

Efecto de la simvastatina en vasoespasmo e isquemia cerebral retardada en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática

Samuel Juárez-Reyes, Antonio Arauz-Góngora

RESUMEN

La enfermedad vascular cerebral (EVC) constituye la segunda causa global de muerte (97 %) de las cuales el 89% sucede en países de ingresos bajos o medios. La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA) es un subtipo de EVC, que afecta cualquier edad; corresponde al 5% de eventos cerebrovasculares situándola en la cuarta causa de estos. El presente trabajo es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se lleva a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de junio 2013 a febrero 2014, se incluyeron a 20 pacientes.

Palabras clave: simvastatina, vasoespasmo, isquemia cerebral, hemorragia subaracnoidea aneurismática.

Effect of simvastatin in delayed cerebral vasospasm and ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage controlled clinical trial

ABSTRACT

Cerebrovascular disease (CVD) is the second overall cause of death (97%) of which 89% occurs in low or middle income. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a subtype of EVC, which affects any age; corresponds to 5% of stroke putting it in the fourth cause of these. This study is a randomized, double-blind, placebo-controlled trial is being conducted at the National Institute of Neurology and Neurosurgery in June 2013 to February 2014, were included 20 patients.

Key words: simvastatin, vasospasm, cerebral ischemia, aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

La enfermedad vascular cerebral (EVC); es un problema de salud pública a nivel mundial constituye la segunda causa global de muerte (9.7%) de los cuales el 89% ocurre en países de ingresos bajos o medios. La OMS; proyecta que el total de muertes por EVC aumente de seis millones en 2010 a ocho millones anuales en 2030.

El término EVC abarca de manera general al grupo de trastornos circulatorios de naturaleza isquémica o hemorrágica, que afecta al encéfalo o una área de este, causados por un proceso patológico primario en al menos un vaso sanguíneo cerebral.

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA) es un subtipo de enfermedad vascular cerebral (EVC) que afecta cualquier edad. Corresponde al 5 % de eventos cerebrovasculares, situándola en la cuarta causa

Recibido: 4 marzo 2014. Aceptado: 28 marzo 2014.

Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Correspondencia: Samuel Juárez-Reyes. Facultad de Medicina División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México. E-mail: mysjuarez@hotmail.com

de estos. En los Estados Unidos de Norteamérica, se calcula que afecta a más de 30,000 personas al año.

A diferencia de otros tipos de EVC la incidencia de HSA ha permanecido sin modificación en las últimas décadas con cerca de nueve casos por cada 1,000,000 de habitantes por año. Los pacientes son más jóvenes comparándolos con quienes sufren otro tipo de EVC, la media de edad es de 55 años. La HSA tiene prevalencia en mujeres (3:2), su presentación sugiere un patrón estacional (invierno y primavera), diurno (matutino tardío) y predominio de un día de la semana (domingo).

La HSA es definida como presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, entre la membrana aracnoides y piamadre, que rodean encéfalo y médula espinal, puede ser clasificada como traumática y no traumática. La ruptura de un aneurisma sacular a nivel de las cisternas de la base del cerebro es la causa más frecuente de HSA no traumática (80 a 85%), otras causas no aneurismáticas incluyen: drogas estimulantes, disección arterial, fístulas durales, hemorragia perimesencefálica, aneurismas sépticos y malformaciones arteriovenosas⁷.

De todos los pacientes que presentan hemorragia subaracnoidea de un 15 al 20 % tendrán otra causa diferente a un aneurisma. La mayoría tienen una angiografía negativa y siguen un curso benigno. Menos del 5% tendrá una malformación arteriovenosa (MAV) o neoplasia.

La HSA aneurismática tiene altos índices de mortalidad y morbilidad; el 45 % de pacientes fallece en los primeros 30 días y del 50 % de los supervivientes queda algún tipo de secuela irreversible (alteraciones neuropsiquiátricas, postrados en silla de ruedas o en cama) incrementándose cuando se complica con isquemia cerebral tardía (ICT) e infarto cerebral (IC). La ICT secundaria a vasoespismo se presenta en 30 % de pacientes con HSA aneurismática, es una causa importante de mal pronóstico (muerte o dependencia). Reduciendo las consecuencias de isquemia, mediante neuroprotección se pueden mejorar los resultados después de HSA.

El vasoespismo angiográfico se detecta en el 70 % de los casos después de HSA, pero sólo del 20 al 40 % de los pacientes son sintomáticos. No existe una definición estandarizada para vasoespismo sintomático. En la actualidad se define como vasoespismo documentado por DTC y/o angiografía asociado a deterioro neurológico después de descartar otras causas que incluyen crisis convulsivas, hidrocefalia, edema cerebral, alteraciones metabólicas, efecto medicamentoso e infección.

La ICT típicamente ocurre entre 3 y 14 días después del sangrado inicial, clínicamente se manifiesta como un cambio en el nivel de consciencia y/o nuevo

déficit neurológico. La ICT puede progresar a IC, ocasionando un déficit neurológico permanente, discapacidad y muerte. De hecho esta complicación tardía es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en pacientes en quienes se ha tratado efectivamente el aneurisma ya sea por colocación de *coils* o *clipaje* de aneurisma.

La ICT; se define como vasoespismo sintomático o un nuevo infarto en estudios de imagen (tomografía computada de cráneo y/o imagen por resonancia magnética de encéfalo) debida a vasoespismo. De los sujetos con vasoespismo angiográfico, sólo el 34 % desarrollan síntomas y el 41 % deterioro neurológico o un nuevo infarto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que se realizó a pacientes ingresados al servicio de urgencias del INNN; de junio 2013 a febrero 2014, con diagnóstico de HSA aneurismática. El diagnóstico de HSA se basa en la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo visto en TC, o si esta es negativa por xantocromía del LCR, la demostración de un aneurisma es prerequisite para inclusión.

Criterios de inclusión

a. Edad $\leq$ 18 años de edad, **b.** Tiempo del inicio del cuadro clínico y administración de simvastatina no mayor de 96 horas, **c.** Independencia antes de la HSA, **d.** Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

a. Pacientes con muerte encefálica, **b.** Tratamiento previo con estatinas, **c.** Tratamiento con anticoagulantes orales, **d.** Embarazo, **e.** Antecedente de insuficiencia hepática o renal, **f.** Imposibilidad para obtener consentimiento informado autorizado.

Presencia de efectos adversos nocivos relacionados al fármaco de estudio.

La aleatorización se ha realizado en bloques para asegurar un balance del brazo con placebo y tratamiento. Los frascos con tabletas se encuentran numerados en forma secuencial con cajas del medicamento iguales, simvastatina 40 mg y placebo.

Los pacientes incluidos en el protocolo reciben una dosis diaria de 40 mg de simvastatina o placebo. El medicamento se administra por vía oral o sonda nasogástrica, continuado por 21 días después de iniciada la HSA. Conjuntamente con el tratamiento en estudio

todos los pacientes reciben el manejo estándar de pacientes con HSA.

Se solicita al ingreso del paciente al protocolo BH, QS, ES, PFH, se anotan los resultados en la hoja de recolección de datos; así como, estudio *Doppler* transcraneal diario reportando velocidades medias, e índices de pulsatilidad de la arteria cerebral media, anterior y posterior tanto del lado derecho como izquierdo.

Se ha realizado un análisis preeliminar de datos obtenidos para determinar si el tratamiento con simvastatina reduce la presencia de vasoespasma en pacientes con HSA aneurismática.

El método estadístico utilizado para el análisis de datos fue «t» de *student* para una muestra, para determinar media y desviación estándar de las velocidades cerebrales en ambos grupos.

Dichos datos fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes de los cuales 9 (45%) corresponden al grupo A y 11 (55%) corresponden al grupo B. En el grupo A 2 (22%) pacientes corresponden al género masculino y 7 (78%) al género femenino, en cuanto a la edad se presentó una media de 53.33 con una desviación estándar de 4.69 (tabla 1).

En el grupo A 5 (56%) pacientes presentaron el antecedente de hipertensión arterial sistémica, 2 (22%) presentaron antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2 (tabla 1).

En el grupo A 3 (33%) pacientes presentaron antecedente de alcoholismo, y 6 (67%) pacientes no presentaron este antecedente (tabla 1).

En el grupo B 3 (27%) pacientes corresponden al género masculino y 8 (73%) al género femenino, en cuanto a la edad se presentó una media de 44.73 con una desviación estándar de 14.54 (tabla 1).

En el grupo B 8 (73%) pacientes presentaron el antecedente de hipertensión arterial sistémica, y 9 (82%) pacientes presentaron el antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2 (tabla 1).

En el grupo B 4 (36%) pacientes presentaron antecedentes de alcoholismo, y 7 (64%) no tuvieron este antecedente (tabla 1).

La distribución de la escala clínica de Hunt y Hess en el grupo A, fue la siguiente: 1 (11%) paciente presentó grado I, 3 (33%) pacientes presentaron grado II, 1 (11%) paciente presentó grado III, 3 (33%) pacientes presentaron grado IV, y 1 (11%) paciente presentó grado V (tabla 2).

La distribución de la escala de clasificación tomográfica de Fisher en el grupo A, fue la siguiente: 0

(0%) pacientes presentaron grado I, 2 (22%) pacientes presentaron grado II, 2 (22%) pacientes presentaron grado III, y 5 (56%) pacientes presentaron grado IV (tabla 2).

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas entre ambos grupos.

	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
Masculino	22% (n=2)	27% (n=3)
Femenino	78% (n=7)	73% (n=8)
Edad	53.33±4.69	44.73±14.54
Diabetes mellitus	22% (n=2)	82% (n=9)
Hipertensión arterial	56% (n=5)	73% (n=8)
Alcoholismo	33% (n=3)	36% (n=4)

Fuente: INNN.

Tabla 2. Escala clínica Hunt y Hess en ambos grupos.

	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
GRADO I	11% (n=1)	27% (n=3)
GRADO II	33% (n=3)	64% (n=7)
GRADO III	11% (n=1)	9% (n=1)
GRADO IV	33% (n=3)	0% (n=0)
GRADO V	11% (n=1)	0% (n=0)

Fuente: INNN.

Tabla 3. Escala de Fisher en ambos grupos.

	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
GRADO I	0% (n=0)	9% (n=1)
GRADO II	22% (n=2)	18% (n=2)
GRADO III	22% (n=2)	18% (n=2)
GRADO IV	56% (n=5)	55% (n=6)

Fuente: INNN.

Tabla 4. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACMD día 1	76.3±25	87.1±10.3
ACMD día 2	68.8±23.6	84.2±39.1
ACMD día 3	79.6±33.1	85.5±31.9
ACMD día 4	66±36.2	73.9±23.5
ACMD día 5	73.3±14.4	74.2±23.1
ACMD día 6	76±43.9	67.8±21
ACMD día 7	75±19.9	76±24.2
ACMD día 8	70±0	82±22.6
ACMD día 9	67±0	85.5±.70

Fuente: INNN.

Tabla 5. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACMI día 1	79.1±16.1	83.4±35.9
ACMI día 2	71.1±26.8	84±53.8
ACMI día 3	87.7±38	93.4±34.2
ACMI día 4	93.7±44.8	90.3±32
ACMI día 5	87±35.7	76.1±19.6
ACMI día 6	98.4±28	74.1±8.4
ACMI día 7	119.6±46.5	80.4±22.2
ACMI día 8	45±0	50.5±16.2
ACMI día 9	84±0	96.5±50.2

Fuente: INNN.

La distribución de la escala clínica de Hunt y Hess en el grupo B, fue la siguiente: 3 (27%) pacientes presentaron grado I, 7 (64%) pacientes presentaron grado II, 1 (9%) paciente presentó grado III, 0 (0%) pacientes presentaron grado IV, y 0 (0%) pacientes presentaron grado V (tabla 2).

La distribución de la escala de clasificación tomográfica de Fisher en el grupo B, fue la siguiente: 1 (9%) paciente presentó grado I, 2 (18%) pacientes presentaron grado II, 2 (18%) pacientes presentaron grado III, y 6 (55%) pacientes presentaron grado IV (tabla 2).

Tabla 6. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACAD día 1	57.1±9.9	43.2±15
ACAD día 2	64.6±51.2	59.7±32.3
ACAD día 3	50.8±17.6	64.5±35.1
ACAD día 4	52.6±15.6	60.8±32
ACAD día 5	48.8±18.1	56.7±26
ACAD día 6	51.4±12.8	55.5±20
ACAD día 7	78.3±46	59.4±29.4
ACAD día 8	144±0	66±2.8
ACAD día 9	93±0	74.5±6.3

Fuente: INNN.

Tabla 7. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACAI día 1	50.8±19.3	45.5±16.7
ACAI día 2	64.5±45.5	61±24.9
ACAI día 3	63.3±49.2	55.4±19.7
ACAI día 4	47.5±15	52.2±16.5
ACAI día 5	57.6±23.7	44.6±11.92
ACAI día 6	54.6±17.7	43.1±17
ACAI día 7	53±18.5	44.4±21.1
ACAI día 8	54±0	48±28.2
ACAI día 9	125±0	64±8.4

Fuente: INNN.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos hasta el momento en el presente estudio demuestran una mayor incidencia de HSA del sexo femenino en ambos grupos. Existe en el grupo B un mayor número de pacientes con antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial sistémica y alcoholismo.

En el grupo A el mayor número de pacientes corresponde al grado II (33%) y grado III (33%) de la escala de Hunt y Hess. En el grupo B el mayor número

Tabla 8. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACPD día 1	37.2±12.1	33.1±9.3
ACPD día 2	42.6±11	37.9±9.2
ACPD día 3	37.7±14.8	38.9±11.4
ACPD día 4	39.5±13.5	34±11.4
ACPD día 5	40.5±13.4	39.6±9.2
ACPD día 6	35.6±12.9	36.6±8.8
ACPD día 7	37.6±7.5	39±10.7
ACPD día 8	52±0	27±9.8
ACPD día 9	55±0	53.5±3.5

Fuente: INNN.

Tabla 9. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

Velocidad media	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACPI día 1	37.6±9.6	37.9±11.6
ACPI día 2	41±8.3	46.8±28.5
ACPI día 3	43.3±10.6	51.7±18.2
ACPI día 4	37.8±12	40.6±12.2
ACPI día 5	35.5±7.6	46.6±12
ACPI día 6	36.8±10.9	43.3±16.7
ACPI día 7	41±14.1	40.1±12.1
ACPI día 8	30±0	35±0
ACPI día 9	67±0	47±21.2

Fuente: INNN.

de pacientes corresponde al grado II (64%) de la escala de Hunt y Hess.

En el grupo A el mayor número de pacientes corresponde al grado IV (56%) de la escala de Fisher. En el grupo B el mayor número de pacientes corresponde al grado IV (55%) de la escala de Fisher.

En el grupo A se reporta vasoespasmo de la ACMI en 3 pacientes. En el grupo B se reporta vasoespasmo de la ACMD en 2 pacientes.

El presente estudio continua llevándose a cabo hasta completar el tamaño de la muestra calculada de 86 pacientes, al término de lo cual se llevará a cabo un análisis final y discusión de datos obtenidos.

Tabla 10. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

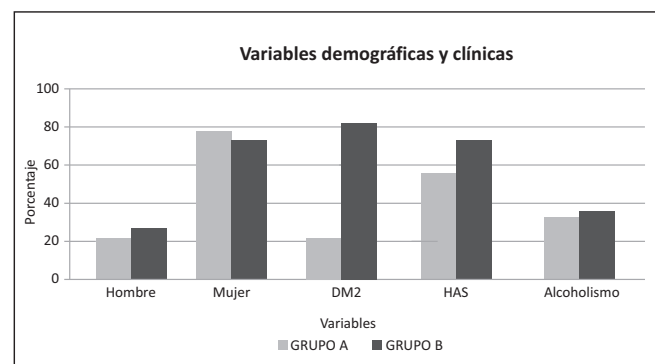
Vasoespasmo	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACMD1	0	0
ACMD2	0	2
ACMD3	1	1
ACMD4	1	1
ACMD5	0	0
ACMD6	1	0
ACMD7	0	0
ACMD8	0	0
ACMD9	0	0

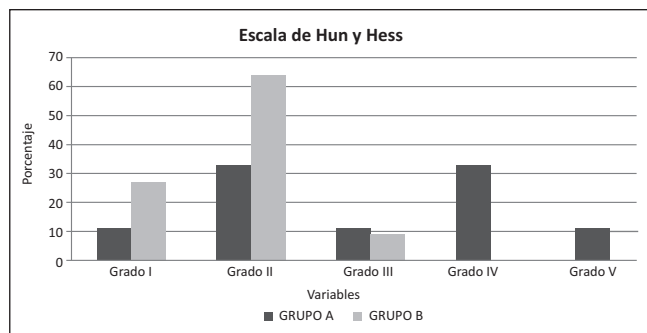
Fuente: INNN.

Tabla 11. Diferencias de las variables entre ambos grupos.

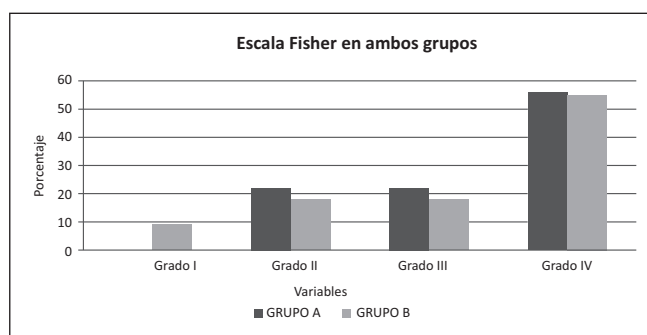
Vasoespasmo	GRUPO A (n=9)	GRUPO B (n=11)
ACMI1	0	1
ACMI2	1	2
ACMI3	2	2
ACMI4	3	2
ACMI5	2	0
ACMI6	2	0
ACMI7	1	0
ACMI8	0	0
ACMI9	0	1

Fuente: INNN.

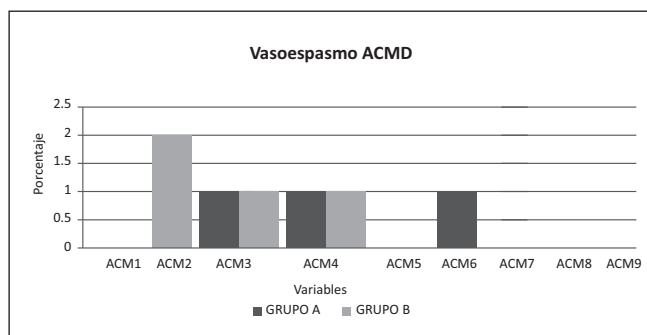
**Gráfica 1.** Diferencias de las variables demográficas y clínicas entre ambos grupos.



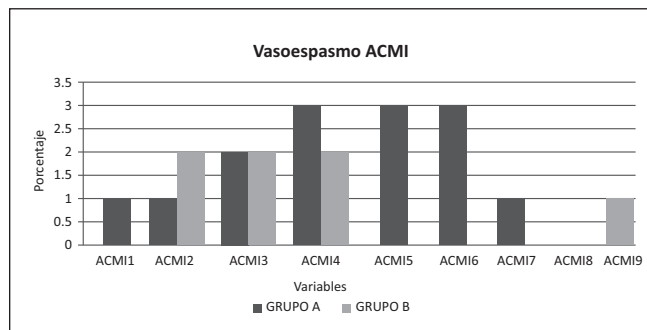
Gráfica 2. Diferencia de la variable escala Hunt y Hess en ambos grupos.



Gráfica 3. Diferencia de la variable escala Fisher en ambos grupos.



Gráfica 4. Diferencia vasoespasmo ACMD en ambos grupos.



Gráfica 5. Diferencia vasoespasmo ACMI en ambos grupos

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Feigin VL, Krishnamurthi R. Public health strategies could reduce the global stroke epidemic. *Lancet Neurol* 2010;9(9): 847-8.
2. Lavados PM, Hennis AJ, Fernandes JG, Medina MT, Legetic B, Hoppe A, et al. Stroke epidemiology prevention, and management strategies at a regional level: Latin America and the Caribbean. *Lancet Neurol* 2007;6(4):362-72.
3. 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 J Cereb Circul* 2009;40(3):994-1025.
4. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke J Cereb Circul* 1996;27(4):625-9.
5. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke J Cereb Circul* 2000; 31(8):1843-50.
6. Feigin VL, Anderson CS, Rodgers A, Bennett DA. Subarachnoid haemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern - evidence from meta- analysis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Societies* 2002;9(5):511-6.
7. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain J Neurol* 2001;124(Pt 2):249-78.
8. Topcuoglu MA, Ogilvy CS, Carter BS, Buonanno FS, Koroshetz WJ, Singhal AB. Subarachnoid hemorrhage without evident cause on initial angiography studies: diagnostic yield of subsequent angiography and other neuroimaging tests. *J Neurosurg* 2003;98(6):1235-40.
9. Hentschel S, Toyota B. Intracranial malignant glioma presenting as subarachnoid hemorrhage. The Canadian journal of neurological sciences *Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 2003;30(1):63-6.
10. Leng LZ, Fink ME, Iadecola C. Spreading depolarization: a possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2011;68(1):31-6.
11. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta- analysis. *Lan Neurol* 2009;8(7):635-42.
12. Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: Off J Internat Soc Cereb Blood Flow Metab* 2008;28(11): 1761-70.
13. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke J Cereb Circul* 2012;43(6):1711-37.
14. Hijdra A, Van Gijn J, Stefanko S, Van Dongen KJ, Vermeulen M, Van Crevel H. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinic anatomic correlations. *Neurol* 1986;36(3):329-33.
15. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management

- results. *J Neurosurg* 1990;73(1):18-36.
16. Iadecola C. Bleeding in the brain: Killer waves of depolarization in subarachnoid bleed. *Nat Med* 2009;15(10):1131-2.
 17. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Prac Neurol* 2007;3(5):256-63.
 18. 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 Resear* 2007;29(8):835-41.
 19. Hans P. Pharmacological therapeutic prospects of cerebral vasospasm. *Annales Francaises D'anesthesie et de Reanimation* 1996;15(3):374-81.
 20. Vermeulen M, van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychi* 1990;53(5):365-72.
 21. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56(9):947-59.
 22. Manno EM. Subarachnoid hemorrhage. *Neurol Clin* 2004;22(2):347-66.
 23. Beetham R. Recommendations for CSF analysis in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psych* 2004;75(4):528.
 24. Mitchell P, Wilkinson ID. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001;70(2):205-11.
 25. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2010;9(5):504-19.
 26. Arimura H, Li Q, Korogi Y, Hirai T, Katsuragawa S, Yamashita Y, et al. Computerized detection of intracranial aneurysms for three-dimensional MR angiography: feature extraction of small protrusions based on a shape-based difference image technique. *Medical Physics* 2006;33(2):394-401.
 27. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler vs angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke. J Cereb Circul* 2001;32(10):2292-8.
 28. Sloan MA, Haley EC, Jr Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol* 1989; 39(11):1514-8.
 29. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocritical Care* 2005; 2(2):110-8.
 30. Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Act Neurochir* 2005; 147 (3): 259-63; discussion 63.
 31. Horiuchi T, Tanaka Y, Hongo K. Surgical treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the 8th and 9th decades of life. *Neurosurg* 2005;56(3):469-75;discussion-75.
 32. Origitano TC, Wascher TM, Reichman OH, Anderson DE. Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution («triple-H» therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1990;27(5): 729-39; discussion 39-40. Epub 1990/11/01.
 33. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke; J Cereb Circul* 2003;34(6):1389-96.
 34. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke; a J Cereb Circul* 2005;36(5):1011-5.
 35. Shaw MD, Vermeulen M. Efficacy and safety of the endothelin receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. *J Neurosurg* 2000; 93(6):992-7.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Mutoh T, Kazumata K, Ishikawa T, Terasaka S. Performance of bedside transpulmonary thermodilution monitoring for goal-directed hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a J Cereb Circul* 2009;40(7):2368-74.
 40. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson AM, Molund T, Kristiansson KA, et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Act Neurochirur* 2002;144(7):703-12; discussion 12-3.
 41. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery* 2005;103(6):974-81.
 42. 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 Neurosurgery* 2000; 92(2):284-90.
 43. Morgan MK, Jonker B, Finfer S, Harrington T, Dorsch NW. Aggressive management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage based on a papaverine angioplasty protocol. *Journal of Clinical Neuroscience: Official J Neurosurg Society of Australasia* 2000;7(4):305-8.
 44. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo- controlled, multicenter phase III trial. *Stroke; a J Cereb Circul* 2010;41(5):921-6.
 45. 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; a J Cereb Circul* 2008;39(11):3015-21.
 46. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol* 2011;10(7):618-25.
 47. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Preventing vasospasm improves outcome

- after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocritical Care* 2010;13(3):416-24.
48. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke; J Cereb Circul* 2002;33(12):2950-6.
49. 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; a J Cereb Circul* 2005;36(9):2024-6.
50. 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; a J Cereb Circul* 2005;36(8):1627-32.
51. Rabinstein AA. Vasospasm and statin therapy: yet another cautionary tale. *Neurocritical Care* 2010;12(2):310-2.
52. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke; a J Cereb Circul* 1999;30(9):1969-73. Epub 1999/09/02.
53. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343(6257):425-30.
54. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, et al. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95(15):8880-5.
55. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke; a J Cereb Circ* 2002;33(9):2337-41.