

Vasoespasmismo cerebral. Un reto para la medicina moderna

Varela Hernández A,¹ Vega Basulto S,²
Herrera Lorenzo O,³ De Zayas Alba E,⁴ Infante Ferrer J⁵

RESUMEN

Objetivo: Muchos aspectos relacionados con el vasoespasmismo cerebral son aún enigmáticos y su manejo complejo. Se realiza una revisión de un grupo de artículos representativos de los principales avances realizados en este campo.

Desarrollo: La literatura revisada muestra los avances logrados en la comprensión de las alteraciones a nivel molecular, sobre todo en el rol del óxido nítrico y las endotelinas. Siempre deben tenerse en cuenta los factores de riesgo de sufrir esta complicación frecuente en la hemorragia subaracnoidea y sus manifestaciones clínicas, para un diagnóstico oportuno mediante las tecnologías de punta como Doppler transcraneal y estudios directos del flujo sanguíneo cerebral. Aunque se ha avanzado en determinar la utilidad de cada técnica de tratamiento, se realiza las investigaciones en otras modalidades terapéuticas como la angioplastia transluminal, donadores de óxido nítrico e inhibidores de las endotelinas.

Conclusiones: Los vasos sanguíneos cerebrales cuentan con un balanceado sistema autocrino y paracrino, cuya alteración genera las manifestaciones fisiopatológicas y clínicas del vasoespasmismo. La aplicación sistemática del Doppler transcraneal a los pacientes portadores de hemorragia subaracnoidea, y otros exámenes complementarios, permite una utilización más eficiente del arsenal terapéutico disponible. El desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento basadas en las investigaciones básicas y en la evidencia clínica, permitirá mejorar el pronóstico de esta entidad.

Palabras clave: vasoespasmismo, fisiopatología, manifestaciones clínicas, tratamiento, hemorragia subaracnoidea.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(6): 491-499

Cerebral vasospasm. A challenge for the modern medicine

ABSTRACT

Objective: Many aspects related with cerebral vasospasm are even enigmatic and their management is complex. We carried out a revision of a group of representative articles of the main advances carried out in this field. **Development:** The literature revised show the advances achieved in the understanding of the endothelium molecular alterations seen in cerebral vasospasm, principally those related with nitric oxide and endothelins. It should always be kept in mind the risk factors for this frequent complication of the subarachnoid hemorrhage and their clinical manifestations for an opportune diagnosis by means of the current technologies like transcranial doppler and direct determinations of cerebral blood flow. Currently new therapeutic modalities such as transluminal angioplastie, nitric oxide donors and endothelins inhibitors are been applying. **Conclusions:** Cerebral vessels have a balanced autocrine and paracrine system whose alteration generates the physiopathological and clinical manifestations of cerebral vasospasm. The systematic application of the transcranial doppler to patients with subarachnoid hemorrhage and others complementary exams allow a more efficient application of the available therapeutic modalities. The development of new treatment techniques based on the basic investigations and on the clinical evidence will allow improving the presage of this entity.

Key words: Cerebral vasospasm, physiopathology, clinical manifestations, treatment, subarachnoid hemorrhages.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(6): 491-499

1. Especialista de segundo grado y Profesor Instructor en Neurocirugía.
2. Especialista de segundo grado y Profesor Titular en Neurocirugía.
3. Especialista de segundo grado y Profesor Instructor en Neurología.
4. Especialista de primer grado y Profesor Instructor en Medicina Interna.
5. Especialista de primer grado en Neurología.

Correspondencia: Dr. Ariel Varela Hernández
Hospital Universitario Manuel A. Doménech.
Maximiliano Ramos 106, entre Carmen y Bembeta.
Camagüey. Cuba.
Correo electrónico: avarela@shine.cmw.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El vasoespasmismo cerebral como complicación de la hemorragia subaracnoidea (HSA) fue descrito por primera vez por Ecker y Riemenschneider hace poco más de 50 años. Aunque mucho se ha avanzado en la fisiopatología y en el manejo de este evento en las últimas décadas, aún se mantienen aspectos enigmáticos en su comprensión y desafiantes en su control.

Esta complicación es detectada en el 70-90% de los pacientes en algún momento durante los primeros 14 días posteriores a la instalación del cua-

dro (vasoespasmio angiográfico o sonográfico), provocando síntomas en el 36-50% de los mismos (vasoespasmio sintomático), reportándose en éstos una mortalidad de hasta un 80%. Esta diferencia clínico-imagenológica quizás se deba a las variaciones individuales en la eficiencia de los sistemas de seguridad circulatoria cerebral.¹

Muchos autores coinciden en que la reducción del 40% de mortalidad de la HSA en la década de los 60's en paciente hospitalizados, a menos de un 8% en la actualidad se debe en gran medida a la introducción de cambios en el manejo de los pacientes con vasoespasmio clínico. Varias autoridades han resaltado la desventaja de la cirugía aneurismática intracraneal en presencia de este fenómeno, comprobándose un aumento de la mortalidad quirúrgica; se sabe que la manipulación mecánica de una arteria previamente vasoespástica exacerba el estrechamiento arterial y el riesgo de isquemia cerebral.²

Es precisamente en la profundización de los mecanismos fisiopatológicos de esta entidad, así como en la introducción de novedosas técnicas de diagnóstico y tratamiento, donde descansan dichas estrategias actuales de manejo y donde se centran las esperanzas para mejorar los resultados en el futuro. Motivados por lo anterior hemos realizado esta revisión encaminada a comentar algunos de los aspectos de mayor relevancia y actualidad relacionados con esta patología.

DESARROLLO

Fisiopatología

Los vasos sanguíneos cerebrales presentan diferencias estructurales y funcionales en relación con los del resto de la economía. En el endotelio de los mismos se localiza un sistema de secreción autocrino y paracrino, finamente balanceado entre mecanismos relajadores y constrictores de la pared vascular, desencadenados por fenómenos físicos como la fuerza de rozamiento de la sangre sobre las paredes de los vasos y que pueden ser modificados por multitud de influencias.³

Dentro de los factores relajadores se encuentran las prostaciclina y el factor de hiperpolarización, aunque la mayor importancia se le ha otorgado a la síntesis de óxido nítrico (ON) resultado de la acción de la isoforma de la enzima óxido nítrico sintetasa localizada en el endotelio. En relación con los factores constrictores tenemos el tromboxano, angiotensina II y con mayor relevancia las endotelinas; potentes vasoconstrictores, específicamente las tipo 1 y 3, sustancias descubiertas por Yanagisawa en 1988 y que ejercen esta acción al interactuar con los receptores A localizados en la fibra muscular lisa de los vasos sanguíneos⁴⁻⁸ (Figura 1).

Numerosas teorías se han utilizado en la explicación de la génesis del vasoespasmio; entre ellas tenemos las que involucran factores neurogénicos, factores miotónicos, factores aracnoideos y agentes vasoactivos.

Es a esta última teoría hacia la cual las investigaciones apuntan con mayor fuerza, y tiene sus antecedentes en la observación de Echlin en 1942 de que la sangre aplicada a las arterias cerebrales de animales de experimentación, en ausencia de estimulación mecánica, era capaz de producir vasoespasmio en las mismas.

Recientemente Weir ha planteado que, aunque existe una gran variedad de sustancias contenidas en la sangre total, está demostrada la participación de la hemoglobina y otros componentes del eritrocito como base fundamental de la patogénesis de la entidad.⁹

La ocurrencia de vasoespasmio clínico está directamente relacionada con el volumen y persistencia de sangre adyacente a las arterias de la base del cerebro. Al tener la capa adventicia de las arterias cerebrales la característica de ser libremente permeable a grandes moléculas, las otras capas de la pared arterial están expuestas a todas las sustancias presentes en la región periadventicial.

El mecanismo exacto de interacción de estas sustancias aún no es conocido. Sano et. al. y Sakaki plantearon que las concentraciones extracelulares de oxihemoglobina procedente de la lisis de los eritrocitos, median la estenosis arterial por la generación de radicales libres de oxígeno y la subsiguiente peroxidación lipídica; esta generación está catalizada por el hierro libre en el espacio subaracnoideo, también procedente de la degradación de la hemoglobina, mediante la conocida reacción Haber-Weiss. Dichos radicales provocan la depuración de ON así como aumento en la expresión de las endotelinas 1 y 3, acompañado de mayor afinidad por su receptor A, desviando así el equilibrio hacia los mecanismos constrictores. Otras alteraciones relacionadas con estos eventos son: activación de la proteína quinasa C y aumento del calcio citosólico, neuroexcitotoxicidad, daño por repercusión, así como expresión de genes y proteínas del stress.^{3,4} Algunos autores han sugerido mayor predisposición de los pacientes portadores del genotipo de apolipoproteína E a sufrir vasoespasmio sintomático.¹⁰

De forma habitual se ha relacionado el vasoespasmio con las arterias intracraneales largas proximales, por estar más en contacto con los productos de la degradación de la sangre liberada en las cisternas subaracnoideas con la hemorragia; sin embargo, recientemente se han sumado evidencias de este fenómeno a nivel de la microcirculación, trayendo consigo mayor repercusión funcional por

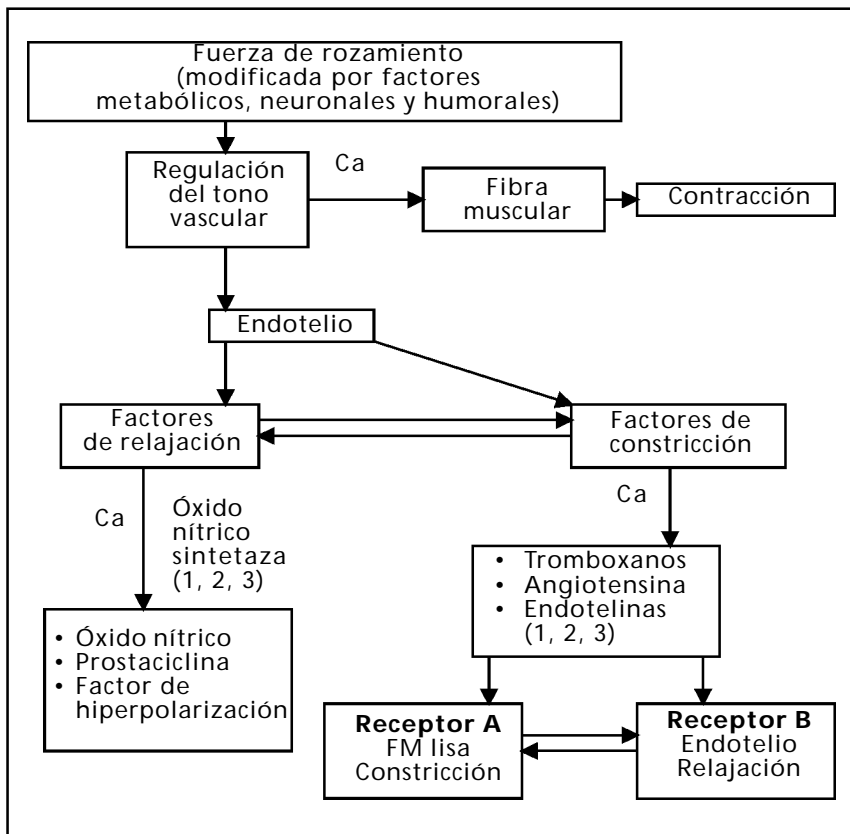


Figura 1. Regulación del tono vascular encefálico.

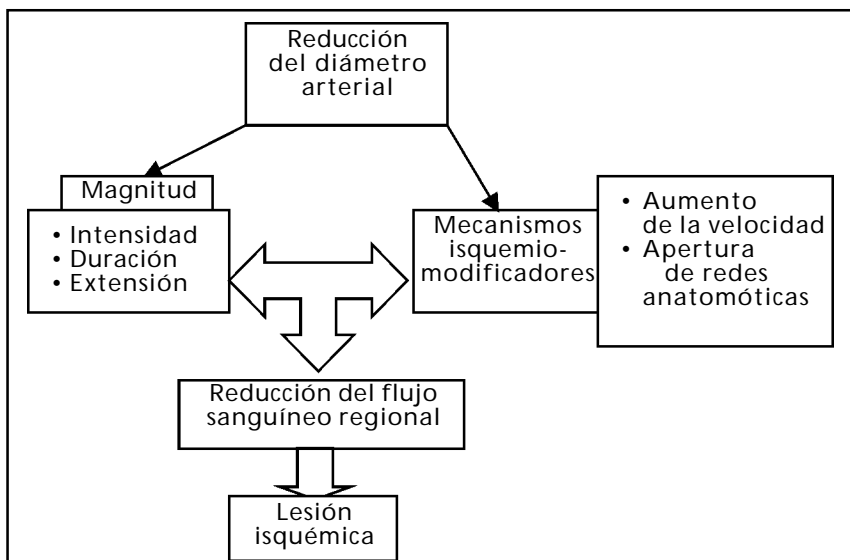


Figura 2. Fisiopatología del déficit isquémico por vasoespasmo.

residir a este nivel el sustrato anatómico de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Por otro lado, esto motiva falsos negativos en exámenes de diagnóstico como el Doppler transcraneal, por la imposibilidad de evaluar con esta técnica dicho segmento de la vasculatura. En este caso se piensa que exista una respuesta vasomotora conducida, flujo abajo desde las grandes arterias de conductancia.⁴

Con la instalación del vasoespasmo ocurre un aumento de la velocidad de la sangre y apertura de redes anastomóticas de seguridad, con el objetivo de mantener constante el flujo sanguíneo cerebral regional. Sin embargo, si la intensidad, extensión y duración del proceso superan las posibilidades de estos mecanismos se produce isquemia o infarto; es decir, la isquemia cerebral como complicación de la HSA (Figura 2).

Después de 3-5 días de instalado el espasmo arterial puede producirse la llamada vasculopatía proliferativa, que incluye la proliferación intimal con agregados de plaquetas, eritrocitos y células inflamatorias, fibrosis y depósitos de miofibroblastos, degeneración endotelial y deposición de colágeno.^{3,4,11} Estos cambios estructurales en la pared arterial contribuyen al mantenimiento de la estenosis, existiendo una relativa resistencia a la relajación arterial con el uso de vasodilatadores o incluso la aplicación de angioplastia transluminal.

Factores predisponentes

Varios factores se han encontrado como predisponentes a esta complicación, algunos de los cuales son susceptibles a modificación por la acción médica; dentro de ellos encontramos: volumen de la hemorragia enmarcada en los grados de Fisher III y IV, días evolutivos del 4-14 después de la HSA, hiponatremia, hipovolemia tanto por disminución del volumen plasmático como por anemia, uso de agentes antifibrinolíticos, hipotensión arterial, bajo gasto cardíaco, disrritmias cardíacas, hipoxia, localización del aneurisma en la arteria comunicante anterior, anestesia prolongada sobre todo si ha existido hipotensión arterial, así como compresión o retracción cerebral prolongadas.^{1,12,13}

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del vasoespasmo cerebral pueden dividirse en neurológicas y sistémicas.

En el primer caso se incluye exacerbación de la cefalea, puede aparecer el vómito, depresión del nivel de conciencia y signos neurológicos focales como defecto motor y afasia fundamentalmente. No son frecuentes las convulsiones siendo éstas más características de resangramiento.

Las principales manifestaciones sistémicas clínicas y humorales incluyen: hipertermia (habitualmente mayor a 38 grados centígrados), leucocitosis (habitualmente mayor a 15 x 10 g/L) y tendencia a la hiponatremia.

De lo anterior se desprende que otras importantes complicaciones en el curso de la HSA participan en el diagnóstico diferencial; tal es el caso de la

hidrocefalia, resangramiento, infecciones y encefalopatía metabólica, entre otras. Por otro lado, no es infrecuente observar la asociación de varias en un mismo paciente.

Exámenes complementarios

- **Angiografía cerebral.** Con el empleo de la misma es definido el vasoespasmo como la detección de estenosis de uno o más vasos sanguíneos intracraneales con diámetros previos normales. Es considerada como el gold standar debido a la detección efectiva y gradación de severidad del vasoespasmo (Tabla 1); permite la determinación del tiempo circulatorio cerebral cuya prolongación es indicio de disfunción de la microcirculación, en cuyo caso el diámetro de las arterias de conductancia es normal, y se relaciona con la aparición de vasoespasmo sintomático. No obstante, debido a su invasividad es menos utilizada en la actualidad con este objetivo.¹⁴
- **Doppler transcraneal.** Técnica no invasiva, practicable en la cabecera del enfermo y que ha mostrado su utilidad diagnóstica, pronóstica y evolutiva. Este proceder usa un Doppler pulsado con el objetivo de registrar diferentes velocidades a partir de distancias determinadas del transductor; sus ondas penetran el fino hueso temporal usando una frecuencia de 2MHZ, con esta ventana transtemporal se puede explorar la mayoría del círculo de Willis. La ruta transorbital es usada para explorar las arterias oftálmica y carótida interna; la ventana transoccipital, agujero magno, permite visualizar las arterias vertebral y basilar.

La base fisiológica de aplicación de este medio descansa en el hecho de que el vasoespasmo crea una resistencia al flujo sanguíneo cerebral en función del grado de estenosis, que al mismo tiempo provoca un incremento proporcional en la velocidad de dicho flujo. Típicamente esta velocidad aumenta de cinco a seis veces de lo normal en el vasoespasmo sintomático.

Habitualmente se comienza este examen desde

Tabla 1
Clasificación del vasoespasmo angiográfico según Yamamoto²¹

Grado	Descripción
0 nulo	No cambios en el calibre arterial
I ligero	Localizado, con menos del 50% de estenosis de la luz arterial
II moderado	Multisegmentario, con menos del 50% de estenosis de la luz arterial
III severo	Multisegmentario, con más del 50% de estenosis de la luz arterial

el inicio del cuadro con repeticiones diarias, lo cual tiene la ventaja del diagnóstico más temprano de la entidad; el examinador gana experiencia en la búsqueda de ventanas en el caso de cada paciente de forma individual y también es útil en el manejo del volumen sanguíneo circulante y la presión sanguínea. Por otro lado, las variaciones entre uno y otro examen tienen mayor relevancia diagnóstica y pronóstica, que el solo aumento en la velocidad del flujo; es conocido que el aumento de 50 cm/seg en la arteria cerebral media en 24 horas se correlaciona con la instalación de vasoespasma sintomático.

La arteria cerebral media es el vaso sanguíneo ideal para estudiar de forma seriada debido a su circulación colateral más limitada en el círculo de Willis, y la buena correlación entre la velocidad del flujo sanguíneo que muestra con el desarrollo de síntomas isquémicos y la determinación angiográfica de la estenosis arterial.¹⁵

La velocidad promedio de esta arteria es de 30 a 80 cm/seg, en caso de vasoespasma dicha velocidad sobrepasa los 120 cm/seg, manteniendo una diferencia con la velocidad en la arteria carótida interna cervical superior a 3 (Índice de Lindergard superior a 3); las velocidades superiores a 200 cm/seg tienen una alta relación con el vasoespasma sintomático. Por otro lado, éste puede ser pronosticado cuando se detectan trastornos en la autorregulación cerebral evidenciados por el test de compresión carotídea, lo cual habitualmente antecede las alteraciones clínicas.¹⁶

No obstante, debe tenerse en cuenta que dichas velocidades pueden estar atenuadas en caso de hipertensión endocraneana concomitante (en cuyo caso hay aumento de los índices de pulsatilidad y resistencia); otro falso negativo puede verse si hay vasoespasma de la microcirculación, así como falsos positivos en caso de eretismo cardiovascular por diferentes causas, crisis comiciales o fenómenos de hipoxia cerebral, entre otros, siendo útil en relación con el primer caso la determinación del índice de Lindergard ya citado.

- **Imaginología estructural (TC y RNM).** Puede establecer el diagnóstico de vasoespasma en aquellos pacientes con deterioro neurológico en los que se descarte por este examen resangramiento o hidrocefalia (criterio de Kassel). Es también útil para demostrar zonas de infarto en el encéfalo, en ocasiones con clínica parca o nula, lo cual pudiera evitar el empleo de terapia triple H o angioplastia transluminal por el peligro de daño por repercusión.¹⁷ En la actualidad se evalúa la utilidad de la Angio-TC y Angio-RNM.¹⁸
- **Determinación del flujo sanguíneo y metabo-**

lismo cerebral (EPECT, PET, Xe-TC, microdiálisis, etc.). Permiten evaluar y monitorizar fenómenos de isquemia o infarto cerebrales en el curso del vasoespasma, así como inferir la existencia de éste a nivel de la microcirculación.¹²

- **Vasoespasma ultratemprano.** En aproximadamente un 13% de los casos portadores de HSA, el vasoespasma es detectado en las primeras 72 horas de ocurrida la hemorragia. Este evento pudiera explicarse por la ocurrencia de hemorragias de aviso no reconocidas, al no estar relacionado el mismo con la severidad de la HSA y sí con la existencia de hematomas intraparenquimatosos, hipertensión endocraneana, hipernatremia y baja puntuación en la escala de Glasgow.

Es más frecuente el vasoespasma sintomático en estos casos y constituye un factor de mal pronóstico evolutivo. Aunque teóricamente empobrece el resultado de la cirugía temprana, se prefiere la misma para poder efectuar un tratamiento agresivo del vasoespasma una vez tratados los aneurismas.¹⁹

TRATAMIENTO

Desde el punto de vista teórico existen cuatro abordajes en el manejo del vasoespasma, los cuales se describirán por separado.

Profilaxis del vasoespasma

Constituye el tratamiento ideal. Teóricamente este objetivo puede lograrse por la remoción o inactivación de las sustancias espasmogénicas del espacio subaracnoideo, lo cual puede realizarse extrayendo la sangre y los productos de su desintegración de dicho espacio en caso de cirugía temprana (en las primeras 72 horas) del o los aneurismas intracraneales.²⁰ Con este objetivo se han usado con efectividad agentes trombolíticos (mayormente activador tisular del plasminógeno) en el espacio subaracnoideo o intraventricular durante la cirugía, demostrándose una lisis efectiva de dichos hematomas permitiendo su retirada con irrigación y aspiración gentiles. La principal expectativa recae sobre la posibilidad de precipitar el resangramiento, prefiriéndose su aplicación una vez tratada la causa de la hemorragia. Se ha relacionado el influjo intracelular de calcio en las células de la pared arterial en la producción del vasoespasma, y a nivel neuronal con la activación de varios sistemas de segundos mensajeros provocadores de daño secundario. Bajo este razonamiento se han utilizado medicamentos anticálcicos,²¹ sobre todo la nimodipina por su mayor selectividad cerebral.²² Este fármaco ha demostrado, en varios estudios multicéntricos a doble ciego, reducir la morbimortalidad por isquemia

cerebral tardía relacionada con vasoespasmo cerebral después de la HSA. Vale aclarar que su efecto no reside en la eliminación de la estenosis arterial, tal y como se pensaba inicialmente; sino en una mejoría ostensible en la circulación colateral y de factores hemorreológicos optimizando el flujo sanguíneo cerebral regional, así como neuroprotector, reduciendo el riesgo o impidiendo la ocurrencia de infarto y protegiendo el área de penumbra isquémica.

Su uso debe comenzarse en las primeras horas de ocurrida la hemorragia y se prolonga hasta 21 días después. Aunque se plantea el cálculo de 0.7 mg/kg de peso como dosis de ataque para mantener una dosis por vía oral cada cuatro horas de 0.35 mg/kg, dichas dosis se han estandarizado en la mayoría de las instituciones de la siguiente manera: se comienza el tratamiento de preferencia antes de las cuatro horas de instalado el ictus, en los pacientes con Grados I y II (clasificación de Hunt y Hess o WFNS) se administra por vía oral de 60-90 mg del fármaco cada cuatro horas; en los de grado superior se comienza con infusión E.V. continua a razón de 0.5 mg/h con incrementos graduales cada 6 horas de 0.5 mg hasta la dosis máxima de 2 mg/h si es tolerado hemodinámicamente, pasando después a la vía oral.

Las complicaciones fundamentales que se han visto con este esquema son la hipotensión arterial y el ileo adinámico. Muchos autores prefieren al aparecer estas complicaciones, mantener una presión arterial normal con el uso de agentes vasoactivos (dopamina de 400-1,200 µg/min o noradrenalina de 2-10 µg/min), y sólo después de comprobado el fallo de los mismos pasar a la reducción del fármaco. Otro agente de más reciente adquisición, la nicardipina, ha demostrado disminuir la incidencia de vasoespasmo sintomático en un 30% aproximadamente, cuando se usa a la dosis de 10 mg E.V./hora. Se ha planteado que este fármaco tiene mayor poder biológico que la nimodipina.

Reducción de la estenosis arterial

Este objetivo puede lograrse fundamentalmente mediante la dilatación mecánica de la luz de las arterias estenosadas. Una vez establecido el vasoespasmo cerebral ningún agente ha mostrado efectividad en la resolución del mismo, sólo en pacientes seleccionados el uso de papaverina intrarterial o intracisternal ha logrado este efecto, aunque de manera transitoria. La angioplastia transluminal con el uso de balón catéter es una técnica relativamente nueva en el tratamiento del vasoespasmo.²³ Actualmente su empleo se realiza en pacientes donde han fallado las demás técnicas de tratamiento del vasoespasmo sintomático, no

evidencia imaginológica de infarto o hemorragia intracraneal, y donde se demuestre vasoespasmo localizado en un vaso del polígono de Willis, responsable de la actual sintomatología en pacientes con exclusión del aneurisma sintomático de la circulación sistémica, el periodo de ventana aceptado para su aplicación es de 6-12 horas.²⁴ Las complicaciones más frecuentemente reportadas han sido: oclusión arterial recurrente, ruptura arterial, infarto hemorrágico y desplazamiento de las presillas aneurismáticas. En casos con vasoespasmo de la microcirculación ha sido útil la administración intraarterial de papaverina.

La seguridad y eficacia de este proceder están en espera de ser demostradas, no obstante los estudios preliminares vislumbran la utilidad del mismo en este grupo de pacientes.

Prevención y reversión de los déficit isquémicos

La optimización del estatus hemodinámico y hemorreológico del paciente puede ser lograda mediante la aplicación de la llamada terapia triple H por Fisher (hipertensión, hemodilución e hipervolemia).

El trastorno de la autorregulación cerebral en el área de penumbra isquémica, determina que el flujo en esta zona dependa directamente de la presión de perfusión cerebral que puede ser mejorada mediante al aumento de la presión arterial media o reducción de la presión intracraneal. El gasto cardíaco debe ser aumentado con el uso de inotropos cardíacos o por incremento del volumen intravascular; habitualmente se postula alcanzar una TA sistólica de 240 mmHg, una PVC de 10 mmHg y una presión en cuña de la arteria pulmonar de 18-20 mmHg.²⁵

Los medicamentos más utilizados para lograr este efecto son los dextrans de bajo peso molecular, albúmina humana, plasma fresco y el pitresin, así como la dopamina y la dobutamina, que disminuyen la diuresis a menos de 200 mL por hora. Se recomienda por algunos autores que en pacientes con aneurismas no presellados, la TA sistólica no debe sobrepasar los 160 mmHg, otros hallan en esta condición una contraindicación del proceder.²⁶ La hemodilución se aplica para reducir el hematocrito del 35 a 30% y la hemoglobina a 100 g/L; esta terapéutica no debe sobrepasar, sin embargo, los cinco días. Las principales complicaciones y contraindicaciones son las siguientes: edema cerebral, infarto cerebral, encefalopatía hipertensiva, edema pulmonar, síndrome de distress respiratorio del adulto, anemia, hipertensión endocraneana, y disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.²⁷

No caben dudas de que esta terapéutica es un pobre sustituto de las medidas definitivas en la prevención y reversión del vasoespasmo cerebral; no obstante, aunque la efectividad de este método ha sido casi siempre anecdótica, dichos reportes son suficientemente convincentes para mantener su aplicación actual. Es ésta la opinión de Kessel, el cual usa esta técnica en diferentes etapas según el estado clínico del paciente de la forma siguiente:²⁸

1. Los pacientes asintomáticos se someten a ligera hipervolemia con la administración E.V de 3,000 mL por día (1/3 de coloides y 2/3 de cristaloides), no se induce hipertensión, sobre todo si no se ha presillado el aneurisma.
2. En pacientes asintomáticos con vasoespasmo diagnosticado por Doppler transcraneal o angiografía, se continúa la administración de líquidos E.V a razón de 3,000 mL/día, pero se aumentan los coloides a 2/3 del volumen total. Se provoca hemodilución hasta un hematocrito del 35%. No se induce hipertensión pero se retira la terapéutica antihipertensiva.
3. En los pacientes que presentan vasoespasmo sintomático se induce hipervolemia, controlada con catéter de Swan-Ganz, mediante la infusión de coloides, cristaloides y glóbulos rojos (si existe anemia), de forma tal que se mantengan las concentraciones normales de electrolitos en sangre y hematocrito entre 30-35%. Se mantiene estricto control sobre la función pulmonar y se prescribe Manitol por su efecto en la microcirculación y sus propiedades depuradoras de radicales libres de oxígeno. Se induce hipertensión con agentes inotrópicos; en ocasiones es necesario disminuir la dosis de antagonistas del calcio ya que su efecto hipotensor es contraproducente en esta etapa. Si no hay mejoría en una hora de tratamiento, se somete al paciente a angioplastia transluminal.

Neuroprotección

El mecanismo del déficit neurológico relacionado con el vasoespasmo clínico es la isquemia neuronal. Debido a la falta de métodos absolutos en la reversión del vasoespasmo, es necesario el empleo de agentes citoprotectores para reducir el impacto de la hipoxia neuronal; algunos de estos agentes han sido ya mencionados como la nimodipina y la nicardipina.

Aunque no existen hasta el momento estudios clase I para demostrar su utilidad, se ha reportado el rol beneficioso del sulfato de magnesio,²⁹ administrándose 20 mmol en bolo de inicio seguido de 80 mmol diarios como mantenimiento, con el objetivo de elevar las concentraciones

plasmáticas de este ión al doble de lo normal; y de igual manera del mesilato de tirilazad a dosis de 6 mg/kg/día.^{30,31}

Otros fármacos y técnicas que pueden resultar útiles en diferentes situaciones son: barbitúricos, propofol, etomidato, lidocaína, anticonvulsivantes e hipotermia ligera.

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN EL VASOESPASMO SINTOMÁTICO

El análisis de la literatura permite detectar situaciones ligadas a una evolución desfavorable de estos casos, entre los más citados tenemos: edad avanzada, pobre gradación clínica a la admisión, existencia de hematoma intraparenquimatoso, aparición de complicaciones quirúrgicas, alto grado de lesión cerebral primaria y no mejoría inmediata con la terapia hipervolémica u ocurrencia de complicaciones de la misma.^{1,12,13,25}

Terapéuticas en el horizonte

Múltiples sustancias están siendo sometidas a estudios preclínicos o clínicos, los cuales podrían arrojar resultados muy significativos en el futuro como es el caso de antagonistas de las endotelinas,^{32,33} antineuroexcitotóxicos, inhibidores de adherencia plaquetaria,³⁴ sustancias quelantes,³⁵ depuradores de radicales libres de oxígeno, perflurocarbonos y Milrinona,³⁶ entre otros menos difundidos.³⁷ Recientemente se presta gran atención a los donantes de ON como el nitroprusiato de sodio aplicado intracisternal o intraventricular, para lo cual se han ideado sistemas de liberación lenta.³⁸⁻⁴¹ La terapia génica encierra también gran interés en este caso por la posibilidad teórica de inducir, mediante diferentes técnicas, un aumento en la síntesis de ON endotelial.⁴²

CONCLUSIONES

La profundización en la comprensión de los mecanismos involucrados en la función autocrina y paracrina del endotelio de los vasos sanguíneos cerebrales y sus alteraciones, ha constituido un paso trascendental en el estudio del vasoespasmo cerebral. De igual manera, la aplicación sistemática de técnicas de diagnóstico no invasivas en los pacientes con HSA permite una detección eficiente que, unida a la realización de la cirugía aneurismática temprana así como a otras terapéuticas, ha mejorado ostensiblemente el manejo de estos casos es relación a décadas anteriores. Sin embargo, ésta es aún una de las complicaciones más temibles después de una HSA; el empleo de métodos de tratamiento más eficaces basados en los resultados de la experimentación en el laboratorio y la evidencia clínica, mejorarán su pronóstico en el futuro.

REFERENCIAS

1. Shaffrey ME, Shaffrey CI, Lanzino G, Kassell NF. Nonoperative treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Youmans: Neurological Surgery. Philadelphia: Saunders; 1996; 1264-71.
2. Heros CR, Marcos JJ. Cerebrovascular surgery: past, present and future. *Neurosurg* 2000; 47(5): 1007-33.
3. Thomas JE. Molecular biological considerations in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Focus* 1997; 3: 1-5.
4. Dietrich HH, Dacey GR. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurg* 2000; 46(3): 517-30.
5. Hansen-Schwartz J, Nordstrom HC, Edvinsson L. Human endothelin subtype A receptor enhancement during tissue cultura via de novo transcription. *Neurosurg* 2002; 50(1): 127-35.
6. Moon TCh, Gajdusek C, London S, Mayberg RM. Expression of endothelial nitric oxide synthase after exposure to perivascular blood. *Neurosurg* 2001; 48(6): 1328-34.
7. Ng HW, Moochhda S, Yeo TT, Ong LP, Ng YP. Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level of cerebrospinal fluid and their implications. *Neurosurg* 2001; 49(3): 622-27.
8. Khaldi A, Zonner A, Reinert M, Woodward JJ, Bullock RM. Measurement of nitric oxide and brain tissue oxygen tension in patients after severe subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2001; 49(1): 33-40.
9. Suzuki M, Kudo A, Otawara Y, Hirashima Y, Takaku A, Ogawa A. Extrinsic pathway of blood coagulation and thrombin in the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1999; 44: 487-94.
10. Dunn TL, Stewart E, Murray DG, Nicoll ARJ, Teasdale MG. The influence of apolipoprotein E genotype on outcome after spontaneous subarachnoid hemorrhage: a preliminary study. *Neurosurg* 2001; 48(5): 1006-11.
11. Sills AK, Catterbuck RE, Thompson RC, Cohen PL, Tamargo RJ. Endothelial cell expression of intercellular adhesion molecule 1 in experimental posthemorrhagic vasospasm. *Neurosurgery* 1997; 41(2): 453-61.
12. Treggiari-Veuzi MM, Suter MP, Raund J. Review and medical prevention of vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurg* 2001; 48(2): 249-62.
13. Pareda-Cordentey AI, Falero-Pérez AR. Hemorragia subaracnoidea. *Rev Neurol* 2002; 34(10): 954-66.
14. Okada Y, Shima T, Nishida M, Yamane K, Hatayama T, Yamanaka Ch, et al. Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysmal vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings. *Neurosurg* 1999; 45(3): 443-50.
15. Vora YY, Suarez-Almazar M, Steinke ED, Martin ML, Findlay MJ. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1999; 44(6): 1237-48.
16. Lam MKJ, Smielewski P, Czosnyka M, Pickard DJ, Kirkpatrick JP. Predicting delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a transient hyperemic response test of cerebral autoregulation. *Neurosurg* 2000; 47(4): 819-26.
17. Shimoda M, Takeuchi M, Tominaga J, Oda S, Kumasaka A, Tsugare R. Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: serial magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 2001; 49(6): 1341-50.
18. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of vasospasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurg* 2002; 51(4): 919-43.
19. Quereshi IA, Sung YG, Suri KA, Straw NR, Guterman RL, Hopkins NL, et al. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1999; 44(5): 967-74.
20. Rossenwasser HR, Armonda AR, Thomas EJ, Benítez PR, Gannon MP, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm. *Neurosurg* 1999; 44(5): 975-80.
21. Takanashi Y, Ishida T, Meguro T, Kiwada H, Zhang HJ, Yamamoto I. Efficacy of intrathecal liposomal fasudil for experimental cerebral vasospasm alter subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 2001; 48(4): 894-901.
22. Laciñana-Cases M, Pérez-R EG, Díez-Tejedor E. Recomendaciones para el tratamiento y prevención del ictus. *Rev Neurol* 2004; 39(5): 465-86.
23. Oskouian JR, Martin AN, Lee HJ, Glenn CTh, Guthrie D, Gonzalez RN, et al. Multimodal cuantitation of the effects of endovascular therapie for vasospasm on cerebral blood flow, transcranial Doppler ultrasonographic velocities, and cerebral artery diameters. *Neurosurg* 2002; 51(1): 30-43.
24. Rosenwasser HR, Armonda AR, Thomas EJ, Benítez PR, Gannon MP, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurg* 1999; 44: 975-80.
25. Pritz BM. Treatment of cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage: past, present and future of hyperdynamic therapy. *Neurosurgery Quarterly* 1997; 7(4): 273-85.
26. Hoh LI, Carter SB, Ogilvy Sch. Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysm during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurg* 2002; 50(6): 1207-72.
27. Hanjani AS, Schwartz BR, Sathi S, Stieg EP. Hypertensive encephalopathy as a complication of hyperdynamic therapy for vasospasm. Report of two cases. *Neurosurg* 1999; 44: 1113-16.
28. Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurg* 2001; 49(3): 593-606.
29. Boet R, Mee E. Magnesium sulfate in the management of patient with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Neurosurg* 2000; 47(3): 602-07.
30. Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, Stat M, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle- controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia and New Zeland. *J Neurosurg* 1996; 84: 221-28.
31. Elsanesser SR, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A,

- Reulen JH. Neuroprotective effects of combination therapy with tirilazad and magnesium in rats subjected to reversible focal cerebral ischemia. *Neurosurg* 1999; 44: 163-72.
32. Zimmermann M, Jung C, Raabe A, Spanehl O, Fach K, Seifert V. Inhibition of endothelin-converting enzyme activity in the rabbit basilar artery. *Neurosurg* 2001; 48(4): 902-10.
33. Chow M, Dumont SA, Kassel FN. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an updated. *Neurosurg* 2002; 51(6): 1333-42.
34. Aspey BS, Alp MS, Patel Y, Harrison MJ. Effects of combined glutamate and platelet-activating factor inhibition on the outcome of focal cerebral ischaemia: an initial screening study. *Metab Brain Dis* 1997; 12: 237-49.
35. Luo Z, Harada T, London S, Gajdusek C, Mayberg MR. Antioxidant and Iron-chelating agents in cerebral vasospasm. *Neurosurg* 1995; 37(6): 1154-59.
36. Arakawa Y, Kikuta K, Hojo M, Goto Y, Ishii A, Yamagata S. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Report of seven cases. *Neurosurg* 2001; 48(4): 723-30.
37. Nakai K, Morimoto Y, Kikuchi M, Wada K, Shima K. Inhibition of experimental vasospasm by pretreatment with ultraviolet light irradiation in a rat femoral artery model. *Neurosurg* 2001; 48(6): 1318-27.
38. Thomas JE, Nemirovsky A, Zelman V, Giannotta SL. Rapid reversal of endothelin-1-induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxide donors. *Neurosurg* 1997; 40: 1245-49.
39. Thomas EJ, Rosenwasser HR. Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurismal subarachnoid hemorrhage: initial observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans. *Neurosurg* 1999; 44(1): 48-58.
40. Raabe A, Zimmerman M, Setter M, Vatter H, Berkefeld J, Seifert V. Effect of intraventricular sodium nitroprusside on cerebral hemodynamics and oxygenation in poor grade aneurysm patients with severe, medically refractory vasospasm. *Neurosurg* 2002; 50(5): 1006-14.
41. Tierney ST, Clatterbuck ER, Lawson GH, Thai Q, Rhines DL, Tamargo JR. Prevention and reversal of experimental posthemorrhagic vasospasm by periadventitial administration of nitric oxide from a controlled-released polymer. *Neurosurg* 2001; 49(4): 945-53.
42. Weihl Ch, Macdonald L, Stoodley M, Luders J, Lin G. Gene therapy for cerebrovascular disease. *Neurosurg* 1999; 44(2): 239-53.