

## Artículo de revisión

Actualidades en terapia intensiva neurológica  
Segunda parteHemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura  
de aneurisma

---

---

Raúl Carrillo Esper,\* Paul Leal Gaxiola,\*\* Rodolfo Arellano Cervantes\*\*\*

**Resumen**

La hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma es una causa frecuente de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva y se asocia a elevada morbimortalidad. El vasoespasma es una de las complicaciones tempranas más frecuentes y se relaciona con hipoperfusión, isquemia cerebral y el desarrollo de infartos cerebrales. Por este motivo su diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno son fundamentales para mejorar las posibilidades de sobrevida y disminuir las secuelas. El objetivo de este trabajo es revisar la fisiopatología de esta entidad y las actualidades relacionadas a su manejo.

**Palabras clave:** Hemorragia subaracnoidea, aneurisma cerebral, vasoespasma, embolización.

**Abstract**

*Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a significant cause of stroke in the Intensive Care Unit and is associated to an elevated morbimortality. Vasospasm is a major early complication and is related to hypoperfusion, cerebral ischemia and stroke. For this reason its diagnosis and treatment early and opportune are essentials in order to improve outcome and avoid sequels. The purpose of this article is to review the pathophysiology and advances on treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.*

**Key words:** Subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, vasospasm, coiling.

**Introducción**

La hemorragia subaracnoidea (HSA) secundaria a la ruptura de un aneurisma intracraneal es responsable del 15% de los eventos vasculares cerebrales (EVC) que ingresan a las Unidades de Terapia Intensiva (UTI).<sup>1</sup> Es más común en las mujeres con una relación 3:2. La mortalidad secundaria a la ruptura de un aneurisma cerebral es del 30 al 70% aun en Unidades de Cuidados Intensivos Neurológicos.<sup>2</sup> Aproximadamente el 20% de los enfermos fallece antes de recibir atención hospitalaria, principalmente por arritmias cardíacas, isquemia cerebral global o un incremento agudo de la presión intracraneal (PIC).<sup>3</sup> De los en-

fermos que sobreviven el evento, un 10 a 20% presentarán secuelas neurológicas que frecuentemente son incapacitantes a largo plazo.<sup>2</sup> El pronóstico y la evolución de estos enfermos depende de varios factores como son: 1) la gravedad del sangrado inicial, 2) el manejo perioperatorio del enfermo en las primeras horas del evento, 3) el clipaje o embolización del aneurisma, y 4) el desarrollo de complicaciones.<sup>4</sup>

**Fisiopatología**

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de aneurismas cerebrales son la hipertensión, el tabaquismo y el

www.medigraphic.com

---

\* Jefe de la UTI, Fundación Clínica Médica Sur. Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva.

\*\* Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico Hospital Médica Sur.

\*\*\* Estudiante de la carrera Médico Cirujano de la Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle.

abuso de alcohol.<sup>5</sup> En la última década diversos estudios clínicos y experimentales tanto en humanos como animales han demostrado la relación que existe entre el daño vascular, la activación de la respuesta inflamatoria y la remodelación vascular para el desarrollo de aneurismas.<sup>6</sup>

La presencia de flujo sanguíneo elevado, como el que se presenta en la hipertensión arterial, produce cambios en la remodelación del vaso sanguíneo a largo plazo con la finalidad de disminuir la tensión de la pared vascular.<sup>7</sup> Este proceso de adaptación induce dilatación vascular con cambios mínimos en el grosor de la pared. Posteriormente se presenta remodelación excéntrica del vaso y remodelación asimétrica, la cual altera aún más el flujo sanguíneo incrementándolo fundamentalmente en el segmento distal del cuello del aneurisma, lo que se denomina "zona de impacto".<sup>8</sup> Esta alteración del flujo se presenta como recirculación dentro del saco aneurismático, transformándolo de un flujo alto a un flujo bajo con cambios de dirección dentro del mismo. Los componentes de la sangre permanecen en las regiones de bajo flujo durante más tiempo, favoreciendo de esta manera la adhesión de leucocitos y plaquetas al endotelio, con expresión de moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1) y citocinas como la proteína quimiotáctica de los monocitos tipo 1. Estas moléculas atraen neutrófilos y monocitos circulantes, que facilitan la infiltración de la pared del vaso por polimorfonucleares, los que a su vez secretan metaloproteinasas, elastasas y citocinas, lo que favorece el remodelamiento vascular excéntrico.<sup>9-11</sup>

## Complicaciones de la HSA

La HSA se asocia a complicaciones graves que se presentan en el curso de la enfermedad. Las más importantes son el resangrado, hematoma intracerebral, hemorragia intraventricular, vasoespasmos e hidrocefalia.

### Resangrado

Es la complicación más temida y se presenta en los primeros días del primer evento. En los casos no sometidos a tratamiento alguno, el riesgo de resangrado en las primeras 4 semanas se estima entre el 35 al 40%.<sup>12</sup> La mortalidad de los enfermos que presentan resangrado se incrementa desde 50 a 80%.<sup>13</sup>

### Vasoespasmos

Con el advenimiento del tratamiento temprano con clipaje o embolización, el vasoespasmos y el Déficit Neurológico

Isquémico Tardío (DNIT) se han vuelto las complicaciones más temidas en los enfermos con HSA.<sup>14</sup>

### Fisiopatología del vasoespasmos

Se presenta en los siguientes días después del evento de HSA, habitualmente entre el cuarto y el décimo día, y puede persistir hasta en un periodo de 2 a 4 semanas.<sup>14</sup> El vasoespasmos está directamente relacionado con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. Los componentes de la oxihemoglobina tienen propiedades espasmogénicas por diversos mecanismos. La oxihemoglobina libera endotelina, generando radicales libres de oxígeno que producen peroxidación de lípidos y contracción del músculo liso,<sup>15</sup> inhibiendo al mismo tiempo la acción vasodilatadora del óxido nítrico.<sup>16</sup> Existe también un incremento en la actividad de la proteínasa C, con liberación del calcio intracelular. Los cambios en la pared vascular por inflamación de la íntima e hiperplasia de la adventicia y el remodelamiento de la pared vascular perpetúan la disminución del diámetro.<sup>18</sup>

Una secuela grave del vasoespasmos cerebral es el DNIT secundario a hipoperfusión cerebral. Sin embargo, el vasoespasmos no es la única causa de hipoperfusión cerebral en HSA. La pérdida de la autorregulación en las arterias cerebrales distales, la depleción del volumen intravascular y el tromboembolismo contribuyen al desarrollo de esta entidad.<sup>19-21</sup>

### Diagnóstico de vasoespasmos

El inicio de los síntomas de vasoespasmos puede ser insidioso o súbito. Los síntomas como cefalea intensa, rigidez de nuca y elevación de la temperatura, son inespecíficos. Otras manifestaciones como el delirium, confusión, deterioro del estado de alerta con o sin déficit neurológico focal se presentan frecuentemente en estos enfermos. La valoración neurológica continua es fundamental como parte de la monitorización neurológica en la UTI. La monitorización y evaluación clínica puede confundir el diagnóstico de vasoespasmos con otras complicaciones de la HSA<sup>22</sup> (Tabla I).

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

La angiografía cerebral sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de vasoespasmos cerebral, sin embargo en los enfermos con grave inestabilidad hemodinámica secundaria a HSA el traslado de los enfermos a una sala de

hemodinamia para realizar dicho procedimiento es complicado por lo que existen técnicas no invasivas que son usadas en la cabecera del enfermo que tienen una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de vasoespasmo como el ultrasonido Doppler transcraneal (DTC). El uso de la tomografía axial computada (TAC) contrastada y técnica de perfusión cerebral son herramientas útiles para evaluar la hemodinamia y el metabolismo cerebral de los enfermos con HSA. En la *tabla II* se describen los diferentes métodos para monitorizar el vasoespasmo cerebral en los enfermos con HSA.<sup>23</sup>

### Pronóstico de la HSA

El factor pronóstico más importante es la severidad del sangrado inicial, que puede ser medido por escalas como Hunt y Hess, la escala de la World Federation of Neurolo-

**Tabla I.** Diagnóstico diferencial del déficit neurológico isquémico tardío en hemorragia subaracnoidea.<sup>22</sup>

Categoría	Causas
Electrolíticas	Hiponatremia, hipernatremia
Gases sanguíneos	Hipoxia, hipercapnia
Circulatorias	Hipotensión, hipovolemia, hemodilución, bajo gasto cardíaco, arritmias
Infecciosas	Neumonía, otras infecciones sistémicas
Introgénicas	Reacción medicamentosa, falla renal
Otras	Fiebre
Neurológicas	Resangrado, hemorragia epidural, hemorragia subdural, hemorragia intraventricular, hidrocefalia, hemorragia postoperatoria, edema o infarto, meningitis, ventriculitis, convulsiones, estado postictal

gical Surgeons (WFNS) y por la cantidad de sangrado observado en la TAC por la escala de Fisher. En la *tabla III* se muestran las escalas más empleadas para evaluar a los enfermos con HSA.

### Tratamiento

#### Prevención de resangrado

El objetivo principal inicial en el tratamiento de la ruptura de aneurisma es prevenir el resangrado mediante clipaje o embolización.

El International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group<sup>24</sup> demostró que tanto el clipaje como la embolización del aneurisma son opciones terapéuticas viables, sin embargo se observó menos discapacidad a un año en aquellos enfermos con embolización endovascular, con el mismo beneficio hasta siete años después. Sin embargo, cabe destacar que los enfermos incluidos en este estudio ingresaron a centros hospitalarios donde se dispone tanto de embolización o clipaje. La localización del aneurisma influye en la decisión terapéutica ya que los aneurismas en la circulación posterior son tratados con mejores resultados con la embolización,<sup>25</sup> mientras que los aneurismas con cuellos largos son candidatos a clipaje del aneurisma.<sup>26</sup> El tratamiento ya sea mediante clipaje o embolización debe realizarse en las primeras 72 horas después del evento.<sup>27</sup>

#### Manejo del vasoespasmo y DNIT

Existen varias opciones terapéuticas para prevenir y tratar el vasoespasmo y evitar el DNIT. Dentro de estas opcio-

**Tabla II.** Diferentes técnicas de monitorización vasoespasmo.<sup>23</sup>

Método	Índices diagnósticos	Comentarios
Angiografía cerebral	Estándar de oro para el diagnóstico de vasoespasmo	No proporciona información del estado hemodinámico o metabólico cerebral
TAC angiografía y perfusión	Define la vasculatura cerebral y demuestra zonas de hipoperfusión cerebral	
DT	VF > 120-140 cm/seg o incremento de VF > 50 cm/seg en 24 horas	Ampliamente usado en la cabecera del enfermo, variación intra e interoperador
Microdiálisis cerebral	Incremento en el índice lactato/piruvato, glicerol y glutamato	Puede predecir de una manera sensible isquemia cerebral retardada
Presión tisular de O <sub>2</sub>	< 20 mmHg	Medición local que frecuentemente no relaciona con el estado global cerebral
Electroencefalograma	Ondas lentas correlacionan con vasoespasmo	Técnica que cada vez se utiliza más en las UTIs neurológicas

TAC: Tomografía axial computada; VF, Velocidad de flujo; DT, Doppler transcraneal

nes se encuentra el uso de antagonistas de canales de calcio, las estatinas, la terapia triple "H", el magnesio y antagonistas de endotelina (Tabla IV).

*Antagonistas de canales de calcio*

De este grupo de fármacos la nimodipina es el que mejores resultados ha demostrado. La nimodipina es un antagonista de los canales de calcio dependientes de voltaje tipo-L. El efecto benéfico de la nimodipina se ha demostrado en diferentes series<sup>28</sup> con reducción del riesgo absoluto de 5.1% y número necesario a tratar de 20 enfermos, con efectos neuroprotectores más que efectos en la vasculatura cerebral,<sup>29</sup> y sin efecto en la mortalidad con respecto a placebo.

Otros antagonistas de los canales de calcio como la nicardipina o el fasudil no han logrado impactar de manera significativa en la evolución de los enfermos con HSA.

La principal complicación en el uso de la nimodipina es la hipotensión, por lo que deberá titularse de manera estrecha en todos los enfermos. La dosis de la nimodipina es

de 60 miligramos cada cuatro horas y deberá iniciarse inmediatamente después del diagnóstico de HSA y administrarse hasta 21 días del primer evento.<sup>30</sup>

*Terapia Triple-H*

El uso de la terapia Triple-H está basada en las consecuencias hemodinámicas del vasoespasmo cerebral. El flujo sanguíneo a través de las arterias estrechas se convierte en el principal limitante del flujo sanguíneo cerebral y se rige mediante la ley de Poiseuille ( $Q = \Delta\tau r^4 / 8L\eta$ ; donde  $\Delta\tau$  = gradiente de presión,  $r$  = el radio del vaso,  $\eta$  = la viscosidad). Las únicas variables que se pueden modificar son el gradiente de presión y la viscosidad de la sangre. En base a lo anterior, la terapia Triple-H comprende la hemodilución, hipertensión e hipervolemia con la finalidad de mejorar el flujo sanguíneo cerebral.<sup>31</sup>

La terapia Triple-H se ha usado de manera profiláctica posterior al clipaje de aneurisma, demostrando que su uso disminuye la incidencia de DNIT.<sup>32,33</sup> Sin embargo, también se ha descrito una menor incidencia de DNIT en aque-

**Tabla III.** Escalas para la evaluación de la HSA clínica y por imagen.

Escala de la World Federation of Neurosurgical Surgeons		
Grado WFNS	Escala de Coma de Glasgow	Déficit focal
I	15	Ausente
II	14-13	Ausente
III	14-13	Presente
IV	12-7	Presente o ausente
V	6-3	Presente o ausente

Escala de Hunt y Hess	
Categoría	Criterios
Grado I	Asintomático o déficit neurológico mínimo y ligera rigidez de nuca
Grado II	Cefalea moderada a severa, rigidez de nuca, parálisis de nervio craneal sin otro déficit neurológico
Grado III	Somnolencia, confusión, déficit focal moderado
Grado IV	Estupor, hemiparesia moderada a severa, posición de descerebración temprano y trastornos neurovegetativos
Grado V	Coma profundo, posición de descerebración, apariencia moribunda

**NOTA:** En enfermedad sistémica grave, como hipertensión arterial, diabetes, arteriosclerosis grave, enfermedad pulmonar crónica, y vasoespasmo grave observado en la angiografía coloca al paciente en la siguiente escala no favorable.

Escala de Fisher	
Grado I	No se observa sangre en TC
Grado II	Sangrado difuso que no es lo suficiente denso como para representar un coágulo homogéneo grueso
Grado III	Sangrado denso que representa un coágulo mayor de 1 mm de grosor en el plano vertical o mayor de 5 x 3 en el plano longitudinal y transversal; predice vasoespasmo severo
Grado IV	Sangrado intracerebral o intraventricular, con o sin sangrado de las cisternas basales

llos enfermos donde el objetivo es mantener un estado de normovolemia, con menos efectos adversos con respecto a los enfermos donde el objetivo es mantener un estado hipervolémico.<sup>34</sup> En la *tabla V* se muestran las medidas profilácticas de la Triple-H.<sup>15</sup>

Una vez que se han presentado signos o síntomas de vasoespasmo, la terapia Triple-H se debe implementar de una manera más agresiva (*Tabla VI*), donde además de lo expuesto en el tratamiento profiláctico, se trazan como objetivos la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar y la medición e incremento del índice cardíaco como objetivos terapéuticos.<sup>15</sup>

El nivel de evidencia que apoya el uso de la terapia Triple-H es bajo, sin demostrar beneficios en la sobrevida y evolución de los enfermos con HSA.<sup>35</sup> A pesar de estos resultados, esta terapéutica se usa en la mayoría de las UTI neurológicas.

La terapia Triple-H no está exenta de efectos adversos los que están relacionados con los cambios hemodinámicos sistémicos y en el Sistema Nervioso Central. Las complicaciones neurológicas de la terapia Triple-H comprenden agravamiento del edema cerebral, resangrado, incremento de la presión intracraneal e infarto hemorrágico, las complicaciones sistémicas son hiponatremia dilucional, insuficiencia cardíaca con edema pulmonar, y complicaciones relacionadas a la colocación de un catéter Swan-Ganz.<sup>15</sup>

### Sulfato de magnesio

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante. El magnesio se encuentra en tres estados diferentes en el plasma: disociado/ionizado, unido a la albúmina o en complejos fosfato, citrato u otros aniones. Su forma

activa es cuando está en forma libre o ionizado. El magnesio comparte el mismo perfil bioquímico con los bloqueadores de los canales de calcio sintéticos, por lo que el magnesio es considerado como un antagonista natural. La concentración de calcio intracelular es el mayor determinante de la contracción del músculo liso.

En estudios experimentales, el magnesio tiene la capacidad de inhibir la liberación de aminoácidos excitatorios, bloquear a los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y prevenir la entrada de calcio a la célula, todos éstos implicados en la fisiopatología del vasoespasmo cerebral.<sup>36</sup> Los estudios realizados en humanos, han demostrado disminuir el DNIT y mejorar la sobrevida,<sup>37-39</sup> sin embargo no se han realizado estudios fase III para demostrar la utilidad del sulfato de magnesio posterior a una hemorragia subaracnoidea. La dosis de sulfato de magnesio recomendada es una infusión de 16 mmol en 15 minutos y posteriormente una infusión de 65 mmol en 24 horas.<sup>38</sup>

La ventaja de la terapéutica con infusión de sulfato de magnesio es su bajo costo y fácil titulación en las UTI tanto en sangre, como en líquido cefalorraquídeo cuando se dispone de un catéter intraventricular o subaracnoideo.

### Estatinas

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (estatinas) reducen la inflamación vascular, inhiben la proliferación del músculo liso vascular, disminuyen la agregación plaquetaria y promueven la vasodilatación cerebral mediada por óxido nítrico.<sup>23</sup> En los enfermos con HSA existe una pérdida de la capacidad de autorregulación cerebral, y las estatinas han demostrado mejorar la capacidad de autorregulación cerebral, con menor inci-

**Tabla IV.** Tratamiento del vasoespasmo cerebral.<sup>23</sup>

Tratamiento	Beneficios en sobrevida	Nivel de evidencia
Nimodipina	Sí	Ensayos controlados aleatorizados Revisiones sistemáticas
Magnesio	Probables	Estudios de cohorte Ensayos controlados aleatorizados de baja calidad
Estatinas	Probables	Estudios de cohorte Ensayos controlados aleatorizados de baja calidad
Terapia triple H	Ninguno para prevención Probablemente para tratamiento de DNT	Opinión de expertos Pequeños ensayos controlados aleatorizados que no muestran beneficios claros
Tirilazad	Ninguno	Ausencia de evidencia crítica
Hipotermia	Ninguno en uso perioperatorio Posible beneficio en UCI	Posible efecto en pacientes con grado neurológico bajo Ensayos controlados aleatorizados
Tratamiento intravascular	Probable	Series de casos Series de casos no controladas demuestran beneficios

dencia en DNIT en enfermos tratados con pravastatina en las primeras horas después del evento de HSA.<sup>40</sup>

La simvastatina (80 mg/d) y la pravastatina (40 mg/d) han demostrado disminuir las velocidades de flujo en el DTC en los enfermos con vasoespasmio, así como disminuir el vasoespasmio en estudios angiográficos,<sup>41,42</sup> con mejoría en la evolución neurológica con seguimiento a un año en comparación al grupo placebo.

Al igual que para el magnesio, hasta la fecha no existen estudios de fase III en enfermos con HSA y uso de estatinas, aunque la tendencia indica que tiene un efecto benéfico en estos enfermos, con mínimos efectos adversos secundarios a su uso.

### *Inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE)*

Recientemente estudios clínicos y experimentales sugieren que la endotelina (ET) tiene un papel importante en

el vasoespasmio secundario a HSA.<sup>43</sup> Este potente vasoconstrictor tiene tres isoformas de ET, ET-1, ET-2 y ET-3, que actúan en tres receptores distintos, ET<sub>A</sub>, ET<sub>B1</sub>, ET<sub>B2</sub>.<sup>44</sup> El incremento de ET-1 tanto en líquido cefalorraquídeo como en plasma se ha correlacionado con vasoespasmio severo.<sup>45</sup> La ET es sintetizada a nivel del endotelio como un péptido con grandes cadenas de aminoácidos que no tiene actividad hasta que es convertida a nivel plasmático por ECE metaloproteasas sensibles a fosforamidón en péptidos más pequeños que sí tienen actividad vasoconstrictora.<sup>46</sup>

El uso del fosforamidón intravenoso ha sido estudiado en animales con HSA y tiene un impacto en la evolución del vasoespasmio cerebral al incrementar el flujo sanguíneo en las zonas isquémicas cerebrales, también en estudios experimentales en animales ha demostrado tener actividad antagónica de la enzima convertidora de angiotensina, mecanismo que favorece aún más el flujo sanguíneo en las zonas con vasoespasmio cerebral.<sup>47</sup> A pesar de los resultados alentadores en estudios experimentales en animales, no se ha descrito el uso de los inhibidores de ECE en humanos.

**Tabla V.** Recomendaciones prácticas para profilaxis.<sup>15</sup>

- Antes de clipar el aneurisma:
  - Evitar medicamentos antihipertensivos (a menos que la presión sistólica sea mayor a 140 mmHg y la diastólica mayor a 90 mmHg)
  - Evitar diuréticos
  - Nimodipina (60 mg p.o. q4h por 21 días)
- Después de clipar el aneurisma:
  - Mantener líquidos intravenosos (Lactato de Ringer o solución salina) a 100-150 cc/hora
  - Mantener la presión venosa central entre 10 y 12 mmHg
  - Monitorear el sodio sérico (si es menor a 135 meq/L administrar solución de NaCl 3% por vía intravenosa)

**Tabla VI.** Recomendaciones prácticas para tratamiento.<sup>15</sup>

- Colocar un catéter central para monitorear la presión venosa central (PVC)
- Considerar cateterización de la arteria pulmonar (monitorear presión en cuña e índice cardiaco cada 4-6 horas)
- PVC o presión en cuña a 12-16 mmHg con cristaloides o bolos de albúmina
- Mantener la presión sistólica entre 140 y 160 mmHg
  - Si la presión arterial media es utilizada, mantenerla por arriba de 120 mmHg
- Vasopresores: fenilefrina, dopamina, dobutamina o norepinefrina para mantener el índice cardiaco entre 5-6 litros
  - Evitar antihipertensivos
- Considerar terapia endovascular; angioplastia con balón, papaverina intra-arterial

### *Antifibrinolíticos*

El resangrado en los enfermos con HSA probablemente sea secundario a la disolución del coágulo por el sistema fibrinolítico en el líquido cefalorraquídeo. El resangrado es causa importante de muerte y evolución desfavorable en los enfermos con ruptura de aneurisma y HSA, por lo que en 1967 se describió por primera vez el uso de antifibrinolíticos en HSA.<sup>48</sup>

Una revisión sistemática de HSA y antifibrinolíticos demostró un mayor número de complicaciones con el uso de estos fármacos por lo que se recomienda evitarlos.<sup>48</sup>

### *Agentes antiplaquetarios*

La presencia de vasoespasmio es el principal determinante del DNIT, sin embargo se ha descrito que la agregación plaquetaria y el incremento en la liberación del tromboxano A<sub>2</sub> en el vaso sanguíneo dañado tiene un papel importante en el desarrollo de DNIT en los enfermos con HSA. El uso de agentes antiplaquetarios tienden a mejorar la evolución de los enfermos con HSA probablemente por la reducción de la isquemia secundaria. Sin embargo, también se asocia incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que los resultados no son concluyentes y su uso no está recomendado en la HSA.<sup>49</sup>

### Óxido nítrico (ON)

Uno de los mecanismos propuestos de la disfunción vascular cerebral posterior a una HSA es la disfunción de la sintetasa de óxido nítrico neuronal (SONn), la cual en condiciones normales produce óxido nítrico favoreciendo la vasodilatación arterial cerebral. La degradación de la hemoglobina acumulada en el espacio subaracnoideo inhibe la función de la SONn, favoreciendo la vasoconstricción. El uso de fármacos donadores de ON han demostrado de manera experimental favorecer la vasodilatación cerebral. Los nitratos son el grupo de fármacos más estudiados como donadores de ON, aunque no se ha logrado desarrollar un estudio de fase II para demostrar su utilidad en este grupo de enfermos.<sup>50</sup>

### Agentes fibrinolíticos

El uso de agentes antitrombóticos en el tratamiento del vasoespasmio posterior a una HSA se ha descrito tanto en animales como en humanos. Un meta-análisis demostró disminución en la mortalidad y la incidencia de DNIT.<sup>51</sup> El uso de urokinasa en el espacio subaracnoideo también ha demostrado beneficios en cuanto a mortalidad y menor incidencia de DNIT.<sup>51</sup> Sin embargo, no existen estudios aleatorizados, controlados que demuestren la efectividad de los agentes antitrombóticos en el tratamiento de vasoespasmio en enfermos con HSA.

### Antioxidantes y rescatadores de radicales libres de oxígeno

El tirilazad, un potente inhibidor de la activación de la peroxidación lipídica, ha demostrado mejorar la sobrevida y evolución en los enfermos con HSA, aunque el efecto benéfico sólo se demostró con significancia estadística durante el primer mes de seguimiento.<sup>53</sup> Sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado en este grupo de pacientes y todavía no se puede recomendar el uso rutinario de estos fármacos.

### Tratamiento endovascular del vasoespasmio

Cuando el tratamiento farmacológico no ha sido exitoso se puede recurrir al tratamiento endovascular, el cual puede realizarse mediante angioplastia con balón o angioplastia química farmacológica.

### Angioplastia con balón

En 1984 se registró la primera serie de enfermos tratados con angioplastia con balón en HSA, demostrando una

mejoría significativa del vasoespasmio y de la sintomatología.<sup>54</sup> Diversos reportes han confirmado la mejoría del vasoespasmio después del tratamiento con angioplastia con balón, reportando complicaciones en el 5% de los casos como la ruptura de la arteria y evento vascular cerebral isquémico secundario a oclusión de la arteria.<sup>55</sup> Sin embargo, la mejoría neurológica ha sido reportada entre el 30 al 80% de los enfermos, la cual es en la mayoría de los casos permanente.<sup>56</sup> A pesar de estos resultados, sólo se ha realizado un estudio controlado, retrospectivo no aleatorizado donde los resultados no fueron concluyentes.<sup>57</sup>

### Angioplastia química farmacológica

La papaverina, un relajante no específico del músculo liso que produce vasodilatación vía la inhibición de las fosfodiesterasas AMPc y cMPC, es administrada por la vía intraarterial para disminuir el vasoespasmio secundario a HSA.<sup>58</sup> Los resultados con la administración de papaverina no son tan alentadores comparados con la angioplastia con balón, sin embargo tiene una mayor ventaja que este último cuando el vasoespasmio está localizado en la porción distal de la arteria.<sup>59</sup> La desventaja de la administración de papaverina es su vida media corta y por lo tanto la recurrencia de vasoespasmio arterial, por lo que es necesaria la reintervención para lograr un efecto clínico significativo.<sup>22</sup> El efecto adverso más importante es la hipotensión secundaria a la sobredosificación o administración repetitiva del fármaco, el cual compromete la presión de perfusión cerebral de los enfermos.<sup>30</sup>

Además de la papaverina existen reportes de angioplastia química farmacológica con verapamilo,<sup>60</sup> nimodipina<sup>61</sup> y nicardipino<sup>62</sup> con los mismos resultados. El uso de angioplastia química farmacológica combinado con angioplastia con balón ha sido reportado con mejores resultados que cuando se usa una sola técnica para el tratamiento del vasoespasmio cerebral secundario a HSA.<sup>63</sup>

### Conclusión

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las complicaciones de la HSA secundaria a ruptura de aneurisma ha logrado impactar en las nuevas estrategias de tratamiento con la finalidad de mejorar la evolución y prevenir el DNIT. Actualmente la terapéutica farmacológica o quirúrgica debe ser dirigida mediante la evolución del vasoespasmio detectado ya sea clínica o mediante modalidades invasivas o no invasivas a la cabecera del enfermo.

## Referencias

1. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinacional comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000; 31: 1054-1061.
2. Hop J, Rinkel G, Algra A, van Gijn J. Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28: 660-664.
3. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysm: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002; 51: 1101-1105.
4. Naval N, Stevens R, Mirski M, Bhardway A. Controversies in the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 34: 511-524.
5. Teunissen L, Rinkel G, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. A systematic review. *Stroke* 1996; 27: 544-549.
6. Hashimoto T, Meng H, Young W. Intracranial aneurysm: links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol Res* 2006; 28: 372-380.
7. Gibbons G, Dzau V. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330: 1431-1438.
8. Hoi Y, Meng H, Woodward S. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: Three-dimensional computational fluid dynamics study. *J Neurosurg* 2004; 101: 676-681.
9. Chiu J, Chen N, Lee P. Analysis of the effect of disturbed flow on monocytic adhesion to endothelial cells. *J Biomech* 2003; 36: 1883-1895.
10. Hoefler I, van Royen N, Rectenwald J. Arteriogenesis proceeds via ICAM-1/Mac-1 mediated mechanisms. *Circ Res* 2004; 94: 1179-1185.
11. Shyy Y, Chien S. Role of integrins in cellular responses to mechanical stress and adhesion. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 707-713.
12. Hidjra A, Braakman R, van Gijn J, Vermeulen M, van Crevel H. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Complications and outcome in a hospital population. *Stroke* 1987; 18: 1061-1067.
13. Rose J, Mayer S. Optimizing blood pressure in neurological emergencies. *Neurocrit Care* 2004; 3: 287-299.
14. Heros R, Zervas N, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983; 308: 619-624.
15. Lee H, Lukovits T, Friedman J. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 4: 68-76.
16. Pluta R. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Neurol Res* 2006; 28: 730-737.
17. Mocco J, Zacharia B, Komotar R, Connolly E. A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E9.
18. Zhang Z, Macdonald R. Contribution of the remodeling response to cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2006; 28: 713-720.
19. Stein S, Levine J, Nagpal S, LeRoux P. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E2.
20. Dernbach P, Little J, Jones S, Ebrahim Z. Altered cerebral autoregulation and CO<sub>2</sub> reactivity after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 822-826.
21. Salomon P, Post K, McMurty J. Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. *Neurosurgery* 1984; 15: 354-361.
22. Macdonald R. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev* 2006; 29: 179-193.
23. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 400-407.
24. Internacional Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2,143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
25. Loizer A, Connolly E, Lavine S, Solomon R. Guglielmi detachable coil embolization of posterior circulation aneurysms. A systematic review of the literature. *Stroke* 2002; 33: 2509-2518.
26. Rabinstein A, Pchelmann M, Friedman J. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg* 2003; 98: 319-325.
27. Whitfield P, Kirkpatrick P. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
28. Rinkel G, Feigin V, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
29. Meyer F. Calcium antagonist and vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 367-376.
30. Ferro J, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid hemorrhage. *J Neurol* 2008; 255: 465-479.
31. Aaslid R. Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir Suppl* 1999; 72: 47-57.
32. Solomon R, Fink M, Lennihan L. Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 45: 325-332.
33. Solomon R, Fink M, Lennihan L. Prophylactic volume expansion therapy for the prevention of delayed cerebral ischemia after early aneurysm surgery. Results of a preliminary trial. *Arch Neurol* 1988; 23: 699-704.
34. Lennihan L, Mayer S, Fink M. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000; 31: 383-391.
35. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001; 49: 593-605.
36. Westermaier T, Zausinger S, Baethmann A, Schmid-Elsaesser R. Dose finding study of intravenous magnesium sulphate in transient focal cerebral ischemia in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 525-532.
37. Muir K, Lees K, Ford I. Magnesium for acute stroke (Intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomized, controlled, trial. *Lancet* 2004; 363: 439-445.
38. van der Bergh V, Algra A, van Kooten F. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial. *Stroke* 2005; 36: 1011-1015.
39. Veyna R, Seyfried D, Burke D. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 96: 510-514.
40. Tseng MY, Phil M, Czosnyka M, Richards H, Pickard J, Chir M. Effects of acute treatment with statins on cerebral autoregulation in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 2006; 21: E10 1-5.

41. Lynch J, Wang H, McGirt M, Floyd J, Friedman A, Coon A. Simvastatin reduces vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005; 36: 2024-2026.
42. Parra A, Kreiter K, Williams S, Sciacca R, Mack W. Effect of prior statin use on functional outcome and delayed vasospasm after acute aneurismal subarachnoid hemorrhage: a matched controlled cohort study. *Neurosurgery* 2005; 56: 476-484.
43. Clozel M, Watanabe H. BQ-123, a peptidic endothelin ETA receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 1993; 52: 825-834.
44. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y. Cloning of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-732.
45. Juvela S. Plasma endothelin concentrations after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 390-400.
46. Juvela S. Plasma endothelin and big endothelin concentrations and serum endothelin-converting enzyme activity following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002; 97: 1287-1293.
47. Lin CL, Winardi W, Jeng A, Kwan A. Endothelin-converting enzyme inhibitors for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm. *Neurol Res* 2006; 28: 721-729.
48. Roos Y, Rinkel G, Vermuelen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 2: CD001245.
49. Dorhout M, van der Bergh W, Algra A, Rinkel G. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4: CD006184.
50. Pluta R. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Neurol Res* 2006; 28: 730-737.
51. Amin-Hanjani S, Ogilvy C, Barrer F. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery* 2004; 54: 326-334.
52. Hamada J, Kai Y, Morioka M, Tano S, Mizuno T. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna. A prospective randomized study. *Stroke* 2003; 34: 2549-2554.
53. Asano T, Takakura K, Sano K. Effect of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1996; 84: 792-803.
54. Zubkov Y, Nikiforov B, Shustin V. Ballon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurismal SAH. *Acta Neurochir* 1984; 70: 65-79.
55. Eskridge J, Newell D, Pendleton G. Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 387-399.
56. Coyne T, Montera W, Macdonald R, Wallace M. Percutaneous transluminal angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Can J Surg* 1994; 37: 391-396.
57. Polin R, Coenen V, Hansen C, Shin P, Baskaya. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 284-290.
58. Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 842-847.
59. Polin R, Hansen C, German P, Chaddock J. Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1998; 42: 1256-1264.
60. Feng L, Fitzsimmons B, Young W, Berman M, Lin E. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1284-1290.
61. Biondi A, Riccardi G, Puybasset L. Intra-arterial nimodipine after aneurismal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 202-206.
62. Badjatia N, Topcuoglu M, Prior J, Rabonov J. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 2001; 95: 44-50.
63. Firlik K, Kaufmann A, Firlik A, Jungreis C, Yonas H. Intraarterial papaverine for the treatment of cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1999; 83: 430-434.

Correspondencia:  
Dr. Raúl Carrillo Esper  
Unidad de Terapia Intensiva  
Fundación Clínica Médica Sur  
Puente de Piedra Núm. 150  
Col. Toriello Guerra, Tlalpan.  
México, D.F. CP. 14050  
Correo electrónico: rcarrillo@medicasur.org.mx