR, editores. *Youmans Neurological Surgery.* 5 edición. USA: Saunders; 2004. p. 1839-1867.
  23. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;7227-46.
  24. Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM, Yabuno N, Cruse JM. Arterial wall changes in early human vasospasm. *Neurosurgery.* 1985;16(2):171-6.
  25. Gules I, Satoh M, Clower BR, Nanda A, Zhang JH. Comparison of three rat models of cerebral vasospasm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2551-H2559.
  26. Zubkov AY, Tibbs RE, Clower B, Ogihara K, Aoki K, Zhang JH. Morphological changes of cerebral arteries in a canine double hemorrhage model. *Neurosci Lett.* 2002;326(2):137-41.
  27. Zhou C, Yamaguchi M, Kusaka G, Schonholz C, Nanda A, Zhang JH. Caspase inhibitors prevent endothelial apoptosis and cerebral vasospasm in dog model of experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(4):419-31.
  28. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery.* 2005;56(4):633-54.
  29. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, Wijdicks EF. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2005;36(5):992-7.
  30. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van GJ. Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;54(4):872-8.
  31. Bhardwaj A. SAH-induced cerebral vasospasm: unraveling molecular mechanisms of a complex disease. *Stroke.* 2003;34(2):427-33.
  32. Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2000;31(4):901-6.
  33. Stein SC, Browne KD, Chen XH, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery.* 2006;59(4):781-7.
  34. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(11):1341-53.
  35. Millikan CH. Cerebral vasospasm and ruptured intracranial aneurysm. *Arch Neurol.* 1975;32(7):433-49.
  36. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-8.
  37. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(8):916-25.
  38. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006;28(4):399-414.
  39. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JJ, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke.* 2004;35(11):2506-11.
  40. Dreier JP, Ebert N, Priller J, Megow D, Lindauer U, Klee R, et al. Products of hemolysis in the subarachnoid space inducing spreading ischemia in the cortex and focal necrosis in rats: a model for delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg.* 2000;93(4):658-66.
  41. Birse SH, TOM MI. Incidence of cerebral infarction associated with ruptured intracranial aneurysms. A study of 8 unoperated cases of anterior cerebral aneurysm. *Neurology.* 1960;10:101-6.
  42. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery.* 6 edición. New York: Thieme; 2006.
  43. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):259-70.
  44. White H, Venkatesh B. Applications of transcranial Doppler in the ICU: a review. *Intensive Care Med.* 2006;32(7):981-94.
  45. Cantando JM, Siddiqi J. Disease-specific phenomena. En: Siddiqi J, editor. *Neurosurgical intensive care.* New York: Thieme Medical; 2008. p. 377-385.
  46. Guerrero LF, de la Linde Valverde CM, Pino Sanchez FI. General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Med Intensiva.* 2008;32(7):342-53.
  47. Darwish RS, Ahn E, Amiridze NS. Role of transcranial Doppler in optimizing treatment of cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *J Intensive Care Med.* 2008;23(4):263-7.
  48. Keats TE, Sistrom C. *Atlas of radiologic measurement (versión en castellano).* 7 edición. Madrid: 2002.
  49. Saqqur M, Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med.* 2007;35(5 Suppl):S216-S223.
  50. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke.* 2001;32(10):2292-8.
  51. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2001;94(5):740-9.
  52. Lindegaard KF. The role of transcranial Doppler in the management of patients with subarachnoid haemorrhage—a review. *Acta Neurochir Suppl.* 1999; 7259-71.
  53. Lam JM, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Predicting delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a transient hyperemic response test of cerebral autoregulation. *Neurosurgery.* 2000;47(4):819-25.
  54. Frontera JA, Rundek T, Schmidt JM, Claassen J, Parra A, Wartenberg KE, et al. Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurology.* 2006;66(5):727-9.
  55. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2006;34(2):511-24.
  56. Minhas PS, Menon DK, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Clark JC, et al. Positron emission tomographic cerebral perfusion disturbances and transcranial Doppler findings among patients with neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52(5):1017-22.
  57. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35(8):1862-6.

58. Piednoir P, Geeraerts T, Leblanc PE, Tazarourte K, Duranteau J, Vigue B. Early diagnostic for vasospasm after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(11):965-72.
59. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;60(4):658-67.
60. Juvela S, Siironen J, Varis J, Poussa K, Porras M. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;102(2):194-201.
61. Juvela S, Siironen J, Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;102(6):998-1003.
62. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(8):2315-21.
63. Seule MA, Muroi C, Mink S, Yonekawa Y, Keller E. Therapeutic hypothermia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, refractory intracranial hypertension, or cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2009;64(1):86-92.
64. Ramakrishna R, Stiefel M, Udoetuk J, Spiotta A, Levine JM, Kofke WA, et al. Brain oxygen tension and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;109(6):1075-82.
65. Jaeger M, Schuhmann MU, Soehle M, Nagel C, Meixensberger J. Continuous monitoring of cerebrovascular autoregulation after subarachnoid hemorrhage by brain tissue oxygen pressure reactivity and its relation to delayed cerebral infarction. *Stroke.* 2007;38(3):981-6.
66. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke.* 2004;35(3):638-43.
67. Sarrafzadeh AS, Sakowitz OW, Kiening KL, Benndorf G, Lanksch WR, Unterberg AW. Bedside microdialysis: a tool to monitor cerebral metabolism in subarachnoid hemorrhage patients? *Crit Care Med.* 2002;30(5):1062-70.
68. Anderson CS, Feigin V, Bennett D, Lin RB, Hankey G, Jamrozik K. Active and passive smoking and the risk of subarachnoid hemorrhage: an international population-based case-control study. *Stroke.* 2004;35(3):633-7.
69. Schulz MK, Wang LP, Tange M, Bjerre P. Cerebral microdialysis monitoring: determination of normal and ischemic cerebral metabolisms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;93(5):808-14.
70. Unterberg AW, Sakowitz OW, Sarrafzadeh AS, Benndorf G, Lanksch WR. Role of bedside microdialysis in the diagnosis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2001;94(5):740-9.
71. Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, Bjerre P. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(1):8-15.
72. McGirt MJ, Lynch JR, Blessing R, Warner DS, Friedman AH, Laskowitz DT. Serum von Willebrand factor, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor levels predict the onset of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002;51(5):1128-34.
73. Zemke D, Farooq MU, Mohammed YA, Majid A. Delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage: result of vasospasm alone or a broader vasculopathy? *Vasc Med.* 2007;12(3):243-9.
74. Roda JM, Conesa G, Díez Lobato R, García Allut A, Gómez López PA, González Darder JM, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Introducción a algunos de los aspectos más importantes de esta enfermedad. Recommendations for the management of primary subarachnoid hemorrhage. Work Group of Vascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery. *Neurocirugía (Astur).* 2000;11(3):156-68.
75. Hijdra A, Braakman R, van GJ, Vermeulen M, van CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke.* 1987;18(6):1061-7.
76. Weyer GW, Nolan CP, Macdonald RL. Evidence-based cerebral vasospasm management. *Neurosurg Focus.* 2006;21(3):E8.
77. Mocco J, Zacharia BE, Komotar RJ, Connolly ES, Jr. A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus.* 2006;21(3):E9.
78. Stiefel MF, Heuer GG, Abrahams JM, Bloom S, Smith MJ, Maloney-Wilensky E, et al. The effect of nimodipine on cerebral oxygenation in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(4):594-9.
79. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(5):400-7.
80. Roos YB, Levi M, Carroll TA, Beenen LF, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001;32(8):1860-2.
81. Stiefel MF, Heuer GG, Smith MJ, Bloom S, Maloney-Wilensky E, Gracias VH, et al. Cerebral oxygenation following decompressive hemicraniectomy for the treatment of refractory intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 2004;101(2):241-7.
82. Kronvall E, Undren P, Romner B, Saveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg.* 2009;110(1):58-63.
83. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, Rabinov JD, Ogilvy CS, Carter BS, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):819-26.
84. Jost SC, Diringer MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, et al. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;103(1):25-30.
85. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS. Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1207-11.
86. Hunt MA, Bhardwaj A. Caveats for triple-H therapy in the management of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1985-6.
87. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;98(5):978-84.
88. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(8):1844-51.
89. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2000;31(2):383-91.
90. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Baskaya MK, Nanda A, et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;92(2):284-90.
91. Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ, Kunze E, Roosen K, Solymosi L, et al. The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008;62(3):610-7.
92. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke.* 1999;30(2):317-20.
93. Muizelaar JP, Zwienezberg M, Rudisill NA, Hecht ST. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *J Neurosurg.* 1999;91(1):51-8.
94. Zwienezberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke.* 2008;39(6):1759-65.
95. Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, Pichelmann MA, McClelland RL, Manno EM, et al. Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(10):1778-82.
96. Liu JK, Tenner MS, Gottfried ON, Stevens EA, Rosenow JM, Madan N, et al. Efficacy of multiple intraarterial papaverine infusions for improvement in cerebral circulation time in patients with recurrent cerebral vasospasm. *J Neurosurg.* 2004;100(3):414-21.
97. Abdennour L, Lejean L, Bonneville F, Boch AL, Puybasset L. Endo-

- vascular treatment of vasospasm following subarachnoid aneurysmal haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007;26(11):985-9.
98. Tsurushima H, Hyodo A, Yoshii Y. Papaverine and vasospasm. *J Neurosurg.* 2000;92(3):509-11.
  99. Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL, Berman MF, Lin E, Aagaard BD, et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23(8):1284-90.
  100. Keuskamp J, Murali R, Chao KH. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;108(3):458-63.
  101. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenour L, Longo M, Chiras J, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(6):1067-76.
  102. Avitsian R, Fiorella D, Soliman MM, Mascha E. Anesthetic considerations of selective intra-arterial nicardipine injection for intracranial vasospasm: a case series. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(2):125-129.
  103. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(5):844-8.
  104. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, Okada Y, Hori T. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke.* 2002;33(4):1011-5.
  105. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Munch E, Thome C, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke.* 2007;38(2):330-6.
  106. Fraticelli AT, Chollet BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D, Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008;39(3):893-8.
  107. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke.* 2005;36(8):1627-32.
  108. Tseng MY, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(5):1545-50.
  109. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke.* 2005;36(9):2024-6.
  110. Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.* 2008;39(9):2622-2626.
  111. Cook AM, Hessel EA. Meta-analysis of statins for aneurysmal subarachnoid hemorrhage falls short. *Stroke.* 2009;40(3):e79.
  112. Kramer AH. Statins in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-not (yet) a standard of care. *Stroke.* 2009; 40(3):e80-e81.
  113. Kirkpatrick, P. and Turner, C. The STASH trial. Actualizado: 2006. Stashtrial.com <http://www.stashtrial.com/home.html>
  114. Parra A, Kreiter KT, Williams S, Sciacca R, Mack WJ, Naidech AM, et al. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery.* 2005;56(3):476-84.
  115. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ. SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2005;64(6):1008-13.
  116. McGirt MJ, Blessing R, Alexander MJ, Nimjee SM, Woodworth GF, Friedman AH, et al. Risk of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage reduced by statin therapy: A multivariate analysis of an institutional experience. *J Neurosurg.* 2006;105(5):671-4.
  117. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003;52(2):276-81.
  118. Wong GK, Chan MT, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18(2):142-8.
  119. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, Zimmerman C, Mlynarek M, Nichols V, et al. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002;96(3):510-4.
  120. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery.* 2006;58(6):1054-65.
  121. 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(6):1018-24.
  122. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, Pasqualin A, Brandt L, Schmiedek P, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg.* 1999;90(6):1011-7.
  123. Munakata A, Ohkuma H, Nakano T, Shimamura N, Asano K, Narai M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009;64(3):423-8.
  124. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg.* 2005;103(1):9-17.
  125. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer 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):3015-21.
  126. Tavernier B, Decamps F, Vega E, Poidevin P, Verdin M, Riegel B. Systemic treatments of the vasospasm. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2007; 26(11):980-4.
  127. Gasser S, Khan N, Yonekawa Y, Imhof HG, Keller E. Long-term hypothermia in patients with severe brain edema after poor-grade subarachnoid hemorrhage: feasibility and intensive care complications. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003;15(3):240-8.
  128. Treggiari MM, Romand JA, Martin JB, Reverdin A, Rufenacht DA, de TN. Cervical sympathetic block to reverse delayed ischemic neurological deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(4):961-7.
  129. Varelas PN, Rickert KL, Cusick J, Hacein-Bey L, Sinson G, Torbey M, et al. Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery.* 2005;56(2):205-13.
  130. Naff NJ, Hanley DF, Keyl PM, Tuhim S, Kraut M, Bederson J, et al. Intraventricular thrombolysis speeds blood clot resolution: results of a pilot, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurosurgery.* 2004;54(3):577-83.
  131. Min-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery.* 2004;54(2):326-34.
  132. Hamada J, Kai Y, Morioka M, Yano S, Mizuno T, Hirano T, et al. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke.* 2003;34(11):2549-54.
  133. Klimo P, Jr., Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(2):215-24.
  134. Thomas JE, McGinnis G. Safety of intraventricular sodium nitroprusside and thiosulfate for the treatment of cerebral vasospasm in the intensive care unit setting. *Stroke.* 2002;33(2):486-92.
  135. Raabe A, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Reversal of tissue hypoxia by a single intraventricular dose of sodium nitroprusside in a patient with severe medically refractory cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72(1):123-4.
  136. Raabe A, Zimmermann M, Setzer M, Vatter H, Berkefeld J, Seifert V. Effect of intraventricular sodium nitroprusside on cerebral hemodyna-

- mics and oxygenation in poor-grade aneurysm patients with severe, medically refractory vasospasm. *Neurosurgery*. 2002;50(5):1006-13.
137. Grasso G, Passalacqua M, Sfacteria A, Conti A, Morabito A, Mazzullo G, et al. Does administration of recombinant human erythropoietin attenuate the increase of S-100 protein observed in cerebrospinal fluid after experimental subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg*. 2002;96(3):565-70.
  138. Wang H, Gao J, Lassiter TF, McDonagh DL, Sheng H, Warner DS, et al. Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(1):71-8.
  139. Rammos S, Klopfenstein J, Augspurger L, Wang H, Wagenbach A, Poston J, et al. Conversion of external ventricular drains to ventriculoperitoneal shunts after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: effects of site and protein/red blood cell counts on shunt infection and malfunction. *J Neurosurg*. 2008;109(6):1001-4.
  140. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG, Nichols DA, McIver JL, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg*. 2003;98(2):319-25.
  141. Sethi H, Moore A, Dervin J, Clifton A, MacSweeney JE. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg*. 2000;92(6):991-4.
  142. Dehdashti AR, Rilliet B, Rufenacht DA, de TN. Shunt-dependent hydrocephalus after rupture of intracranial aneurysms: a prospective study of the influence of treatment modality. *J Neurosurg*. 2004;101(3):402-7.
  143. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;45(5):1120-7.
  144. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(4):763-9.
  145. Bleck TP, Chang CW. Ten things we hate about subarachnoid hemorrhage (or, the taming of the aneurysm). *Crit Care Med*. 2006;34(2):571-4.
  146. Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007;38(9):2496-9.
  147. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van GJ, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(1):96-9.
  148. Ross IB, Dhillon GS. Ventriculostomy-related cerebral hemorrhages after endovascular aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(8):1528-31.
  149. Hoh BL, Nogueira RG, Ledezma CJ, Pryor JC, Ogilvy CS. Safety of heparinization for cerebral aneurysm coiling soon after external ventriculostomy drain placement. *Neurosurgery*. 2005;57(5):845-9.
  150. Sandberg DI, Heros RC. Influence of protein, red blood cell count, and surgical site on shunt performance following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(6):998-9.
  151. Wijdicks EF, Kallmes DF, Manno EM, Fulgham JR, Piepgras DG. Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(4):550-9.
  152. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007;61(5):924-33.
  153. Persson L, Enblad P. Neurointensive care of aneurysmal SAH. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;7273-80.
  154. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(2):94-100.
  155. Hankey GJ, Hon C. Surgery for primary intracerebral hemorrhage: is it safe and effective? A systematic review of case series and randomized trials. *Stroke*. 1997;28(11):2126-32.
  156. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet*. 2005;365(9457):387-97.
  157. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Gol- denberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*. 2007;107(2):253-60.
  158. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(2):258-65.
  159. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(9):1315-20.
  160. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2003;60(2):208-14.
  161. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;99(6):978-85.
  162. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery*. 2003;52(3):545-52.
  163. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Nakaji P, et al. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;106(5):805-11.
  164. Heros RC. Antiepileptic drugs and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(2):251-2.
  165. Chumanvej S, Dunn IF, Kim DH. Three-day phenytoin prophylaxis is adequate after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60(1):99-102.
  166. Zubkov AY, Wijdicks EF. Antiepileptic drugs in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Rev Neurol Dis*. 2008;5(4):178-81.
  167. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care*. 2010;12(2):165-72.
  168. Shah D, Husain AM. Utility of levetiracetam in patients with subarachnoid hemorrhage. *Seizure*. 2009;18(10):676-9.
  169. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, Claassen J, Wartenberg KE, Lee K, et al. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64(3):397-410.
  170. Vernet M, Rapenne T, Beaurain J, Verges B, Combes JC, Freysz M. Hypopituitarism after surgical clipping of a ruptured cerebral aneurysm. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2220-2.
  171. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg*. 2000;93(5):743-52.
  172. Kreitschmann-Andermahr I, Hoff C, Saller B, Niggemeier S, Pruemper S, Hutter BO, et al. Prevalence of pituitary deficiency in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4986-92.
  173. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamic-pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(12):1429-38.
  174. Weant KA, Sasaki-Adams D, Dziedzic K, Ewend M. Acute relative adrenal insufficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;63(4):645-9.
  175. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33(5):1225-32.
  176. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, et al. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery*. 2000;46(2):282-9.
  177. Hutter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72157-174.
  178. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology*. 2000;55(5):658-62.
  179. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2002;59(11):1750-8.
  180. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354(4):387-96.

# Complicaciones sistémicas de la hemorragia subaracnoidea por rotura espontánea de aneurisma intracraneal

P. Rama-Maceiras<sup>1,\*</sup>, N. Fàbregas Julià<sup>2,\*\*</sup>, I. Ingelmo Ingelmo<sup>3,\*</sup>, J. Hernández-Palazón<sup>4,\*\*\*</sup> y Grupo *Ad Hoc* de la Sección de Neurociencia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. <sup>2</sup>Profesor Asociado de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínic Barcelona. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

## Resumen

Las complicaciones sistémicas secundarias a hemorragia subaracnoidea aneurismática son muy frecuentes (40%) y provocan una mortalidad atribuible (23%) comparable a la hemorragia inicial, resangrado o vasoespasmo. Las complicaciones médicas no neurológicas, aunque son potencialmente evitables, cuando surgen empeoran el pronóstico, aumentan la estancia hospitalaria y generan costes añadidos. La prevención, detección precoz y el tratamiento adecuado de las complicaciones sistémicas es fundamental en el manejo apropiado e individual del paciente. No debe olvidarse que el tratamiento ha de ser tanto de los síntomas mayores como de los menores (cefalea, emesis, vértigo, ruido ambiental) con el objetivo de mejorar la calidad asistencial percibida por el paciente para alcanzar la excelencia en los cuidados.

### Palabras clave:

Neuroanestesiología. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Edema pulmonar neurogénico. Miocardiopatía neurogénica. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Síndrome pierde sal cerebral.

## Introducción

Casi un 80% de pacientes con hemorragia subaracnoidea por rotura espontánea de aneurisma intracraneal (HSAa) sufren alguna complicación médica durante la fase activa de la enfermedad, y esa complicación es severa en el 40% de casos<sup>1</sup>, lo que empeora el pronós-

Systemic complications of subarachnoid hemorrhage from spontaneous rupture of a cerebral aneurysm

## Summary

Systemic complications secondary to subarachnoid hemorrhage from an aneurysm are common (40%) and the mortality attributable to them (23%) is comparable to mortality from the primary lesion, rebleeding, or vasospasm. Although nonneurologic medical complications are avoidable, they worsen the prognosis, lengthen the hospital stay, and generate additional costs. The prevention, early detection, and appropriate treatment of systemic complications will be essential for managing the individual patient's case. Treatment should cover major symptoms (headache, nausea, and dizziness) and ambient noise should be reduced, all with the aim of achieving excellence and improving the patient's perception of quality of care.

### Key words:

Neuroanesthesiology. Hemorrhage due to subarachnoid aneurysm. Neurogenic pulmonary edema. Neurogenic cardiomyopathy. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Cerebral salt-wasting syndrome.

tico<sup>2</sup>. La fiebre, la anemia y la hiperglucemia parece que tienen mayor influencia sobre el pronóstico de la HSAa<sup>3</sup> y generan en conjunto una mortalidad atribuible del 23%, comparable a la hemorragia inicial, el resangrado o el vasoespasmo. En esta revisión se revisarán algunas de las principales complicaciones sistémicas de la HSAa (Tabla 1).

## Disfunción cardíaca neurogénica

Las alteraciones cardiológicas secundarias a la HSAa se presentan de diversas formas y son muy comunes en las primeras 48 horas tras la rotura del aneurisma. Alteraciones en el electrocardiograma (ECG) ocurren en el 50-100% de los casos<sup>4</sup> (p. ej. ondas T picudas y/o inver-

\*Médico Adjunto. \*\*Consultor Senior. \*\*\*Facultativo Especialista de Área.

### Correspondencia:

Dr. Pablo Rama-Maceiras  
Servicio de Anestesiología y Reanimación  
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña  
Xubias de Arriba, 84  
15006 A Coruña  
E-mail: prmaceiras@wanadoo.es

TABLA 1

**Complicaciones sistémicas secundarias a la HSAa**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Cardiológicas             | Disfunción miocárdica/Insuficiencia cardiaca. Arritmias. Isquemia miocárdica. Hiper e hipotensión arterial                  |
| Respiratorias             | Edema pulmonar no cardiogénico. Lesión pulmonar aguda/Distrés respiratorio agudo. Neumonía. Atelectasias                    |
| Trastornos electrolíticos | Hiponatremia. Hipernatremia. Hipopotasemia<br>Hipomagnesemia  |
| Otras                     | Fiebre. Anemia. Hiperglucemia. Infección. Hemorragia digestiva. Trombosis venosa profunda/Tromboembolismo pulmonar. Cefalea |

tidas, descensos en el segmento ST y prolongación del QT), y suelen desaparecer entre los 10 días y las 6 semanas. Las arritmias también son comunes, pero generalmente benignas (bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y disociación aurículo-ventricular), aunque pueden aparecer formas malignas como la taquicardia o la fibrilación ventricular<sup>5,6</sup>.

La disfunción miocárdica parece correlacionarse mejor con el grado de déficit neurológico que con la severidad de las anomalías del ECG<sup>7,8</sup>. En un metanálisis reciente se ha observado el papel predictor de la lesión cardiaca en el pronóstico de estos pacientes<sup>9</sup>. La mortalidad se asoció con las alteraciones de la motilidad de la pared, la taquicardia, y las anomalías eléctricas (ondas Q, descenso del ST, T negativas). Mientras, la bradicardia pareció ser protectora. Sin embargo, en la cohorte de pacientes del ensayo IHAST<sup>10</sup>, tanto la bradicardia como la taquicardia preoperatorias se asociaron con la mortalidad a 3 meses; así como los cambios del segmento ST cercanos al episodio de HSAa, la mayoría de los cuales se produjeron en la cara anterior y anteroseptal<sup>11</sup>.

La forma más severa de disfunción cardiaca es el síndrome de miocardio aturdido neurogénico (*neurogenic stunned myocardium*), que se produce en un 8-30% de casos. Puede ser mortal<sup>12,13</sup> y se caracteriza por disfunción sistólica izquierda reversible tras pocos días, *shock* cardiogénico y edema pulmonar<sup>14,15</sup>. Muestra un patrón en el catéter de arteria pulmonar de reducción del volumen sistólico y del gasto cardiaco; así como un aumento de la presión de enclavamiento pulmonar (PCWP)<sup>8</sup>. Se ha denominado también cardiomiopatía “*takotsubo-like*”, por analogía con ese cuadro<sup>16-18</sup>, que muestra un patrón típico de abombamiento cardiaco apical<sup>19</sup>.

En la biopsia endomiocárdica, la lesión anatomopatológica es una necrosis en banda de contracción, en la que se observan áreas de miocitos con bandas transversales gruesas. La fibra miocárdica presenta un aspecto característico dado por bandas formadas por menos de 15 sarcómeros hipercontraídos con sarcolema conservado mientras que el resto del cardiocito es normal. Las fibras miocárdicas mueren en un estado

de hipercontracción debido probablemente al elevado nivel de catecolaminas; produciéndose un daño miofibrilar precoz y posterior miocitolisis. Esta forma se diferencia de la necrosis coagulativa, típica del infarto, en el que los miocitos pierden su capacidad de contracción, muriendo en un estado atónico; y de la necrosis colicuvativa, característica de los estados de bajo gasto y de la enfermedad de Chagas, en la que se produce vacuolización y disolución de las microfibrillas sin hipercontracción<sup>20,21</sup>.

El marcador de cardiomiocitolisis, troponina I, se eleva generalmente de forma moderada<sup>22</sup>; en un 40% de casos<sup>23</sup> por encima de 0,4 µg•L<sup>-1</sup> y en el 20% de casos<sup>24</sup> por encima de 1 µg•L<sup>-1</sup>, lo que supone aproximadamente 1/10 de la elevación que ocurre en la isquemia miocárdica<sup>25</sup>. El pico enzimático suele ser mayor en pacientes con peor grado neurológico o con peor clasificación de Fisher al ingreso<sup>22</sup>. Otros factores predictores de elevación de troponina I descritos son: la clase Hunt y Hess (HH) inferior a 2, el sexo femenino, y la superficie corporal elevada; así como la masa ventricular izquierda elevada, la taquicardia e hipotensión y las dosis elevadas de vasopresores<sup>24</sup>. Valores elevados en las 24-36 horas iniciales tras la HSAa se han asociado a disfunción cardiopulmonar y a la necesidad de tratamiento con vasopresores<sup>26</sup>, pero también a la aparición de secuelas neurológicas severas o incluso de muerte<sup>27</sup>.

La troponina I presenta una sensibilidad del 100% y especificidad del 86% para detectar disfunción ventricular izquierda. Incluso discretas elevaciones se asocian a disfunción diastólica y a congestión pulmonar; mientras que la fracción MB de la CPK presenta una sensibilidad del 29% y especificidad del 100% en la determinación de la disfunción miocárdica tras una HSAa<sup>28</sup>.

Con estos datos, se puede recomendar la determinación rutinaria de troponina I si existen alteraciones en el ECG, preferiblemente en los 3 primeros días de ingreso<sup>29</sup>. La detección de niveles superiores de 1,0 µg•L<sup>-1</sup> es similar en pacientes clipados o embolizados; por lo que su presencia no debe inclinar la decisión de tratamiento del aneurisma hacia una u otra técnica<sup>30</sup>, pero sí puede modificar las necesidades de monitorización. Niveles de troponina I > 2 µg•L<sup>-1</sup> pueden ser indicadores de la necesidad de realizar una ecocardiografía y de monitorización hemodinámica invasiva<sup>29</sup>; si bien, las anomalías de la fracción de eyección en estos pacientes no son un indicador definitivo de lesión coronaria que pudiera justificar un retraso en el cierre del aneurisma<sup>27,31</sup>.

La diferencia entre el síndrome coronario agudo y el aturdimiento miocárdico relacionado con la HSAa se ha basado en 4 criterios: a) la presencia o ausencia de historia previa de alteraciones miocárdicas, b) alteraciones ecocardiográficas no compatibles con la distri-

bución coronaria sugerida por el ECG, c) niveles de troponina I elevados pero menores de  $2,8 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  y d) la nueva aparición de una fracción de eyección por debajo del 40%<sup>25</sup>.

Estudios recientes sugieren la asociación entre la lesión cardiaca y los niveles del péptido natriurético tipo B (PNB)<sup>32</sup>. La elevación del mismo se asocia de forma significativa con alteraciones segmentarias de la contractilidad miocárdica, a disfunción diastólica y edema pulmonar; así como a niveles de troponina I superior a  $1,0 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ , a una fracción de eyección inferior al 50% y a peor evolución<sup>33</sup>.

La ausencia de relación entre la disfunción miocárdica<sup>34</sup> o la elevación de troponina I y la presencia de enfermedad coronaria en estos pacientes sugiere que la alteración cardiaca es probablemente el resultado, aunque no exclusivo, de una liberación excesiva de catecolaminas tisulares desde los nervios simpáticos miocárdicos<sup>5,35</sup>, asociado a la hiperactividad parasimpática y el estrés<sup>16</sup>; lo que podría dañar el miocardio y las propias terminales nerviosas simpáticas<sup>36,37</sup>, al menos durante la primera semana post-HSAa<sup>22</sup>.

La cadena de acontecimientos comenzaría por un aumento de la presión arterial, seguido de taquicardia sinusal y arritmias, aumento de la presión en el ventrículo izquierdo paralelo al aumento de la presión sistémica y aumento del flujo coronario, que resultarían en: a) una liberación de calcio masiva desde los gránulos de calcio mitocondriales, b) espasmo coronario, del que no hay evidencia directa, pero que no se puede descartar, y c) la aparición de las áreas de necrosis miofibrilar, que se forma especialmente alrededor de los nervios simpáticos<sup>38</sup>. La traducción electrocardiográfica de estos fenómenos son las alteraciones de la repolarización y las arritmias, que pueden constituir el mecanismo de muerte súbita en estos pacientes<sup>38</sup>. Las alteraciones electrocardiográficas mejoran, incluso espectacularmente con la muerte cerebral (por desconexión cerebro-corazón)<sup>39</sup>.

No está claro si la lesión miocárdica, debe manejarse como si fuese una lesión primaria, aunque la indicación de terapia con triple H debe considerarse de forma cuidadosa, ya que sus objetivos chocan con los de la protección cardiaca. Esta restricción puede producir un aumento de los cuadros de vasoespasmo en los pacientes con mayor deterioro cardiológico<sup>4</sup>. Debe considerarse el tratamiento con inotrópicos, diuréticos, concentraciones elevadas de oxígeno y PEEP. Incluso se han comunicado casos de beneficio con el empleo de un balón intraaórtico de contrapulsación<sup>14,40</sup>. No está claro el mayor beneficio de la dobutamina o la milrinona en estos pacientes; aunque esta última ha demostrado eficacia terapéutica en algunos casos aislados<sup>41</sup>. La dobutamina puede estar más indi-

cada cuando las resistencias sistémicas y la presión arterial son bajas; mientras que la milrinona puede ser mejor en pacientes con disfunción ventricular severa en la que el aumento del gasto cardiaco sea el primer objetivo, pero con valores al menos normales de presión arterial ( $> 90 \text{ mm Hg}$ ), e incluso puede usarse en los que consuman dosis elevadas de betabloqueantes. La asociación de un agonista  $\alpha$ -adrenérgico (especialmente la vasopresina) puede ser interesante<sup>8</sup>.

Como dato anecdótico, se ha descrito la rápida resolución de un cuadro de disfunción miocárdica neurogénica severa mediante un tratamiento agresivo con insulina para lograr el control de la hiperglucemia<sup>42</sup>.

### Disfunción pulmonar neurogénica

La disfunción pulmonar secundaria a la HSAa aparece en torno al 22% de los pacientes, siendo las más frecuentes la neumonía nosocomial, el edema por insuficiencia cardiaca congestiva y la broncoaspiración (síndrome de Mendelson); aunque estas complicaciones son típicas de los desórdenes pulmonares del enfermo crítico más que de la HSAa<sup>43</sup>. Otras causas de insuficiencia respiratoria aguda en estos pacientes son la presión intratorácica negativa, la hipoproteïnemia, la lesión pulmonar asociada a la transfusión y el baro/volo-trauma<sup>44</sup>. Se ha observado asociación entre complicaciones pulmonares y la presencia de vasoespasmo cerebral, probablemente porque los pacientes con lesiones pulmonares no pueden recibir terapia triple H tan intensa<sup>43</sup>.

La lesión pulmonar aguda ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$ ) ocurre en el 27% de pacientes con HSAa y se relaciona con la severidad de la hemorragia, la administración de hemoderivados y la sepsis severa; aunque un porcentaje de estos cuadros se deben a las complicaciones de la estancia en unidades de críticos<sup>45</sup>. En el desarrollo de cuadros de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), parece que las lesiones hipotalámicas pueden jugar un papel, además de otros factores como la presencia de broncoaspiración o la neumonía<sup>46</sup>.

### Edema pulmonar neurogénico

El edema pulmonar es una acumulación anormal de fluido en el compartimento extravascular pulmonar. El neurogénico es un tipo de edema pulmonar no cardiogénico que puede ocurrir tras lesiones del sistema nervioso central y que se asocia a incrementos bruscos de la presión intracraneal (PIC), sin enfermedad cardiaca o pulmonar aparente<sup>47</sup>. En pacientes con HSAa se producen alteraciones cardiacas en el 40-100% de casos de edema pulmonar<sup>48</sup>, con un posible papel jugado por el

PNB<sup>33,49,50</sup>. En un 63% hay anomalías del ECG acompañantes, en un 61% se eleva la CPK-MB y en un 83% la troponina I, aunque los pacientes no muestran signos de disfunción miocárdica a largo plazo. Los valores de troponina I son 5 veces menores que los observados en casos de síndrome coronario agudo<sup>51</sup>.

La HSAa es la causa más frecuente del edema pulmonar neurogénico (42,9%), especialmente tras la ruptura de un aneurisma de la circulación posterior<sup>51</sup>, ya que éstos producen un gran aumento de PIC y compresión en la vecindad del bulbo raquídeo, lo que facilita la activación de la respuesta simpática<sup>52</sup>. La aparición del edema neurogénico se asocia con aumento de la PIC en un 67%<sup>51</sup>. Se presenta aproximadamente en un 8-28% de pacientes con HSAa<sup>51</sup>, especialmente en los más graves<sup>48,53</sup> (92% de los casos de HSAa con clínica franca y 100% de los que presentan datos radiológicos de severidad<sup>51</sup>). Aumenta el riesgo de mortalidad al 19-59%, aunque sólo en la mitad aproximadamente en relación directa con el edema y la mala evolución neurológica.

El edema puede desarrollarse desde segundos iniciales a semanas tras una HSAa, periodo similar al de elevación de las catecolaminas; pudiendo ser una de las primeras manifestaciones clínicas de una HSAa<sup>54</sup>. Los síntomas pueden desaparecer en 24-48 horas, incluyendo los signos radiológicos<sup>55</sup>.

El líquido del edema presenta una concentración de proteínas similar a la del plasma, lo que sugiere que se produce un aumento de permeabilidad capilar<sup>44</sup>, que puede deberse al control del sistema nervioso central (SNC) sobre la permeabilidad capilar pulmonar<sup>56</sup>. Sin embargo, el edema tiene también un componente hidrostático, ya que la estimulación simpática por el estrés isquémico resulta en aumento de la presión hidrostática<sup>6</sup>. Para el desarrollo del edema colaboran otras causas: el sistema de drenaje linfático que puede verse superado por el fluido dentro de los espacios aéreos, la presencia de microembolizaciones pulmonares y lesiones en lugares específicos de la médula, hipotálamo y sistema nervioso parasimpático<sup>44</sup>.

La etiopatogenia del cuadro no está completamente aclarada, pero se basa en dos teorías<sup>57</sup>:

- La de la tormenta vegetativa. El inicio de la HSAa produce una elevación brusca de la PIC que ocasiona una descarga explosiva simpática por estimulación de los centros vasomotores hipotalámicos (*The blast injury theory*)<sup>55,58-60</sup>. Las catecolaminas causan vasoconstricción que desplaza la sangre circulante desde la circulación sistémica de alta presión hacia la pulmonar de presión baja, lo que resulta en una sobrecarga de fluido en el lecho vascular pulmonar. Además, se produce una lesión endotelial por las altas presiones que permite la salida de líquido rico en

proteínas al intersticio y espacios alveolares. El daño endotelial puede persistir aún cuando se normalizan las presiones. Por otro lado, los pacientes con miocardiopatía hipertensiva son menos sensibles al efecto de las catecolaminas, endógenas o exógenas, y parecen presentar cierta protección contra sus efectos agudos.

- Teoría del defecto de permeabilidad o del mecanismo inflamatorio. La estimulación de las fibras simpáticas (probablemente la médula y el hipotálamo) causan un cambio en el tamaño y número de los poros endoteliales, aumentando así la permeabilidad vascular. El TNF- $\alpha$  y las interleuquinas 1 $\beta$  y 6 aumentan como consecuencia del daño cerebral, afectando a la permeabilidad pulmonar.

El diagnóstico del cuadro sigue siendo de exclusión, ya que a veces es difícil de distinguir del edema de sobrecarga de fluidos o del que puede aparecer tras una extubación.

En cuanto al tratamiento, un objetivo fundamental es mantener la función pulmonar mientras se trata la hipertensión intracraneal<sup>60,61</sup>. El tratamiento de primera elección es el oxígeno suplementario, con la menor concentración posible para garantizar una adecuada oxigenación (SpO<sub>2</sub> >92%). Debe usarse la PEEP con moderación<sup>62,63</sup>, vigilando la PIC. La PEEP de hasta 12 cm H<sub>2</sub>O, se trasmite más a la circulación torácica y cerebral en los pacientes que presentan elastancia craneo-raquídea normal, comparado con los que la presentan elevada<sup>64</sup>. En caso de que la PEEP reduzca la presión arterial debe corregirse para mantener la presión de perfusión cerebral (PPC)<sup>65</sup>. Cuando la PIC no está elevada, la ventilación protectora con volúmenes corrientes reducidos está indicada<sup>66</sup>, aunque no la hiper-capnia permisiva, y la restricción de fluidos es problemática. En cuanto a los diuréticos, la PIC se controla con diuréticos osmóticos, que inicialmente pueden producir sobrecarga de volumen. Se ha sugerido un papel en el tratamiento de los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, aunque pueden producir episodios de hipotensión y de reducción de la PPC, y se están probando la dobutamina, la milrinona o la dopamina a dosis bajas (< 6  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) como alternativa<sup>67,68</sup>. Deben evitarse los  $\beta$ -bloqueantes en caso de insuficiencia cardiaca asociada<sup>69</sup>. Incluso algún autor propone el empleo de dosis elevadas de atropina iv para prevenir el desarrollo del edema neurogénico, ya que ésta reduciría la bradicardia inducida por reflejos barorreceptores, que parece contribuir al desarrollo de esta complicación<sup>70</sup>. La utilización de un catéter de arteria pulmonar puede orientar el tratamiento de forma beneficiosa<sup>71</sup>. La embolización del aneurisma puede colaborar también a la resolución de la clínica pulmonar<sup>72</sup>.

La posición prona se ha empleado en algún caso<sup>73</sup>. Pese a un aumento de la PIC, la mejoría en la oxige-

nación producía un aumento neto final en los valores de  $PtiO_2$ <sup>74</sup> y tampoco se asocia a un incremento de la presión venosa central, marcador indirecto de dificultad circulatoria del retorno venoso cerebral<sup>73</sup>.

### Alteraciones hidro-electrolíticas

La hipovolemia secundaria a la HSAa se observa en el 36-40% de los pacientes. La probabilidad de hipovolemia sistémica es mayor en pacientes con signos de PIC elevada en la tomografía computarizada (TC) y su magnitud es proporcional al grado clínico. La etiología es multifactorial<sup>75,76</sup>, contribuyendo la emesis, la hemorragia, la hipoalbuminemia y la natriuresis<sup>77</sup>, sin olvidar el reposo en cama, la diuresis supina, el estrés y los radiocontrastes. Paradójicamente, la hipovolemia se asocia a hiponatremia. La hipovolemia exagera el vasoespasmio cerebral y se relaciona con incremento de la isquemia e infarto cerebrales.

Entre las diselectrolitemias la más frecuente es la hiponatremia, seguida de la hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. La hipernatremia se observa a veces cuando la inanición por el coma y/o la emesis se prolonga.

La hipopotasemia suele asociarse a arritmias graves<sup>78,79</sup>, especialmente QT largo<sup>80</sup> y es más frecuente en el sexo femenino<sup>81</sup>. También puede producirse cuando se emplea tratamiento con barbitúricos<sup>82</sup>, con rebote al retirar el tratamiento<sup>83</sup>. La hiperpotasemia puede observarse durante la infusión rápida de manitol y generalmente es transitoria<sup>84</sup>.

La hipomagnesemia ( $<0,70 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$  ó  $1,7 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ ) ocurre hasta en el 31-37% de casos, especialmente en los más graves<sup>85,86</sup> y se ha asociado a un intervalo electrocardiográfico PR corto y a un QT largo<sup>87</sup>, además de déficits neurológicos tardíos y peor pronóstico<sup>85</sup>, aunque estos últimos datos no han sido corroborados de forma definitiva<sup>86</sup>.

La hipocalcemia puede ser una complicación del tratamiento prolongado con magnesio, propuesto para reducir la incidencia de vasoespasmio<sup>88</sup> o con bifosfonatos<sup>89</sup>, aunque no parece asociarse a un aumento de los déficits neurológicos isquémicos tardíos ni peor pronóstico<sup>90</sup>.

La hiponatremia (sodio plasmático  $<135 \text{ mEq}\cdot\text{L}^{-1}$ ) se desarrolla en el 30%-40% de pacientes con HSAa<sup>91-94</sup>, como resultado de diuresis osmótica<sup>95</sup>, un síndrome pierde sal cerebral (CSW)<sup>96-100</sup> o de un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)<sup>101-104</sup>. Suele asociarse a pobre grado clínico, aneurismas de la arteria comunicante anterior e hidrocefalia<sup>105</sup>, pudiendo además constituir un factor independiente de mal pronóstico por su correlación con el desarrollo de vasoespasmio<sup>106,107</sup> e isquemia cerebral<sup>94,108,109</sup>.

Ambos síndromes precisan de maniobras terapéuticas contrapuestas por lo que es importante hacer un correcto diagnóstico diferencial entre ambas entidades (Tabla 2). En el SIADH (*Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*) el volumen vascular extracelular es normal o está aumentado, mientras que en el CSW está reducido<sup>110,111</sup>.

La patogénesis del CSW (*cerebral salt wasting*) es poco conocida, aunque hay una serie de procesos que se relacionan con esta patología, como son: a) la disminución de la estimulación simpática al riñón, lo que provocaría un déficit en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal y un incremento inadecuado de la respuesta de la renina y la aldosterona a la hipovolemia; y, b) el aumento en la secreción de péptidos natriuréticos, que son potentes vasodilatadores y natriuréticos: el atrial (PNA)<sup>108,112</sup>, y sobre todo el cerebral (PNB)<sup>97,113</sup>, de los ventrículos y el hipotálamo<sup>114</sup>, respectivamente. Los neuropéptidos se liberan de forma secundaria a una activación neurohormonal intensa, lo que lleva a un balance de sodio negativo, hiponatremia y depleción de volumen intravascular. El incremento del PNB se produce sobre todo a partir del 4º día<sup>92</sup> y junto a la hiponatremia se han observado en pacientes que desarrollan vasoespasmio sintomático, mientras que no se observa en los pacientes sin vasoespasmio o con vasoespasmio no sintomático<sup>115</sup>. La reducción del PNB se ha asociado también a la mejoría en la puntuación de la escala de Glasgow a los 15 días.

Otro posible factor contribuyente al CSW es el descenso de producción de renina por la hipervolemia inicial que se suele inducir en estos pacientes. Como con-

TABLA 2  
Criterios diagnósticos del SIADH y del CSWS

|   | CSWS  | SIADH |
|---|-------|-------|
| Peso corporal                                     | ↓     | ↑     |
| Balance hidroelectrolítico                        | ↓     | ↑     |
| Presión arterial                                  | ↓     | ↔     |
| Distensión venosa yugular                         | -     | +     |
| Volemia   | ↓     | ↑     |
| Hematocrito                                       | ↑     | v ó ↓ |
| BUN, Creatinina                                   | ↔ ó ↑ | ↔ ó ↓ |
| Natremia (mEq/L) <sup>b</sup>                     | < 135 | < 135 |
| Osmolalidad plasmática (mOsm/Kg) <sup>b</sup>     | < 280 | < 280 |
| Osmolalidad urinaria (mOsm/Kg) <sup>b</sup>       | > 200 | > 200 |
| Sodio urinario (mEq/L)                            | > 25  | > 25  |
| Ácido úrico                                       | ↓     | ↓     |
| Bicarbonato                                       | ↑     | ↓     |
| Presión venosa central (PVC), cm H <sub>2</sub> O | < 6   | > 6   |
| Presión oclusión arteria pulmonar (PCWP), mm Hg   | < 8   | > 8   |
| Niveles de ADH en plasma                          | ↔     | ↑     |

CSWS: cerebral salt wasting syndrome; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone <sup>b</sup>Para el diagnóstico, debe satisfacer estos criterios y como mínimo 3 de los otros listados. Fuente: Modificada de Rahman M; Friedman WA. Neurosurgery 2009<sup>111</sup>.

secuencia se reduce la angiotensina II que es responsable de la vasodilatación arteriolar, la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal y también la producción de aldosterona, que es la que produciría reabsorción de sodio en el túbulo colector<sup>96,110</sup>. La hipertensión y la hipervolemia también pueden contribuir a la pérdida de sodio, mediante la reducción de la producción de angiotensina y el aumento de presión hidrostática renal que dificulta la reabsorción del sodio.

Las recomendaciones para el manejo de la hipovolemia e hiponatremia producida por un CSW son evitar el empleo de fluidos hipotónicos y monitorizar el volumen intravascular, así como tratar la contracción de volumen con líquidos isotónicos, reponiendo el sodio perdido<sup>116</sup>. La terapia hipervolémica previene la hipovolemia, pero no la hiponatremia<sup>117</sup>. La albúmina al 3 y 5% puede ayudar a corregir la hiponatremia y se asocia con una tendencia al mejor pronóstico neurológico a 3 meses<sup>118</sup>. Otra opción consiste en la infusión de salino, incluyendo el hipertónico<sup>119</sup>, aunque éste debe usarse con precaución para evitar la mielinolisis pontina, el edema cerebral y las convulsiones. Los mineralcorticoides representan una alternativa, ya que promueven la reabsorción de sodio a nivel renal<sup>120</sup>. La fludrocortisona (0,3 mg·día<sup>-1</sup>) reduce las necesidades de volumen y aminos para obtener los objetivos de la terapéutica<sup>95</sup>, mientras colabora en la prevención de la hiponatremia. Sin embargo, no reduce el vasoespasmo ni mejora el pronóstico. El efecto de retención de sodio de la fludrocortisona es duradero y puede producir fallo cardíaco. La hidrocortisona también tiene efecto mineralcorticoide y puede manejarse de forma segura (300 mg·6 h<sup>-1</sup> durante 10 días con descenso diario hasta el día 14), ya que presenta efectos similares a la fludrocortisona 0,3 mg vía oral, pero más cortos y por tanto más controlados<sup>121</sup>. En otro estudio la hidrocortisona 1.200 mg·día<sup>-1</sup> versus placebo en 70 pacientes previno la eliminación de sodio, y lo mantuvo con menores requerimientos de sodio y fluidos de reposición, mantuvo la osmolaridad y redujo la tasa de vasoespasmo al 14% frente a un 25% en el grupo de placebo<sup>122</sup>. Sin embargo, frente al efecto mineralcorticoide positivo, la hidrocortisona presentó las complicaciones típicas del efecto glucocorticoide (hiperglucemia, hipopotasemia e hipoproteinemia).

El SIADH se acompaña de retención de exceso de agua libre. Aunque la restricción de líquidos es el tratamiento de elección, en la HSAA es más razonable mantener el volumen intravascular normal o elevado y utilizar soluciones salinas para tratar la hiponatremia; ya que en estos pacientes la depleción de volumen intravascular se asocia a mayor vasoespasmo.

Actualmente se considera que lo esencial en las hiponatremias de distintas etiologías (cirrosis, insuficiencia cardíaca, alteraciones neurológicas) es la eliminación de agua libre sin afectar a la excreción electrolítica<sup>123</sup>. La

dificultad de excretar agua suele ser secundaria a unos niveles elevados de la hormona antidiurética (ADH) o péptido arginina-vasopresina (AVP). Por tanto, una opción terapéutica son los antagonistas específicos de los receptores-V<sub>2</sub> renales de la vasopresina situados en la membrana basolateral de las células principales de la parte final del túbulo distal y a lo largo de colector<sup>124</sup>. Fármacos no peptídicos como las benzacepinas tricíclicas son antagonistas de la vasopresina-V<sub>2</sub>, por ej. el tolvaptán, conivaptán, lixivaptán, y satavaptán, presentando eficacia en las hiponatremias por su capacidad acuorética<sup>125,126</sup>. Los vaptanes consiguen aumentar el aclaramiento de agua libre y disminuir la osmolalidad urinaria, con mínimos efectos secundarios, como p. ej. hipotensión, por lo que su utilidad ha sido aprobada por la agencia americana *Food and Drug*<sup>127</sup>.

La hipernatremia puede ocurrir en torno a un 20%<sup>128</sup> de casos y su presencia no se asocia al desarrollo de vasoespasmo, pero sí a alteraciones cardiovasculares<sup>128</sup> y a un mal pronóstico a largo plazo<sup>129</sup>, aunque no se puede aclarar si existe causalidad en esa asociación<sup>91</sup>. La hipernatremia aumenta la osmolaridad del fluido y reduce el volumen intracerebral, lo que suele acompañarse de daño vascular. En ocasiones se produce por hipodipsia<sup>130</sup> o por déficit de ADH. En estos casos debe tratarse con desmopresina, hidratación y/o clorpropramida<sup>131</sup>.

### **Resumen de las recomendaciones de la AHA respecto al tratamiento de la hiponatremia y la hipovolemia tras HSAA<sup>47</sup>**

1.-La administración de grandes volúmenes de fluidos hipotónicos y la hipovolemia deben ser generalmente evitadas tras una HSAA (Clase I, nivel de evidencia B). 2.- La monitorización de la volemia en ciertos pacientes con HSAA reciente usando una combinación de presión venosa central, presión capilar pulmonar, balance hídrico y peso corporal es razonable, así como el tratamiento de la hipovolemia con fluidos isotónicos (Clase IIa, nivel de evidencia B). 3.- El uso de fludrocortisona y salino hipertónico es razonable para corregir la hiponatremia (Clase IIa, nivel de evidencia B). 4.- En algunas circunstancias, puede ser razonable reducir la administración de fluidos para mantener un estado euvolémico (Clase IIb, nivel de evidencia B).

### **Alteraciones de la glucosa**

La mitad de la glucosa usada en el organismo se metaboliza en el SNC. El aporte de glucosa al cerebro requiere que haya flujo sanguíneo que la acarree, transporte a través de la barrera hematoencefálica y captación a nivel celular.

En casos de hipoglucemia, se desencadena una respuesta sistémica de estrés, con aumento del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y alteraciones del metabolismo cerebral, que pueden llevar rápidamente a deterioro cognitivo, convulsiones y coma. Se ha asociado la hipoglucemia a la mortalidad<sup>132</sup>, por lo que una glucemia inferior a 80 mg•dL<sup>-1</sup> debería ser diagnosticada y tratada precozmente.

La hipoglucemia produce un aumento de catecolaminas, glucagón, hormona del crecimiento y cortisol. Se pierde la autorregulación cerebral, la vasorreactividad al CO<sub>2</sub> y se activan los receptores beta-adrenérgicos. Además, hay alteraciones en la síntesis de las proteínas neuronales, el metabolismo de aminoácidos y la liberación de neurotransmisores; así como disfunción de membrana celular y de la homeostasis del pH.

La hiperglucemia se produce en un 30% de casos<sup>133</sup>. Su presencia revela niveles de hormonas de estrés elevadas y es perniciosa tras accidentes isquémicos<sup>134</sup>; ya que altera el endotelio, aumenta la producción de radicales libres e incrementa la migración de células inflamatorias<sup>135</sup>, reduciendo el umbral lesivo ante una isquemia<sup>136</sup>. También altera la barrera hematoencefálica y la entrada de calcio en la célula<sup>137</sup>. El estrés produce aumento de las catecolaminas, aumenta el glucagón y promueve la resistencia a la insulina, además de aumentar los corticosteroides y la somatotropina<sup>138</sup>.

La hiperglucemia se asocia con peor pronóstico neurológico tras una HSAa<sup>139,140</sup> y es un factor de riesgo controlable para el desarrollo de vasoespasmio cerebral<sup>139,141</sup>, aunque no se puede determinar con exactitud si presenta relación causal o simplemente es un marcador de gravedad<sup>142-144</sup>. La hiperglucemia superior a 105 mg•dL<sup>-1</sup> se ha asociado con aumento de la mortalidad, la discapacidad y mala función neurológica a 3 meses<sup>145</sup>, por lo que parece prudente corregir los niveles elevados<sup>134</sup>. La hiperglucemia persistente tras la cirugía (>200 mg•dL<sup>-1</sup> 2 o más días) se asocia a un incremento de 10 veces del riesgo de mal pronóstico, pero no los episodios aislados<sup>135</sup>. En el momento del clipaje aneurismático, se ha correlacionado la hiperglucemia (glucemia >129 mg•dL<sup>-1</sup>) con deterioro cognitivo, aumento de la duración de la estancia en UCI, y de los déficits neurológicos, sin diferencias en el porcentaje de pacientes dados de alta a domicilio o en la estancia hospitalaria en los pacientes con o sin hiperglucemia<sup>146</sup>.

En otros estudios, el control estricto de la glucemia en pacientes con HSAa aumentó el riesgo de hipoglucemia, pero redujo el número de infecciones y la estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI)<sup>147</sup>, e incluso redujo el riesgo de mal resultado neurológico final<sup>148</sup>, pero no la mortalidad<sup>132</sup>. Los autores sugieren que la hiperglucemia puede jugar un papel mayor como marcador de gravedad y menor como contribu-

yente a un posible mal desenlace. Además, el control estricto demasiado agresivo de la glucemia puede asociarse con el desarrollo de hipoglucemia, que también resulta lesiva<sup>132</sup>. Conjugando todos estos datos, puede recomendarse el control de la glucemia en pacientes con HSAa, pero no de forma muy agresiva, para evitar los episodios de hipoglucemia<sup>136</sup>, aunque no hay unanimidad en el umbral terapéutico idóneo.

Otra controversia en el manejo de la glucemia del paciente neurocrítico es la observación por microdiálisis cerebral de un patrón de hipoglucemia tisular durante la neuroisquemia<sup>149</sup>, por lo que para evitar este epifenómeno se empieza a considerar la opción de la hiperglucemia permisiva a pesar de sus efectos deletéreos.

### Otras alteraciones

*Fiebre.* Temperatura  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  se produce en un 42%-70% de casos<sup>150-152</sup>, ya que la HSAa se asocia a la presencia de fiebre con más frecuencia que otras patologías neurocríticas<sup>152</sup> y ésta se produce más frecuentemente en pacientes con peor grado clínico, con más sangrado<sup>153</sup>, o en los que presentan sangre intraventricular<sup>150</sup>. No se ha dado una explicación clara a esta asociación, pero las alteraciones de la termorregulación podrían deberse a la compresión del hipotálamo, del puente, o del mesencéfalo; y a la presencia de hemoglobina en las cisternas basales<sup>150</sup>. Por otro lado, la sangre en el LCR y el vasoespasmio cerebral pueden producir fiebre, así como el aumento de la actividad simpática<sup>154,155</sup>.

El origen de la fiebre es variado, pero la primera consideración siempre debe ser la infección nosocomial<sup>150</sup>, ya que el paciente con bajo nivel de consciencia es más proclive a desarrollar infecciones, aunque sólo la neumonía se ha asociado como complicación infecciosa a la fiebre<sup>154</sup>. Se han descrito pocos casos de fiebre relacionada con el tratamiento endovascular de los aneurismas<sup>156</sup>. Mientras, hasta un 25% de casos presenta un origen central<sup>157</sup> o en etiologías más raras como una tormenta tiroidea<sup>158</sup>. La intubación suele asociarse a un origen infeccioso de la fiebre y la cateterización ventricular a fiebre de origen no infeccioso<sup>152</sup>. En un estudio realizado sobre 92 pacientes con HSAa, los predictores de fiebre fueron: la presencia de una ventriculostomía, el vasoespasmio sintomático y la edad. Además los días con fiebre fueron un marcador pronóstico<sup>159</sup>.

La fiebre es un potente vasodilatador, e incrementa el daño isquémico, al aumentar el metabolismo cerebral (CMRO<sub>2</sub>), la hiperemia, el edema cerebral y la PIC. Se asocia a infartos mayores, aumento de la morbilidad y empeoramiento del pronóstico<sup>154</sup>, mientras que el control de la temperatura reduce el estrés metabólico cerebral<sup>160</sup>. Aunque no está definitivamente aclarado si la fiebre es

una causa o un marcador de daño<sup>161</sup>, casi todas las evidencias sugieren que las temperaturas elevadas aumentan las demandas metabólicas y pueden comprometer la función neuronal<sup>153</sup>. Por último, la fiebre suele acompañarse de anemia, hiperglucemia y fallo respiratorio<sup>154</sup>, constituyendo uno de los marcadores de mal pronóstico claves de los pacientes<sup>133</sup>. Por todo lo expuesto, el tratamiento debe ser agresivo<sup>162</sup>. Los antitérmicos son en muchas ocasiones ineficaces, debiendo ser sustituidos por medidas físicas de enfriamiento<sup>163</sup>, incluidos catéteres intravasculares<sup>164,165</sup>, aunque la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en infusión continua podrían mejorar los resultados respecto a la administración de forma intermitente, sin efectos adversos reseñables<sup>166,167</sup>.

**Anemia ( $Hb < 10 \text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ).** Se produce en el 36%-40% de casos<sup>133</sup>, mientras que la tasa de transfusión en alguna serie es del 33%. Suele aparecer a partir del 3<sup>er</sup> día y junto a la transfusión, se asocia a peor pronóstico<sup>133,168,169</sup>, especialmente en los grados más graves. Un estudio sugiere que sólo la transfusión se asocia a mal resultado, independientemente de la antigüedad de los hematíes almacenados y a un aumento de las infecciones nosocomiales. La relación es más fuerte entre la anemia y el mal resultado funcional en los pacientes que presentan vasoespasmo, y entre la transfusión con el mal pronóstico en los que no tienen vasoespasmo<sup>170</sup>. El estudio concluye que aunque la anemia se asocia a malos resultados funcionales, una estrategia de transfusión liberal tampoco es ideal. Sin embargo, los resultados demuestran asociación entre transfusión y mal pronóstico funcional, pero no causalidad, lo que puede significar simplemente que se transfunden más los pacientes más graves<sup>170</sup>. No existe un "umbral" claro de transfusión<sup>171</sup>, aunque parece más coste-efectiva con niveles de hemoglobina más bajos<sup>172</sup>. También se ha abierto una puerta a la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia<sup>169</sup>, porque además puede presentar un papel neuroprotector<sup>173-176</sup>, que todavía no ha sido definitivamente probado en humanos<sup>176</sup> y potencial de reducción de los episodios de vasoespasmo cerebral<sup>177</sup>.

**Infección.** Se asocia a un aumento de la estancia en UCI y en el caso de la neumonía y las bacteriemias se asocian a muerte o discapacidad a 3 meses<sup>178</sup>. La prevalencia y factores de riesgo principales son: a.- Neumonía (20%). Se ha asociado a la edad, un grado HH pobre, a la ventilación mecánica o la intubación y a la pérdida de conocimiento en el momento del ictus. b.- Infecciones del tracto urinario (13%). Asociada al sexo femenino y a la presencia de una vía central. c.- Bacteriemias (8%). Asociada a la canalización de vías centrales, y d.- Ventriculitis/meningitis (5%). Asociada a la presencia de drenajes ventriculares.

**Trombosis venosa profunda.** La incidencia estimada en pacientes con HSAa es de un 3,4-18%<sup>179,180</sup>, siendo la duración del ingreso hospitalario y en la UCI los

predictores independientes de su desarrollo<sup>179</sup>. Mientras el aneurisma no está asegurado, se recomiendan las medidas preventivas físicas, respecto a las heparinas de bajo peso molecular, que pueden reservarse para pacientes con encamamientos prolongados<sup>181</sup>.

**Complicaciones digestivas.** Para evitar los esfuerzos que favorezcan el resangrado, el estreñimiento pertinaz requiere tratamiento con laxantes suaves y/o procinéticos, así como las náuseas y vómitos con antieméticos. Las ulceraciones gastroduodenales hemorrágicas son comunes hasta en el 8% de los pacientes y exacerbadas por el estrés, sonda gástrica y uso de esteroides. Dependiendo de la severidad de la clínica o la presencia de patología digestiva previa se recomienda protección gástrica con antiácidos alcalinos (hidróxido de magnesio, almagato), protectores de mucosa (sucralfato), inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol) o inhibidores  $H_2$  de la histamina (ranitidina). En la relación riesgo/beneficio debe considerarse que los antiácidos y los anti- $H_2$  se asocian con incremento de neumonía nosocomial. También los anti- $H_2$  son potencialmente sedantes y pueden ocasionar trombocitopenia.

**Tratamiento del dolor.** El más frecuente es la cefalea por aumento de la PIC o irritación meníngea de la sangre subaracnoidea. En principio no son razonables los AINEs por el potencial riesgo de alterar la coagulación y favorecer el re-sangrado. Por otro lado, requieren precaución los fármacos que disminuyen el nivel de consciencia (opiáceos potentes) y los que pueden ocasionar hipotensión (p.ej. metamizol magnésico iv.). Entre las opciones más razonables están el paracetamol (1-2 g), codeína (30 a 60 mg) y meperidina (25-75 mg). Los ansiolíticos de corta duración (midazolam, lorazepam, bromazepam) pueden asociarse para disminuir la irritabilidad o agitación.

## Conclusiones

Las complicaciones sistémicas secundarias a HSAa son tan devastadoras como las neurológicas. Su prevención, detección precoz y tratamiento ha de ser equiparable a las neurológicas, ya que incrementan la morbi-mortalidad y la estancia hospitalaria. Las complicaciones respiratorias, cardiológicas y trastornos electrolíticos son las más frecuentes junto a la presencia frecuente de fiebre, anemia e hiperglucemia. La hipovolemia y/o hiponatremia favorecen la presencia de vasoespasmo sintomático, por lo que requiere un diagnóstico precoz (SIADH *versus* CSW) y un tratamiento adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, Beaudeau JL, Colonne C, Coriat P, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after suba-

- rachnoid aneurysmal hemorrhage. *Anesthesiology*. 2006;104(4):658-66.
2. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):143-56.
  3. Vespa P. The three tenors of subarachnoid hemorrhage: fever, anemia, and hyperglycemia. *Crit Care Med*. 2006;34(3):897-8.
  4. Jain R, Deveikis J, Thompson BG. Management of patients with stunned myocardium associated with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(1):126-9.
  5. Sato K, Masuda T, Izumi T. Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies. *Jpn Heart J*. 1999;40(6):683-701.
  6. Lakhani S, Guha A, Nahser HC. Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(11):902-13.
  7. Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(3):636-40.
  8. Naidech A, Du Y, Kreiter KT, Parra A, Fitzsimmons BF, Lavine SD, et al. Dobutamine versus milrinone after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56(1):21-61.
  9. van dB, I, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;72(7):635-42.
  10. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267-74.
  11. Coghlan LA, Hindman BJ, Bayman EO, Banki NM, Gelb AW, Todd MM, et al. Independent associations between electrocardiographic abnormalities and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: findings from the intraoperative hypothermia aneurysm surgery trial. *Stroke*. 2009;40(2):412-8.
  12. Haug KS, Baylen BG, Mink RB. Death from cardiac failure in a child with ruptured cerebral arteriovenous malformation. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(5):342-4.
  13. Ruiz A, Fàbregas N, Sala X, García C. Disfunción neurogénica y hemorragia subaracnoidea aneurismática. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2006;53(9):584-6.
  14. Donaldson JW, Pritz MB. Myocardial stunning secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2001;55(1):12-6.
  15. Ruiz BM, Rucabado AL, Lopez MA. Neurogenic stunned myocardium. *Med Intensiva*. 2006;30(1):13-8.
  16. Lee VH, Oh JK, Mulvagh SL, Wijdicks EF. Mechanisms in neurogenic stress cardiomyopathy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):243-9.
  17. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD, Jr., Wijdicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg*. 2006;105(2):264-70.
  18. Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, Chang SM. When the worst headache becomes the worst headache! *Stroke*. 2007;38(12):3292-5.
  19. Fujita K, Fukuhara T, Munemasa M, Numba Y, Kuyama H. Ampulla cardiomyopathy associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: report of 6 patients. *Surg Neurol*. 2007;68(5):556-61.
  20. Baroldi G. Different types of myocardial necrosis in coronary heart disease: a pathophysiologic review of their functional significance. *Am Heart J*. 1975;89(6):742-52.
  21. Jacob WA, Van BA, De Grootd-Lasseel MH. Myocardial ultrastructure and haemodynamic reactions during experimental subarachnoid haemorrhage. *J Mol Cell Cardiol*. 1972;4(4):287-98.
  22. Parekh N, Venkatesh B, Cross D, Leditschke A, Atherton J, Miles W, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1328-35.
  23. Sandhu R, Aronow WS, Rajdev A, Sukhija R, Amin H, D'aguila K, et al. Relation of cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 2008;102(5):632-4.
  24. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(2):548-51.
  25. Bulsara KR, McGirt MJ, Liao L, Villavicencio AT, Borel C, Alexander MJ, et al. Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(3):524-8.
  26. Schuiling WJ, Dennesen PJ, Tans JT, Kingma LM, Algra A, Rinkel GJ. Troponin I in predicting cardiac or pulmonary complications and outcome in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1565-9.
  27. Deibert E, Barzilai B, Braverman AC, Edwards DF, Aiyagari V, Dacey R, et al. Clinical significance of elevated troponin I levels in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(4):741-6.
  28. Tanabe M, Crago EA, Suffoletto MS, Hravnak M, Frangiskakis JM, Kassam AB, et al. Relation of elevation in cardiac troponin I to clinical severity, cardiac dysfunction, and pulmonary congestion in patients with subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1545-50.
  29. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Comichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851-6.
  30. Miss JC, Kopelnik A, Fisher LA, Tung PP, Banki NM, Lawton MT, et al. Cardiac injury after subarachnoid hemorrhage is independent of the type of aneurysm therapy. *Neurosurgery*. 2004;55(6):1244-50.
  31. Sakka SG, Huettemann E, Reinhart K. Acute left ventricular dysfunction and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999;11(3):209-13.
  32. Nguyen H, Zaroff JG. Neurogenic stunned myocardium. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(6):486-91.
  33. Tung PP, Olmsted E, Kopelnik A, Banki NM, Drew BJ, Ko N, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are associated with early cardiac dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(7):1567-9.
  34. Dominguez H, Torp-Pedersen C. Subarachnoid haemorrhage with transient myocardial injury and normal coronary arteries. *Scand Cardiovasc J*. 1999;33(4):245-7.
  35. Delgado C, Rubert C, Barturen F. Myocardial stunning in the context of a subarachnoid hemorrhage. *Rev Esp Cardiol*. 1998;51(10):840-3.
  36. Banki NM, Kopelnik A, Dae MW, Miss J, Tung P, Lawton MT, et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(21):3314-9.
  37. Naredi S, Lambert G, Eden E, Zall S, Runnerstam M, Rydenhag B, et al. Increased sympathetic nervous activity in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(4):901-6.
  38. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007;116(1):77-84.
  39. Deibert E, Aiyagari V, Diringner MN. Reversible left ventricular dysfunction associated with raised troponin I after subarachnoid haemorrhage does not preclude successful heart transplantation. *Heart*. 2000;84(2):205-7.
  40. Taccone FS, Lubicz B, Piagnerelli M, Van NM, Vincent JL, De BD. Cardiogenic shock with stunned myocardium during triple-H therapy treated with intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Neurocrit Care*. 2009;10(1):76-82.
  41. de Chazal I, Parham WM, III, Liopyris P, Wijdicks EF. Delayed cardiogenic shock and acute lung injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*. 2005;100(4):1147-9.
  42. Vanderschuren A, Hantson P. Hyperinsulinemic euglycemia therapy for stunned myocardium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009;110(1):64-6.
  43. Friedman JA, Pichelmann MA, Piepgras DG, McIver JI, Toussaint LG, III, McClelland RL, et al. Pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1025-31.
  44. Fontes RB, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15(2):144-50.
  45. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):196-202.
  46. Vespa PM, Bleck TP. Neurogenic pulmonary edema and other mechanisms of impaired oxygenation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2004;1(2):157-70.

47. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, 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.
48. McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A. Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 2005;32(2):178-85.
49. Meaudre E, Polycarpe A, Pernod G, Salinier L, Cantais E, Bruder N. Contribution of the brain natriuretic peptide in neurogenic pulmonary oedema following subarachnoid haemorrhage. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(11):1076-9.
50. Nakamura T, Okuchi K, Matsuyama T, Fukushima H, Seki T, Konobu T, et al. Clinical significance of elevated natriuretic peptide levels and cardiopulmonary parameters after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2009;49(5):185-91.
51. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(3):188-92.
52. Ochiai H, Yamakawa Y, Kubota E. Deformation of the ventrolateral medulla oblongata by subarachnoid hemorrhage from ruptured vertebral artery aneurysms causes neurogenic pulmonary edema. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41(11):529-34.
53. Macrea LM, Tramer MR, Walder B. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction—a systematic review. *Resuscitation*. 2005;65(2):139-48.
54. Quader K, Manninen PH, Lai JK. Pulmonary edema in the neuroradiology suite: a diagnostic dilemma. *Can J Anaesth*. 2001;48(3):308-12.
55. Jourdan C, Artru F, Convert J, Mottolose C, Poirot I, Lamy B, et al. Neurogenic pulmonary edema, complication of meningeal hemorrhage: report of 4 cases. *Agressologie*. 1990;31(6):395-403.
56. Fein IA, Rackow EC. Neurogenic pulmonary edema. *Chest*. 1982;81(3):318-20.
57. Smith WS, Matthay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest*. 1997;111(5):1326-33.
58. Brewer RP, Borel CO. Neurogenic pulmonary edema during intracranial endovascular therapy. *Neurocrit Care*. 2004;1(4):423-7.
59. Di PG, Andreoli A, Lusa AM, Urbinati S, Biancoli S, Cere E, et al. Cardiologic complications of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci*. 1998;42(1 Suppl 1):33-6.
60. Lagerkranser M, Pehrsson K, Sylven C. Neurogenic pulmonary oedema. A review of the pathophysiology with clinical and therapeutic implications. *Acta Med Scand*. 1982;212(4):267-71.
61. Ahrens J, Capelle HH, Przemek M. Neurogenic pulmonary edema in a fatal case of subarachnoid hemorrhage. *J Clin Anesth*. 2008;20(2):129-32.
62. Kosnik EJ, Paul SE, Rossel CW, Sayers MP. Central neurogenic pulmonary edema: with a review of its pathogenesis and treatment. *Childs Brain*. 1977;3(1):37-47.
63. Yabumoto M, Kuriyama T, Iwamoto M, Kinoshita T. Neurogenic pulmonary edema associated with ruptured intracranial aneurysm: case report. *Neurosurgery*. 1986;19(2):300-4.
64. Caricato A, Conti G, Della CF, Mancino A, Santilli F, Sandroni C, et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: the role of respiratory system compliance. *J Trauma*. 2005;58(3):571-6.
65. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2744-51.
66. Rozet I, Domino KB. Respiratory care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(4):465-82.
67. Deehan SC, Grant IS. Haemodynamic changes in neurogenic pulmonary oedema: effect of dobutamine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):672-6.
68. Knudsen F, Jensen HP, Petersen PL. Neurogenic pulmonary edema: treatment with dobutamine. *Neurosurgery*. 1991;29(2):269-70.
69. Baumann A, Audibert G, McDonnell J, Mertes PM. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(4):447-55.
70. Sedy J, Zicha J, Kunes J, Sjkova E. Atropine may prevent the development of neurogenic pulmonary edema. *Med Hypotheses*. 2009;73(1):42-4.
71. Kim DH, Haney CL, Van GG. Reduction of pulmonary edema after SAH with a pulmonary artery catheter-guided hemodynamic management protocol. *Neurocrit Care*. 2005;3(1):11-5.
72. Fujimura M, Nishijima M, Umezawa K, Kon H, Tanaka T, Midorikawa H. Severe subarachnoid hemorrhage with pulmonary edema successfully treated by intra-aneurysmal embolization using Guglielmi detachable coils—Two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41(3):135-9.
73. Fletcher SJ, Atkinson JD. Use of prone ventilation in neurogenic pulmonary oedema. *Br J Anaesth*. 2003;90(2):238-40.
74. Reinprecht A, Greher M, Wolfsberger S, Dietrich W, Illievich UM, Gruber A. Prone position in subarachnoid hemorrhage patients with acute respiratory distress syndrome: effects on cerebral tissue oxygenation and intracranial pressure. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1831-8.
75. Hoff R, Rinkel G, Verweij B, Algra A, Kalkman C. Blood volume measurement to guide fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective controlled study. *Stroke*. 2009;40(7):2575-7.
76. Hoff RG, van Dijk GW, Algra A, Kalkman CJ, Rinkel GJ. Fluid balance and blood volume measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):391-7.
77. Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T. Bedside monitoring of circulating blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(4):956-60.
78. Andreoli A, Di PG, Pinelli G, Grazi P, Tognetti F, Testa C. Subarachnoid hemorrhage: frequency and severity of cardiac arrhythmias. A survey of 70 cases studied in the acute phase. *Stroke*. 1987;18(3):558-64.
79. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Lam CW. The effect of intravenous magnesium sulfate infusion on serum levels of sodium and potassium in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Magnes Res*. 2007;20(1):37-42.
80. Fukui S, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Otani N, Oigawa H, et al. Multivariate analysis of risk factors for QT prolongation following subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2003;7(3):R7-R12.
81. Fukui S, Otani N, Katoh H, Tsuzuki N, Ishihara S, Ohnuki A, et al. Female gender as a risk factor for hypokalemia and QT prolongation after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2002;59(1):134-6.
82. Jung JY, Lee C, Ro H, Kim HS, Joo KW, Kim Y, et al. Sequential occurrence of life-threatening hypokalemia and rebound hyperkalemia associated with barbiturate coma therapy. *Clin Nephrol*. 2009;71(3):333-7.
83. Cairns CJ, Thomas B, Fletcher S, Parr MJ, Finfer SR. Life-threatening hyperkalaemia following therapeutic barbiturate coma. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1357-60.
84. Hirota K, Hara T, Hosoi S, Sasaki Y, Hara Y, Adachi T. Two cases of hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol during craniotomy. *J Anesth*. 2005;19(1):75-7.
85. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesaemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(2):276-81.
86. Collignon FP, Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, Toussaint LG, III, et al. Serum magnesium levels as related to symptomatic vasospasm and outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2004;1(4):441-8.
87. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(3):644-8.
88. Van de Water JM, van den Bergh WM, Hoff RG, Algra A, Rinkel GJ. Hypocalcaemia may reduce the beneficial effect of magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Magnes Res*. 2007;20(2):130-5.
89. Bradford C, McElduff A. An unusual cause of hypocalcaemia: magnesium induced inhibition of parathyroid hormone secretion in a patient with subarachnoid haemorrhage. *Crit Care Resusc*. 2006;8(1):36-9.
90. Van den Bergh WM, Van de Water JM, Hoff RG, Algra A, Rinkel GJ. Calcium homeostasis during magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2008;8(3):413-7.
91. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50(4):749-55.
92. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ,

- Laskowitz DT, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;54(6):1369-73.
93. Dooling E, Winkelman C. Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs*. 2004;36(3):130-5.
94. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1990;27(1):106-8.
95. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999;91(6):947-52.
96. Audibert G, Steinmann G, de Talancé N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg*. 2009; 108(6):1922-8.
97. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1997;349(9047):245-9.
98. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery*. 1996;38(1):152-60.
99. Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2005;27(4):418-22.
100. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, van GJ. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol*. 1985;18(2):211-6.
101. Cole CD, Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Hyponatremia in the neurosurgical patient: diagnosis and management. *Neurosurg Focus*. 2004;16(4):E9.
102. Klose S, Kopf D, Lehnert H. Giant intrasellar carotid aneurysm - an unusual cause of panhypopituitarism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(9):551-3.
103. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):250-4.
104. Wise BL. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after spontaneous subarachnoid hemorrhage: a reversible cause of clinical deterioration. *Neurosurgery*. 1978;3(3):412-4.
105. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 2000;22(2):151-5.
106. Chandy D, Sy R, Aronow WS, Lee WN, Maguire G, Murali R. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*. 2006;54(3):273-5.
107. Ori C. Hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage. *Minerva Anestesiol*. 1998;64(5):235-8.
108. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1991;22(12):1519-24.
109. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. 1985;17(2):137-40.
110. Leblanc PE, Cheisson G, Geeraerts T, Tazarourte K, Duranteau J, Vigue B. Does cerebral salt wasting syndrome exist? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26(11):948-53.
111. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009;65(5):925-35.
112. Yamamoto N, Kuwayama A, Miyamoto N, Seo H, Matsui N. Elevation of plasma atrial natriuretic peptide in a neurosurgical patient with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1989;29(3):255-8.
113. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(8):1584-7.
114. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004;54(3):566-75.
115. Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Clinical and TCD correlations. *Stroke*. 2000;31(1):118-22.
116. Zafonte RD, Mann NR. Cerebral salt wasting syndrome in brain injury patients: a potential cause of hyponatremia. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997;78(5):540-2.
117. Dinger MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1992;31(5):543-50.
118. Suarez JJ, Shannon L, Zaidat OO, Suri MF, Singh G, Lynch G, et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100(4):585-90.
119. Suarez JJ, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999;11(3):178-84.
120. Woo MH, Kale-Pradhan PB. Fludrocortisone in the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced hyponatremia. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):637-9.
121. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(12):2807-11.
122. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2373-5.
123. Bhardwaj A. Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann Neurol*. 2006;59(2):229-36.
124. Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs*. 2007;67(6):847-58.
125. Schrier RW, Gross P, Gheorghade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2099-112.
126. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*. 2008;371(9624):1624-32.
127. Oh MS. Management of hyponatremia and clinical use of vasopressin antagonists. *Am J Med Sci*. 2007;333(2):101-5.
128. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, et al. Hyponatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):180-5.
129. Li M, Li W, Wang L, Hu Y, Chen G. Relationship between serum sodium level and brain ventricle size after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:229-32.
130. Nussey SS, Ang VT, Jenkins JS. Chronic hypernatraemia and hypothermia following subarachnoid haemorrhage. *Postgrad Med J*. 1986;62(728):467-71.
131. Nguyen BN, Yablon SA, Chen CY. Hypodipsic hypernatremia and diabetes insipidus following anterior communicating artery aneurysm clipping: diagnostic and therapeutic challenges in the amnesic rehabilitation patient. *Brain Inj*. 2001;15(11):975-80.
132. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, et al. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology*. 2009;110(3):603-10.
133. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23.
134. Lanzino G. Plasma glucose levels and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(6):974-5.
135. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, Tamargo RJ, Clatterbuck RE. Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(6):1080-5.
136. Prakash A, Matta BF. Hyperglycaemia and neurological injury. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(5):565-9.
137. De Georgia M. Hyperglycemia and subarachnoid hemorrhage: the critical care part of neurocritical care. *Crit Care Med*. 2005;33(7):1663-9.
138. Juvela S, Siironen J, Kuhmonen J. Hyperglycemia, excess weight, and history of hypertension as risk factors for poor outcome and cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102(6):998-1003.
139. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and sympto-

- matic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1603-9.
140. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke.* 2009;40(6):e424-e430.
  141. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(3):156-60.
  142. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DR, Rinkel GJ. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2003;61(8):1132-3.
  143. Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H. Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000;102(2):78-83.
  144. Blasi A, Fabregas N, Valero R, Salvador L, Zavala E. Outcome after spontaneous subarachnoid hemorrhage. Relationship between admission glycemia and clinical status on admission and on hospital discharge. *Med Clin (Barc).* 2000;114(16):614-6.
  145. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke.* 2006;37(1):199-203.
  146. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):406-17.
  147. Bilotta F, Caramia R, Paoloni FP, Delfini R, Rosa G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology.* 2009;110(3):611-9.
  148. Latorre JG, Chou SH, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009;40(5):1644-52.
  149. Goodman JC, Valadka AB, Gopinath SP, Uzura M, Robertson CS. Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1965-73.
  150. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke.* 2008;39(7):2141-3.
  151. Albrecht RF, Wass CT, Lanier WL. Occurrence of potentially detrimental temperature alterations in hospitalized patients at risk for brain injury. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(7):629-35.
  152. Commichau C, Scarmeas N, Mayer SA. Risk factors for fever in the neurologic intensive care unit. *Neurology.* 2003;60(5):837-41.
  153. Ling GS. More heat to treat fever in subarachnoid hemorrhage? *Neurology.* 2007;68(13):973-4.
  154. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology.* 2007;68(13):1013-9.
  155. Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Graftiaux JP, Guyot JF. Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurol.* 1980;14(6):459-65.
  156. Falagas ME, Nikou SA, Siempos II. Infections related to coils used for embolization of arteries: review of the published evidence. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(6):697-701.
  157. Audibert G, Baumann A, Charpentier C, Mertes PM. Deleterious role of hyperthermia in neurocritical care. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(4):345-51.
  158. Harris C. Recognizing thyroid storm in the neurologically impaired patient. *J Neurosci Nurs.* 2007;39(1):40-2, 57.
  159. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology.* 2001;56(10):1299-304.
  160. Oddo M, Frangos S, Milby A, Chen I, Maloney-Wilensky E, Murtrie EM, et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory Fever. *Stroke.* 2009;40(5):1913-6.
  161. Badjatia N. Hyperthermia and fever control in brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(7 Suppl):S250-S257.
  162. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, Alberts MJ, Batjer HH, Watts CM, et al. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008;63(2):212-7.
  163. Audibert G, Baumann A, Charpentier C, Mertes PM. [Deleterious role of hyperthermia in neurocritical care]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(4):345-51.
  164. Hinz J, Rosmus M, Popov A, Moerer O, Frerichs I, Quintel M. Effectiveness of an intravascular cooling method compared with a conventional cooling technique in neurologic patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007;19(2):130-5.
  165. Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, van der Hoeven JG. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study. *Crit Care.* 2007;11(4):R91.
  166. Cormio M, Citerio G. Continuous low dose diclofenac sodium infusion to control fever in neurosurgical critical care. *Neurocrit Care.* 2007;6(2):82-9.
  167. Cormio M, Citerio G, Spear S, Fumagalli R, Pesenti A. Control of fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. *Intensive Care Med.* 2000;26(5):552-7.
  168. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2383-9.
  169. Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, Dumont AS, Kassell NF, Nathan B. Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009;10(2):157-65.
  170. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2070-5.
  171. Mertes PM, Baumann A, Audibert G. Transfusion in neurosurgery. *Transfus Clin Biol.* 2008;15(5):205-11.
  172. Naidech AM, Kahn MJ, Soong W, Green D, Batjer HH, Bleck TP. Packed red blood cell transfusion causes greater hemoglobin rise at a lower starting hemoglobin in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;9(2):198-203.
  173. Frietsch T, Kirsch JR. Strategies of neuroprotection for intracranial aneurysms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):595-630.
  174. Grasso G, Buemi M, Alafaci C, Sfacteria A, Passalacqua M, Sturiale A, et al. Beneficial effects of systemic administration of recombinant human erythropoietin in rabbits subjected to subarachnoid hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(8):5627-31.
  175. Murphy AM, Xenocostas A, Pakkiri P, Lee TY. Hemodynamic effects of recombinant human erythropoietin on the central nervous system after subarachnoid hemorrhage: reduction of microcirculatory impairment and functional deficits in a rabbit model. *J Neurosurg.* 2008;109(6):1155-64.
  176. Springborg JB, Ma X, Rochat P, Knudsen GM, Amtorp O, Paulson OB, et al. A single subcutaneous bolus of erythropoietin normalizes cerebral blood flow autoregulation after subarachnoid haemorrhage in rats. *Br J Pharmacol.* 2002;135(3):823-9.
  177. Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical article. J Neurosurg.* 2009;111(1):171-80.
  178. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008;62(1):80-7.
  179. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, Ashley WW, Sicard GA, Rich KM. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2009;110(5):1010-4.
  180. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, Kalyvas JT, Cleveland JR, Mocco J, et al. Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res.* 2008;30(9):889-92.
  181. Siironen J, Juvela S, Varis J, Porras M, Poussa K, Ilveskero S, et al. No effect of enoxaparin on outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Neurosurg.* 2003;99(6):953-9.