

Puesta al día en Medicina Intensiva: Neurointensivismo:

Manejo general en Cuidados Intensivos del paciente con hemorragia subaracnoidea espontánea

F. GUERRERO LÓPEZ^a, C.M. DE LA LINDE VALVERDE^b Y F.I. PINO SÁNCHEZ^a

^aServicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Medicina Intensiva. ^bServicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital de Rehabilitación y Traumatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una emergencia neurológica devastadora. La HSA es la extravasación de sangre dentro de los espacios que cubren el sistema nervioso central. La causa principal de HSA es la ruptura de un aneurisma intracraneal (80-85% de los casos). Se puede reducir la mortalidad y la morbilidad si la HSA se trata de forma urgente. Una cefalea explosiva de insauración brusca es la característica cardinal, pero no específica, en el diagnóstico de HSA; es obligatorio realizar una tomografía computadorizada (TC) de cráneo en todos los pacientes con síntomas sugerentes de HSA. La angiografía por TC cerebral está sustituyendo gradualmente a la angiografía convencional en el diagnóstico etiológico. Diagnosticar una HSA es un desafío; su tratamiento es complejo, sofisticado y multidisciplinario. El resangrado es el peligro más inminente y debe evitarse por la oclusión endovascular con coils o por el clipaje quirúrgico del aneurisma; el riesgo de isquemia cerebral diferida se reduce con la administración de nimodipino y evitando la hipovolemia; la hidrocefalia se puede tratar con drenaje ventricular. Los Cuidados Intensivos tienen en esta patología un papel más importante que en ningún otro trastorno neurológico. La excelencia en el diagnóstico neurológico, en los procedimientos neuroquirúrgicos o neurorra-

diológicos deben acompañarse por la excelencia en los Cuidados Intensivos.

Esta revisión se centra en el tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, en las opciones terapéuticas quirúrgicas y endovasculares y en el estado actual del tratamiento de las complicaciones mayores, tales como resangrado, vasoespasmo cerebral o hidrocefalia aguda.

PALABRAS CLAVE: hemorragia subaracnoidea, aneurisma intracraneal, vasoespasmo intracraneal, hidrocefalia, nimodipino, embolización terapéutica, doppler transcraneal.

GENERAL MANAGEMENT IN INTENSIVE CARE OF PATIENT WITH SPONTANEOUS SUBARACHNOID HEMORRHAGE

Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a neurologic emergency and often a neurologic catastrophe. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage is characterized by the extravasation of blood into the spaces covering the central nervous system. The leading cause of SAH is rupture of an intracranial aneurysm, which accounts for about 80-85% of cases. Mortality and morbidity can be reduced if SAH is treated urgently. Sudden, explosive headache is a cardinal but non-specific feature in the diagnosis of SAH; computerized tomography (CT) scanning is mandatory in all the patients with symptoms that are suggestive of SAH. Catheter angiography for detecting aneurysms is gradually being replaced by CT angiography. Diagnosing SAH can be challenging and treatment is complex, sophisticated and multidisciplinary. Rebleeding is the most imminent danger, which must be prevented by endovascular occlusion with detachable coils (coiling) or by surgical clipping of the aneurysm; the risk of de-

Correspondencia: Dr. F. Guerrero López.
Unidad de Cuidados Intensivos Neurotrauma.
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Carretera de Jaén, s/n.
18013 Granada. España.
Correo electrónico: fguerrerolopez@gmail.com

Manuscrito aceptado el 22-V-2008.

layed cerebral ischemia is reduced with nimodipine and avoiding hypovolemia; hydrocephalus can be treated by ventricular drainage. Intensive care plays a more important role in the management of SAH than in any other neurological disorder. Excellence in neurologic diagnosis, in operative neurosurgery or neuroradiologic procedures must be accompanied by excellence in Intensive Care.

This review emphasizes treatment in the Intensive Care Unit, surgical and endovascular therapeutic options and the current state of treatment of major complications such as rebleeding, cerebral vasospasm and acute hydrocephalus.

KEY WORDS: *subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysm, vasospasm intracranial, hydrocephalus, nimodipine, embolization therapeutic, ultrasonography doppler transcranial.*

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea es una emergencia neurológica caracterizada por la extravasación de sangre dentro de los espacios que cubren el sistema nervioso central y que normalmente están ocupados por líquido cefalorraquídeo (LCR). La causa principal de HSA no traumática es la ruptura de un aneurisma intracraneal, que explica alrededor del 80-85% de los casos y tiene una alta tasa de mortalidad y complicaciones. La HSA no aneurismática incluye la HSA perimesencefálica aislada (10-15% de casos), que tiene un buen pronóstico con escasas complicaciones neurológicas y una gran cantidad de causas muy infrecuentes que explican el resto de los casos¹⁻⁵.

En la mayoría de las poblaciones la incidencia de HSA es de 6 a 7 casos por 100.000 personas y año, y es alrededor de 20/100.000 en Finlandia y Japón, y se ha mantenido estable en los últimos 30 años^{6,7}. Solamente uno de cada veinte ictus está provocado por HSA aneurismática, pero debido a que afecta a gente más joven y es a menudo fatal, la pérdida de años productivos de vida es similar a la de la hemorragia intracraneal o el infarto cerebral (aproximadamente el 5% de las muertes por ictus pero el 27% de todos los años potenciales de vida perdidos por ictus antes de la edad de 65 años). La incidencia aumenta con la edad, pero la mitad de los pacientes son menores de 55 años cuando presentan el evento^{3,5}.

La mortalidad se sitúa en alrededor del 50% en estudios poblacionales, con tendencia hacia una mejoría gradual⁸⁻¹⁰. La mayoría de las muertes ocurren en las dos primeras semanas del ictus, el 10-15% antes de llegar al hospital y un 25% dentro de las primeras 24 horas del sangrado. Aproximadamente un tercio de los supervivientes necesita cuidados a largo plazo y la mitad mantiene un deterioro cognitivo que afecta su estado funcional y su calidad de vida. Los factores asociados con mal resultado son la disminución del nivel de conciencia al ingreso, la edad avanzada y la presencia de gran cantidad de sangre en la tomo-

grafía computadorizada (TC) inicial³. Este trastorno se asocia con un gran consumo de recursos, la mayoría de ellos durante la hospitalización¹¹⁻¹³.

Los aneurismas intracraneales se desarrollan en el curso de la vida¹⁴. Se estima una prevalencia de aneurismas para adultos sin factores de riesgo específicos de aproximadamente el 2%, aumentando con la edad¹⁵. Los aneurismas saculares se desarrollan en los puntos de división arterial, normalmente en el polígono de Willis o en la siguiente ramificación. La mayoría de los aneurismas intracraneales nunca se rompen. El riesgo de ruptura depende directamente del tamaño y la localización del aneurisma. Los mayores factores de riesgo modificables de HSA son la hipertensión, el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol; todos ellos más o menos duplican el riesgo. La cocaína también se ha implicado como factor de riesgo¹⁶⁻¹⁸. Existen factores de riesgo no modificables como la historia familiar positiva, trastornos hereditarios del tejido conectivo o factores genéticos. Factores de riesgo modificables existen en dos de cada tres hemorragias, y factores genéticos sólo en una de cada diez¹⁶. Los factores que precipitan la ruptura de un aneurisma son complejos; en un 20% de los casos la HSA va precedida por algún tipo de esfuerzo que implica un aumento de la presión arterial, pero no son factores necesarios.

El diagnóstico y el manejo en fase aguda de la HSA representa un desafío para neurólogos, neurocirujanos, anestesiólogos, radiólogos intervencionistas e intensivistas. Los Cuidados Intensivos juegan en esta entidad un papel más importante que en ninguna otra enfermedad neurovascular, ya que es la patología en la que es más probable tener un mal resultado como consecuencia de complicaciones potencialmente prevenibles y tratables. De ser una patología neuroquirúrgica se ha convertido en una entidad que requiere un enfoque multidisciplinario y en la que intensivistas y neurorradiólogos intervencionistas tienen muchas veces un papel preponderante. Junto a la excelencia en el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico o endovascular se requiere una excelencia en el manejo en Cuidados Intensivos para obtener los mejores resultados².

DIAGNÓSTICO

Una cefalea de inicio súbito es el síntoma más característico de la HSA; de hecho es el único síntoma en alrededor de un tercio de los pacientes. La cefalea es severa (frecuentemente descrita por el paciente como la peor de su vida), pero no es la severidad, sino la brusquedad de inicio lo que caracteriza esta enfermedad. La presentación típica incluye además náuseas, vómitos, dolor cervical, fotofobia y alteración del nivel de conciencia. La exploración física puede revelar hemorragia retiniana, meningismo, disminución del nivel de conciencia y signos neurológicos localizadores (parálisis de pares craneales, hemiparesia o hemiplejía, trastornos del lenguaje, etc.). Los déficits focales neurológicos aparecen cuando el aneurisma comprime un nervio craneal, sangra dentro del

TABLA 1. Escalas clínicas de evaluación de la gravedad de la hemorragia subaracnoidea y paralelismo presente entre ellas

Grado	Hunt-Hess	WFNS	
		GCS	Focalidad
I	Asintomático o cefalea y rigidez de nuca leves	15	Ausente
II	Cefalea y rigidez de nuca moderada o grave. Afectación de un par craneal	13-14	Ausente
III	Confusión o letargia; puede haber leve déficit focal	13-14	Presente
IV	Estupor, hemiparesia moderada o severa	7-12	Presente o ausente
V	Coma profundo, descerebración, "aparición moribunda"	3-6	Presente o ausente

GCS: Glasgow Coma Scale (escala de coma de Glasgow); WFNS: World Federation of Neurological Surgeons (escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos).

parénquima cerebral o produce isquemia focal por vasoconstricción aguda inmediatamente después de la ruptura aneurismática. La rigidez de nuca está provocada por la respuesta inflamatoria a la sangre en el espacio subaracnoideo; tarda de tres a doce horas en aparecer y puede no presentarse en pacientes inconscientes o con HSA menor. La historia de convulsiones es muy sugerente de HSA como causa de la cefalea, incluso aunque los pacientes hayan recuperado un nivel de conciencia normal.

Algunos pacientes pueden no tener una cefalea severa y ser otros síntomas los más prominentes. En ausencia de signos y síntomas clásicos, la HSA puede no diagnosticarse correctamente. No realizar una TC craneal o una punción lumbar (PL) cuando estaba indicado o malinterpretar sus resultados explica la mayoría de errores diagnósticos^{19,20}. Los pacientes mal diagnosticados tienden a estar menos enfermos y a tener una exploración neurológica normal. Sin embargo, en tales casos las complicaciones neurológicas ocurren más tarde hasta en el 50% de los pacientes y tienen un riesgo asociado mayor de muerte y discapacidad²¹.

Las dos escalas clínicas que se usan con más frecuencia para evaluar la gravedad inicial de la HSA son las de Hunt-Hess y la *World Federation of Neurological Surgeons* (WFNS); esta última es actualmente la preferida²² (tabla 1). Cuanto mayor es la puntuación, peor es el pronóstico. Generalmente se considera buena situación clínica inicial a los grados I-III y mala situación a los grados IV-V².

En la fase aguda de la HSA se pueden encontrar alteraciones sistémicas como hipertensión arterial severa, hipoxemia, alteraciones electrocardiográficas y otras. En alrededor del 3% de los pacientes la HSA puede debutar con parada cardíaca³.

Cualquier primera o peor cefalea de un paciente debería sugerir la posibilidad de una HSA y rápidamente hacer una TC craneal. Su eficacia diagnóstica depende de la cantidad de sangre subaracnoidea, el intervalo desde el inicio de los síntomas, la resolución del aparato y la capacidad del radiólogo. Todas las exploraciones deberían realizarse con cortes finos a nivel de la base del cerebro. Una TC de buena calidad revelará HSA en más del 95% de los casos en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas y en más de un 93% de los casos en las primeras 24 horas, pero en los siguientes días esta proporción cae abruptamente, ya que la sangre en el espacio subaracnoideo

recircula y se aclara, disminuyendo su sensibilidad hasta menos del 60% a la semana^{23,24}.

La TC craneal también puede demostrar hematoma intraparenquimatoso, hematoma subdural o hemorragia intraventricular, hidrocefalia y edema cerebral, y puede ayudar a predecir el sitio de la ruptura aneurismática (fig. 1). Es también la prueba más fiable para predecir vasoespasmo (VE) cerebral y malos resultados. La escala de Fisher²⁵ es la que se usa con más frecuencia para describir los hallazgos iniciales y predecir el riesgo de VE (tabla 2), aunque para este propósito se han introducido nuevas escalas que mejoran su capacidad predictiva²⁶⁻²⁸.

Hay menos estudios de resonancia magnética (RM) en la fase aguda de la HSA. En las primeras pocas horas y días, la RM con densidad protónica y las secuencias FLAIR son tan sensibles como la TC²⁹. Pasados los días iniciales, cuando la hiperdensidad en la TC disminuye, la RM es mejor para detectar sangre, y son las secuencias FLAIR y las imágenes potenciadas en T2 las técnicas más sensibles^{29,30}.

Debería realizarse PL en cualquier paciente en el que se tenga una fuerte sospecha de HSA y tenga una TC con resultados negativos o equívocos. Para que la PL ayude en el diagnóstico y no confunda más, se debe realizar bien. Se debe esperar al menos seis y, preferiblemente, doce horas desde el inicio de la cefalea. Este retraso es esencial porque si el LCR se obtiene antes y es hemorrágico puede ser imposible distinguir entre la sangre que estaba antes (HSA genuina) y la sangre introducida por una punción traumática. Si el LCR no es claro debería recogerse en cuatro tubos consecutivos, determinando el recuento de hematíes en los mismos. Si el LCR es xantocrómico el diagnóstico de HSA es prácticamente cierto, aunque formalmente necesite establecerse por espectrofotometría la presencia de bilirrubina (la bilirrubina sólo puede formarse *in vivo*). La prueba de los tubos (reducción en el número de hematíes en tubos consecutivos) es menos fiable^{2-5,14,23}.

Los estudios angiográficos sirven para identificar la existencia de uno o más aneurismas como causas potenciales de sangrado y estudiar la configuración anatómica del aneurisma en relación a las arterias adyacentes, lo que permite una selección óptima del tratamiento (clipaje quirúrgico o embolización).

La angiografía por sustracción digital es el patrón oro para la detección de aneurismas cerebrales, pero

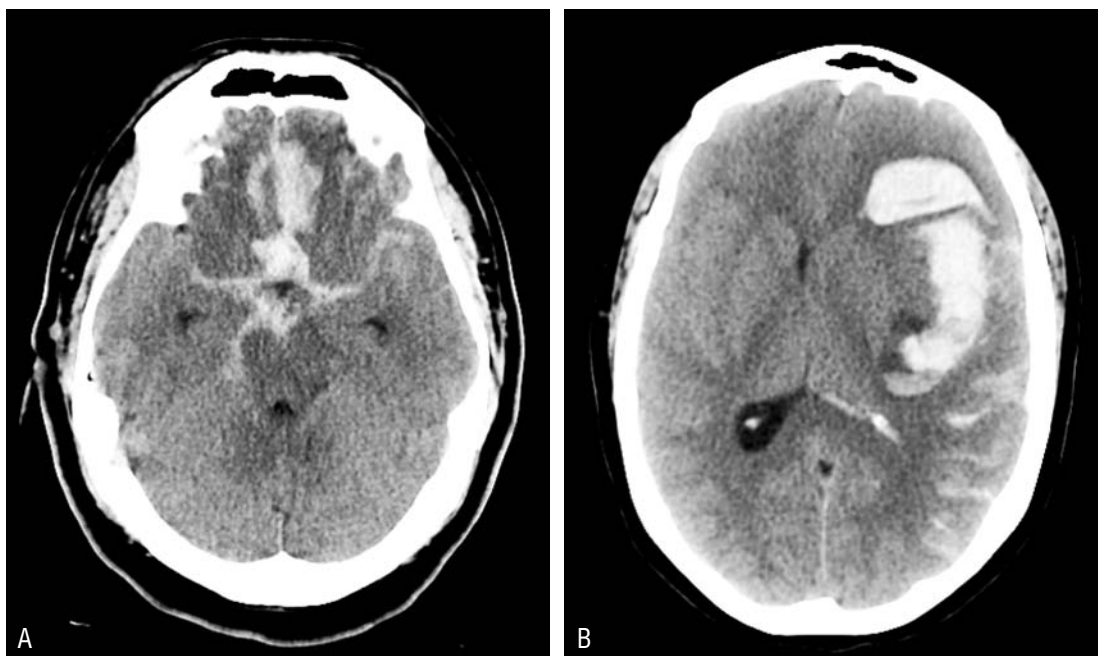


Figura 1. Imágenes de tomografía computarizada craneal de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática, grado IV de Fisher. El caso A es una imagen típica de rotura de aneurisma de arteria comunicante anterior; el caso B corresponde a la imagen de una HSA con hematoma intraparenquimatoso secundario a rotura de un aneurisma de arteria cerebral media izquierda.

la angiografía por TC (angio-TC) es una técnica en continua mejoría que ha ganado popularidad y se usa frecuentemente debido al hecho de no ser invasiva y tener una sensibilidad y especificidad elevadas³¹⁻³⁴. Una gran ventaja de la angio-TC sobre la angiografía por RM (angio-RM) o angiografía con catéter es la rapidez con la que puede llevarse a cabo, inmediatamente después de la TC cerebral con la que se ha hecho diagnóstico de HSA, y antes de abandonar la sala de TC. Los recientes avances en angio-TC tridimensional pueden obviar la necesidad de angiografía cerebral invasiva con sus riesgos inherentes y proceder al tratamiento con los hallazgos de esta prueba diagnóstica^{31,34}. En la figura 2 se presenta un algoritmo general del manejo diagnóstico de los pacientes con HSA espontánea.

La angiografía convencional no es un procedimiento inocuo. La tasa de complicaciones neurológicas isquémicas (transitorias o permanentes) es del

1,8% y la de rerruptura del aneurisma durante el procedimiento del 1-2%³⁵. Se debería realizar una cuidadosa evaluación de todos los vasos cerebrales, ya que alrededor del 15% de los pacientes tendrán aneurismas múltiples. Las imágenes tridimensionales de la región en las que se sospecha el aneurisma pueden identificar un aneurisma no visible en las proyecciones rutinarias. Pacientes con un estudio de imagen negativo y patrón de HSA aneurismática deberían someterse a la repetición del estudio de 7 a 14 días después de la presentación inicial. Si la segunda evaluación no revela aneurisma, se debería realizar una resonancia magnética para descubrir una posible malformación vascular del cerebro, el tronco cerebral o la médula espinal.

La angio-RM no emplea radiación ni contraste. Es un instrumento idóneo para *screening* de personas con alto riesgo de aneurismas intracraneales, pero es menos factible en pacientes inquietos o que necesi-

TABLA 2. Escala radiológica de Fisher de la hemorragia subaracnoidea. Gradación según los hallazgos de la tomografía computarizada

	Descripción de hallazgos tomográficos
Grado I	Sin sangre en la TC
Grado II	Sangre difusa pero no lo bastante densa como para formar coágulos > 1 mm en cisternas verticales
Grado III	Sangre abundante en forma de coágulos densos de > 1 mm de grosor en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens) o más de 3 × 5 mm en el plano horizontal (cisterna silviana, supraselar o interpeduncular)
Grado IV	Hematoma intracerebral y/o intraventricular con o sin sangrado subaracnoideo difuso

TC: tomografía computarizada.

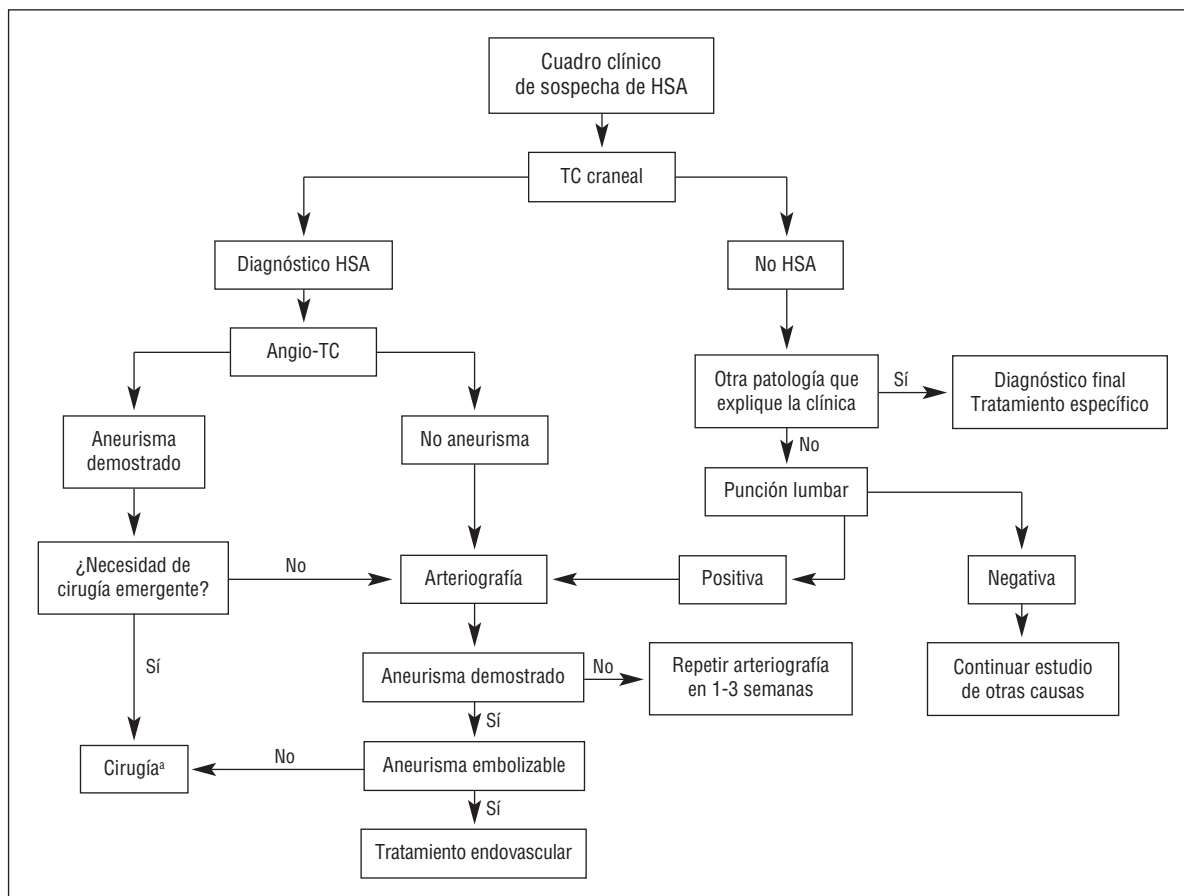


Figura 2. Algoritmo general del diagnóstico del paciente con hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea (no traumática).
^aSi el paciente requiere cirugía de emergencia por el efecto de masa de un hematoma, se puede realizar la intervención si existe una tomografía computarizada (TC) y una angiografía por TC (angio-TC) de buena calidad que muestre la configuración anatómica del aneurisma (evacuación del hematoma, clipaje del aneurisma y eventualmente craneotomía descompresiva). En situaciones menos urgentes se realiza arteriografía cerebral previa a la cirugía del aneurisma.

tan ventilación mecánica o monitorización estrecha, y por esto se usa menos en la fase aguda de la HSA⁵.

MANEJO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

El manejo del paciente con HSA es uno de los temas objeto de investigación que más bibliografía genera entre la patología neurocrítica, sintetizada en diferentes guías de práctica clínica^{36,37} y diversas revisiones sistemáticas³⁸⁻⁴⁴, pero sobre el que aún persisten controversias significativas⁴⁵.

Como en todo paciente crítico, las primeras medidas son el ABC (vía aérea, ventilación y oxigenación y estabilización cardiovascular). En la tabla 3 se relacionan las medidas generales de tratamiento, consagradas por la práctica diaria pero de las que existe, en general, escaso nivel de evidencia. Posteriormente se evalúa la función neurológica: se debe identificar la causa de cualquier disminución del nivel de conciencia o déficit focal antes que atribuir esos signos al efecto del evento inicial. La ex-

tensión intracerebral de la hemorragia ocurre en al menos un tercio de los pacientes y puede requerir evacuación inmediata, preferiblemente precedida por oclusión del aneurisma o una hemicraniectomía descompresiva. Los hematomas subdurales son raros (2% de todas las HSA), pero pueden amenazar la vida del paciente y en tal caso deberían ser evacuados. La extensión masiva intraventricular de la hemorragia se asocia con un mal resultado; estudios observacionales sugieren que la inserción de un catéter ventricular externo no es útil, pero es más prometedor junto con fibrinólisis^{46,47}.

Tras la estabilización inicial, se debería plantear el traslado del paciente a un centro con experiencia en esta patología y que disponga de Neurocirugía, Neurorradiología intervencionista y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con especial dedicación a pacientes neurocríticos para optimizar el manejo y los resultados. Los objetivos principales del tratamiento son la prevención de las complicaciones neurológicas y médicas que se pueden presentar (tabla 4). En pacientes con HSA aneurismática que sobreviven

TABLA 3. Medidas generales de tratamiento para la hemorragia subaracnoidea

<p>Monitorizar estrechamente en Unidades de Cuidados Intensivos las funciones respiratoria, cardiovascular y neurológica</p> <p>Intubación y ventilación mecánica en caso de bajo nivel de conciencia ($GCS \leq 8$ puntos o $GCSm \leq 4$) o criterios respiratorios (insuficiencia respiratoria, taquipnea, trabajo respiratorio excesivo...)</p> <p>Presión arterial: mantener presión arterial sistólica entre 90 y 140 mmHg antes del tratamiento del aneurisma o lo más parecida a la tensión arterial previa del paciente, si se conoce</p> <p>Analgesia: comenzar con paracetamol cada 3-4 horas, paracetamol-codeína o metamizol; evitar aspirina y otros analgésicos con actividad antiagregante plaquetaria. Si no se controla el dolor utilizar opiáceos: morfina o tramadol. Pueden usarse benzodicepinas u otros ansiolíticos si el dolor se acompaña de ansiedad</p> <p>Ambiente: mantener reducción de ruidos y limitar las visitas hasta que el aneurisma se haya tratado. Reposo en cama</p> <p>Fluidos e hidratación: mantener la euvolemia (presión venosa central entre 5 y 8 mmHg). Proporcionar al menos tres litros al día de suero salino isotónico al 0,9%. Evitar sueros hipotónicos. Compensar los balances negativos y las pérdidas por fiebre</p> <p>Antagonistas del calcio: administrar nimodipino (60 mg vía oral cada cuatro horas durante 21 días). Si no se puede usar la vía enteral usar nimodipino intravenoso aumentando gradualmente hasta 2 mg/h, evitando la hipotensión arterial; pasar a vía oral en cuanto sea posible</p> <p>Anticonvulsivantes: administrar fenitoína (3-5 mg por kg y día vía oral o intravenoso) o ácido valproico (15-45 mg por kg y día vía oral o intravenoso)</p> <p>Profilaxis gastrointestinal: administrar anti-H2 o inhibidores de la bomba de protones según protocolo habitual de la Unidad</p> <p>Temperatura corporal central: mantener a 37,2 °C o menos, administrando paracetamol u otros antitérmicos o dispositivos de enfriamiento si son necesarios</p> <p>Glucosa sérica: mantener la glucemia entre 80 y 120 mg/dl; usar insulina si es necesario</p> <p>Profilaxis de la trombosis venosa profunda: usar medias de compresión fuerte, dispositivos de compresión neumática secuencial o ambos; administrar heparina después del tratamiento del aneurisma</p> <p>Nutrición: intentar ingesta oral tras mejoría sintomática y sólo con reflejos de tos y deglución normales; como vía alternativa es preferible la nutrición enteral. Antieméticos si son necesarios. Evitar estreñimiento con adecuada ingesta de líquidos, restricción de lácteos y empleo de laxantes suaves si es necesario</p>

GCS: *Glasgow Coma Scale* (escala de coma de Glasgow); GCSm: puntuación de la respuesta motora en la escala de coma de Glasgow.

TABLA 4. Complicaciones frecuentes neurológicas y sistémicas de la hemorragia subaracnoidea aneurismática

<p>1. Complicaciones neurológicas</p> <p>Fundamentales</p> <ul style="list-style-type: none"> Resangrado Vasoespasmio/déficit neurológico isquémico diferido Hidrocefalia <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> Convulsiones Edema cerebral Hematoma intraparenquimatoso Hematoma subdural Hemorragia intraventricular <p>2. Complicaciones sistémicas</p> <p>Respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> Edema pulmonar/SDRA/LPA Neumonía Atelectasias <p>Cardiológicas-hemodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Disfunción miocárdica. Insuficiencia cardíaca Arritmias Isquemia miocárdica Hiper-/hipotensión <p>Trastornos electrolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiponatremia Hipomagnesemia Hipernatremia Hipocaliemia <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Anemia Hiper glucemia Infección urinaria Otras infecciones Hemorragia digestiva TVP/TEP

LPA: lesión pulmonar aguda; SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

deben prevenirse o tratarse precozmente: resangrado, isquemia cerebral diferida e hidrocefalia. Pueden aparecer además otras complicaciones neurológicas y múltiples complicaciones sistémicas con repercusión importante en el resultado final. Algunas lesiones secundarias son potencialmente evitables pero esto requiere un reconocimiento rápido de las complicaciones cerebrales y sistémicas, a lo que ayudan las diferentes técnicas de neuromonitorización actualmente disponibles⁴⁸.

Prevención del resangrado

En las primeras horas de la HSA hasta el 15% de los pacientes presenta un deterioro brusco de su nivel de conciencia que sugiere resangrado; este es más común en los días iniciales (4% en el primer día y 1,5% por día en las siguientes dos semanas, con un riesgo acumulativo del 40% sin intervención en las primeras cuatro semanas) e implica un mal pronóstico (80% de mortalidad o discapacidad permanente). Para evitar el resangrado habría dos opciones: exclusión del aneurisma de la circulación (embolización o cirugía) o tratamiento antifibrinolítico por un corto periodo inicial⁴⁹. La administración prolongada de agentes antifibrinolíticos reduce el resangrado pero se asocia con un aumento del riesgo de isquemia cerebral y complicaciones trombóticas sistémicas, por lo que no tiene un efecto global útil^{39,50}. Por esto, la exclusión precoz del aneurisma se ha convertido en la opción fundamental en la prevención del resangrado y la oclusión endovascular del mismo en la técnica de elección en los casos en que es factible. La técnica consiste en el empaquetado del aneurisma con *coils* (espirales) de platino ocluyéndose la luz remanente por un proceso de trombosis reactiva.

a las horas iniciales del evento, tres complicaciones neurológicas principales pueden amenazar su vida y

El estudio ISAT^{51,52} fue un ensayo aleatorizado que incluyó 2.143 pacientes con HSA aneurismática en el que se comparó la embolización con el clipaje neuroquirúrgico. Para ser incluido en el estudio se requería que el aneurisma se pudiera tratar igualmente con ambos métodos. La mayoría de los pacientes estaba en buena situación clínica y tenían aneurismas pequeños (menores de un centímetro) en la circulación anterior. Después de un año de seguimiento, la reducción de riesgo relativo (RRR) para mal resultado (muerte o dependencia) para la embolización frente al clipaje quirúrgico fue del 23,9% y la reducción absoluta de riesgo (RAR) del 7,4%. La mejoría en supervivencia precoz se mantuvo hasta siete años⁵². El riesgo de epilepsia fue sustancialmente menor en pacientes que se sometieron a embolización, pero el riesgo de resangrado fue mayor. En los pacientes que se sometieron a angiografía cerebral en el seguimiento, la tasa de oclusión completa del aneurisma fue mayor con el clipaje quirúrgico⁵².

El estudio ISAT fue un hito que validó la técnica de la embolización endovascular. Sin embargo, no todos los aneurismas son igualmente tratables por ambos métodos. En general, los pacientes mayores o en peor situación clínica, los aneurismas de la circulación vértebro-basilar o los aneurismas profundos se tratan mejor por vía endovascular. Los aneurismas de cuello ancho (razón del diámetro del cuello a la longitud del saco mayor de 0,5), los asociados con grandes hematomas parenquimatosos y los que tienen ramas que surgen del aneurisma suelen ser mejores candidatos para el clipaje microquirúrgico. Además, el tratamiento quirúrgico puede ser más eficaz para los aneurismas que provocan efecto de masa local. Debido al complejo análisis de variables específicas de los pacientes y aneurismas que es necesario para determinar el tratamiento idóneo en cada caso, se recomienda la evaluación multidisciplinaria en centros de referencia.

El clipaje quirúrgico para la oclusión del aneurisma es la técnica de segunda elección para la mayoría de los pacientes. Se recomienda el clipaje de los aneurismas de forma precoz, en los tres primeros días del sangrado inicial, y dentro de las 24 horas siguientes si es posible, a pesar de la ausencia de soporte del único ensayo aleatorizado o de estudios observacionales³⁸. La hipotermia durante la cirugía, una medida previamente preconizada, no ha demostrado mejoría en los resultados en los pacientes intervenidos en buen grado clínico y aumenta las complicaciones³³.

Prevención y tratamiento de la isquemia cerebral diferida

La isquemia cerebral tras HSA tiene un inicio gradual y a menudo afecta a más del territorio de una arteria cerebral. Las manifestaciones clínicas se desarrollan durante horas y consisten en déficit hemisférico focal, disminución del nivel de conciencia o ambos signos. El pico de frecuencia de isquemia cerebral se sitúa entre los días 4.º y 14.º desde la HSA. Una explicación simplista es el VE, pero el estrechamiento

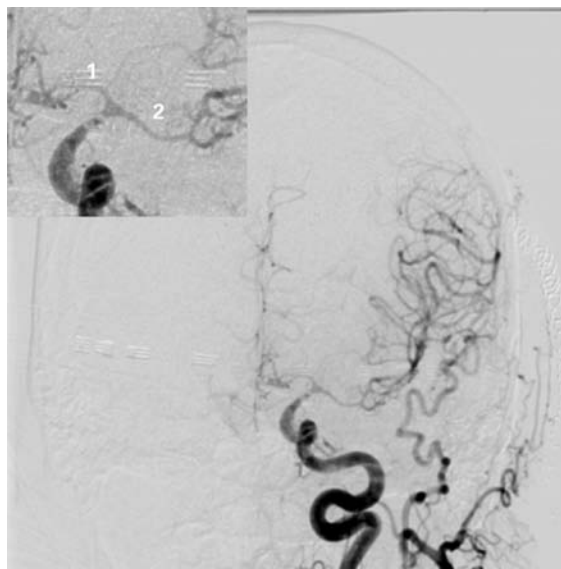


Figura 3. Arteriografía cerebral de un paciente intervenido de un aneurisma cerebral tras una hemorragia subaracnoidea. Se observa un vasoespasmo severo que afecta a la arteria carótida interna supraclinoidea y los segmentos A₁ de arteria cerebral anterior y M₁ de arteria cerebral media. En el detalle del ángulo superior izquierdo se aprecia el calibre de las arterias cerebral anterior (1) y cerebral media (2).

arterial no es necesario ni condición suficiente. El VE angiográfico es más común (ocurre en alrededor de dos tercios de los pacientes) que el VE sintomático (con evidencia clínica de isquemia cerebral). Son predictores potentes e independientes la cantidad total de sangre en el espacio subaracnoideo y la pérdida de conciencia inicial. Otros determinantes son la hipovolemia y la hipotensión. Debido a que los pacientes están ya bajo atención médica, existen oportunidades para su prevención.

La angiografía cerebral convencional sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de VE (fig. 3), pero sus riesgos inherentes y posibles problemas de disponibilidad hacen que se busquen pruebas diagnósticas alternativas como angio-TC, angio-RM, técnicas de RM de difusión y/o de perfusión o el doppler transcraneal (DTC). Los estudios con DTC de los vasos de la base del cerebro se emplean rutinariamente para el diagnóstico y el manejo del VE; la monitorización de las velocidades de flujo en estos vasos permite predecir la aparición de VE (aumento de las velocidades de flujo en más de 50 cm/s en 24 horas), diagnosticarlo (velocidades de flujo en general superiores a 120-140 cm/s) y comprobar la respuesta al tratamiento instaurado. No en todos los vasos se tiene la misma fiabilidad, y son las arterias cerebral media (ACM) y basilar donde esta técnica es más precisa. En la ACM, velocidades de flujo mayores de 200 cm/s, un rápido incremento de las mismas o un elevado índice de Lindegaard predicen la presencia de VE angiográfico clínicamente significativo, mientras que una velocidad media < 120 cm/s lo descarta. La

TABLA 5. Opciones de tratamiento empleadas en el manejo (prevención y/o tratamiento) del vasoespasmo secundario a hemorragia subaracnoidea no traumática

Antagonistas del calcio
Nimodipino
Nicardipino
Antagonistas de la N-metil-D-aspartato: magnesio
Triple-H
Hipertensión inducida
Hipervolemia
Hemodilución
Tratamiento endovascular arterial local
Dilatación mecánica de los vasos (angioplastia con balón)
Dilatación farmacológica (angioplastia química)
Papaverina
Verapamil
Nimodipino
Nicardipino
Tratamiento fibrinolítico intracisternal
Uroquinasa
rt-PA
Inhibidores de la hidoxi-metil-glutaril coenzima A reductasa (estatinas)
Simvastatina
Pravastatina
Antagonistas de los receptores de la endotelina A
Clazosentan
Antiinflamatorios no esteroideos
Ácido acetilsalicílico
Ibuprofeno
Otros fármacos
Tirilazad
Eritropoyetina
Ciclosporina
Nitroprusiato

predicción de deterioro neurológico es más problemática^{54,55}. Menos experiencia existe con la monitorización de la presión tisular de oxígeno cerebral, la microdiálisis cerebral o la electroencefalografía como monitores de isquemia cerebral por VE, pero son pruebas potencialmente útiles^{47,56}.

Para la prevención de esta temible complicación se han estudiado múltiples opciones terapéuticas con resultados desiguales⁵⁷⁻⁵⁹. Los antagonistas del calcio mejoran los resultados en pacientes con HSA aneurismática, con una RRR de resultado desfavorable (definida como muerte, estado vegetativo o discapacidad grave) del 18% y una RAR del 5,1%⁴⁴. La RRR para los signos clínicos de isquemia secundaria es del 33%. Estas cifras se basan en 12 estudios, pero en los que tiene un peso muy fuerte un gran ensayo realizado con nimodipino⁶⁰. El estándar actual es el régimen usado en dicho estudio: 60 mg por vía oral cada cuatro horas durante tres semanas⁶⁰. No existe el mismo soporte para su empleo intravenoso ni para otros antagonistas del calcio⁴⁴.

El magnesio podría ser útil porque se detecta hipomagnesemia en más del 50% de los pacientes con HSA y se asocia con la aparición de isquemia cerebral diferida y mal resultado. Desde hace años se está estudiando su efecto favorable en la prevención del déficit neurológico isquémico, junto con el nimodipino o en su lugar, mostrándose como una opción pro-

metedora, pero sin que hasta la fecha sea un tratamiento con demostrada eficacia para este fin^{44,61-64}.

Los agentes antiplaquetarios redujeron la tasa de isquemia cerebral diferida según una revisión sistemática⁶⁵, pero este hallazgo no concuerda con los resultados de un ensayo posterior⁶⁶. No existe evidencia de que los agentes antiplaquetarios reduzcan la proporción de pacientes con malos resultados⁴³. La expansión del volumen circulatorio para prevenir la isquemia cerebral diferida no encuentra soporte firme⁴⁰ ni tampoco la triple H (hipertensión, hipervolemia y hemodilución inducidas)^{67,68}. Otros fármacos o medidas como fibrinolíticos intracisternales, tirilazad, ciclosporina, eritropoyetina, nitroprusiato, estatinas, antagonistas selectivos de los receptores de la endotelina A, inhibidores de la fosfodiesterasa y otros (tabla 5) no han demostrado beneficio neto en ensayos clínicos adecuadamente controlados y de suficiente potencia⁵⁸⁻⁵⁹.

El diagnóstico de isquemia cerebral diferida con frecuencia se define mal o no se define en absoluto en los estudios. Se necesitan pruebas de laboratorio y la repetición de la TC craneal para excluir otras causas, especialmente hidrocefalia e infarto cerebral (fig. 4). La RM es más sensible en la detección de cambios precoces en el cerebro, especialmente con las técnicas de difusión, pero el procedimiento con frecuencia es demasiado largo para pacientes críticos o inquietos. Una vez que el VE sintomático es evidente (con signos neurológicos focales), se acepta como tratamiento, junto al nimodipino, el empleo de la triple H. Lamentablemente faltan ensayos aleatorizados controlados que demuestren la eficacia de esta medida e incluso se duda del efecto individual de cada uno de sus componentes^{45,68,69}. Los pacientes que no mejoran con tratamiento médico se pueden someter a angiografía cerebral y angioplastia transluminal o infusión de vasodilatadores cuando se detecta un estrechamiento focal de los vasos y aún no se ha producido infarto cerebral, pero a pesar de la popularidad de estas medidas en algunos centros especializados, tampoco existen ensayos aleatorizados^{70,71}. En esta serie de *Puesta al día en Medicina Intensiva: Neurointensivismo* se le dedicará un capítulo específico al tema.

Hidrocefalia

La presentación típica de la hidrocefalia aguda es la de una reducción gradual del nivel de conciencia en pocas horas, pero el nivel de conciencia puede ser bajo desde el inicio por la propia hemorragia u otras causas o el curso es desconocido porque el paciente estaba solo al inicio de la hemorragia. La desviación caudal de la mirada y unas pupilas mióticas y no reactivas indican dilatación de la parte proximal del acueducto con disfunción de área pretecal; estos signos oculares ayudan a corroborar el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye. Se necesita repetir la TC craneal para diagnosticar o excluir la hidrocefalia. Los pacientes con sangre intraventricular o con una extensa hemorragia en las cisternas perimesencefáli-

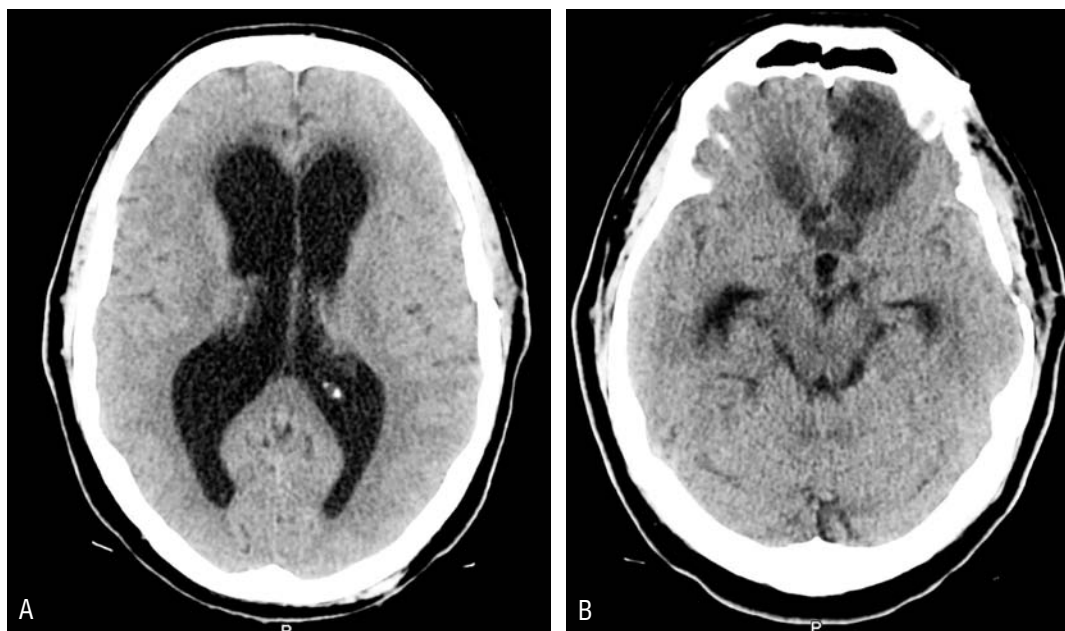


Figura 4. Complicaciones comunes de la hemorragia subaracnoidea aneurismática. En la imagen A se aprecia una hidrocefalia aguda manifestada por dilatación y redondeamiento de las astas frontales de los ventrículos laterales y trasudación transependimaria. En la imagen B se aprecian lesiones hipodensas frontales correspondientes a infartos cerebrales por vasoespismo.

cas están más predispuestos a desarrollar hidrocefalia aguda. En el paciente individual, el tamaño de los ventrículos se correlaciona inversamente con el nivel de conciencia, pero esta relación es errática entre pacientes. Se justifica una actitud expectante durante 24 horas en pacientes con ventrículos dilatados que están somnolientos y estables, porque se puede esperar mejoría espontánea en aproximadamente la mitad de los casos.

La PL puede restaurar el nivel de conciencia en pacientes con hidrocefalia aguda que no tienen un hematoma ocupante de espacio o una hemorragia intraventricular masiva. El drenaje externo temporal de LCR por un catéter insertado a través de un trépano frontal es el método usual de tratar la hidrocefalia aguda. La impresión de que el drenaje de LCR aumenta el riesgo de resangrado podría explicarse por factores confundentes; si así ocurriera, el incremento de riesgo sería pequeño⁷². La ventriculitis es una complicación común, especialmente si el drenaje se mantiene más de tres días. El intercambio regular del catéter intraventricular no es útil, pero la tunelización y un estricto protocolo de manejo del mismo parecen reducir el riesgo de infección. Para minimizar el tiempo en el que es necesaria la cateterización ventricular, se deberían aplicar precozmente pruebas de oclusión. La hidrocefalia sintomática arreabsortiva puede requerir la colocación de una derivación ventricular permanente.

Otras complicaciones neurológicas

Pueden presentarse otras complicaciones neurológicas en estos pacientes. Aparecen convulsiones en

hasta un tercio de los pacientes con HSA. Aunque no se ha demostrado el beneficio del tratamiento farmacológico preventivo, los efectos potencialmente devastadores de las convulsiones, que pueden conducir a resangrado, recomiendan el uso de anticonvulsivantes en los pacientes con mayor riesgo de sufrirlas (pacientes con coágulos gruesos, aneurisma en ACM, con hematoma subdural o infarto o historia previa de hipertensión arterial) al menos hasta después de haber excluido el aneurisma de la circulación (embolización o cirugía). Los pacientes que están en coma deberían someterse a una monitorización con electroencefalografía, ya que la frecuencia de crisis no convulsivas puede ser de hasta el 20%. El edema cerebral difuso, que aparece con relativa frecuencia en pacientes con HSA, es un factor predictor independiente de mal pronóstico⁷³.

Complicaciones sistémicas

Un estudio multicéntrico amplio encontró que complicaciones médicas potencialmente evitables después de la HSA son muy frecuentes (el 40% de los pacientes había tenido al menos una con riesgo vital) y que generan una mortalidad atribuible (23%) comparable a la de la hemorragia inicial, el resangrado o el VE⁷⁴. Actualmente las complicaciones médicas no neurológicas siguen provocando morbilidad, mortalidad y aumento de estancias en UCI y hospitalarias y generando costes añadidos⁷⁵⁻⁷⁷. Junto a la presencia frecuente de fiebre, anemia e hiperglucemia son las complicaciones respiratorias⁷⁸, cardiológicas⁷⁹ y los trastornos electrolíticos las alteraciones más frecuen-

tes (tabla 4). La prevención y el tratamiento de estas complicaciones son muchas veces el motivo de ingreso y estancia de los pacientes con HSA en las UCI. En general, la terapéutica de estas complicaciones no va a diferir de la habitual de estas alteraciones en otro tipo de pacientes ingresados en UCI. Importante es el manejo de la hiponatremia, que puede ser provocada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (volumen intravascular normal o aumentado) o un hipocortisolismo (sobre todo si asocia hipotensión e hipoglucemia), pero más frecuentemente es secundaria a un síndrome pierde sal cerebral (volumen intravascular bajo). El tratamiento de la hiponatremia consiste en la restricción de líquidos para la primera condición y en la administración agresiva de líquidos para esta última. En general, los pacientes deberían mantenerse euvolémicos en todo momento, ya que la hipovolemia se asocia con isquemia cerebral y peores resultados.

RESUMEN Y PUNTOS CLAVE

1. La HSA es una entidad devastadora que requiere una actuación urgente multidisciplinaria en la que los intensivistas tenemos un importante papel que desarrollar.

2. Tan pronto como se haya hecho el diagnóstico y el paciente se haya estabilizado en sus funciones cardiovascular y respiratoria debe ser trasladado a un centro que disponga de las adecuadas opciones diagnósticas y terapéuticas (Neurocirugía, Neuroradiología intervencionista y UCI Neurológicas).

3. Es fundamental un adecuado tratamiento del dolor, evitar factores causales de lesión cerebral secundaria e iniciar administración de nimodipino precozmente. Se debe evitar la hipotensión y la hipovolemia desde los primeros momentos con adecuada reposición de sueros salinos isotónicos.

4. La TC es la prueba diagnóstica de elección cuando se sospecha esta patología; una vez confirmado el diagnóstico, en el mismo acto se puede realizar una angio-TC de polígono de Willis que definirá la presencia y características de la mayoría de los aneurismas. Si el paciente está en situación de emergencia neurológica por un gran hematoma con efecto de masa, con estas exploraciones de calidad adecuada, puede someterse a cirugía.

5. Se debe intentar la exclusión precoz de los aneurismas de la circulación para evitar el resangrado. Es importante realizar arteriografía cerebral y, si se descubre un aneurisma responsable del sangrado susceptible de embolización, realizar el tratamiento endovascular en el mismo acto. Si el aneurisma no es susceptible de embolización, se debe programar cirugía urgente, al menos en pacientes en buen grado clínico.

6. Durante la estancia del paciente en la UCI se debe tratar su situación presente, prevenir si es posible o detectar precozmente y tratar las muchas y graves complicaciones neurológicas y sistémicas a que estos pacientes están expuestos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124:249-78.
2. Wijdicks EFM, Kallmes DF, Manno EM, Fulgham JR, Piegras DG. Subarachnoid hemorrhage: Neurointensive Care and Aneurysm Repair. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:550-9.
3. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006;354:387-96.
4. Al-Shani R, White PM, Davenport RJ, Lindsay KW. Subarachnoid haemorrhage. *BMJ*. 2006;333:235-40.
5. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369:306-18.
6. De Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365-72.
7. Muñoz-Sánchez MA, García Alfaro C, Muñoz López A, Guerrero-López F, Jiménez Moragas JM, Murillo-Cabezas F, et al. Proyecto EHSA: estudio de hemorragias subaracnoideas espontáneas en Andalucía. Incidencia y resultados. *Rev Neurol*. 2003;36:301-6.
8. Cesarini KG, Hardemark HG, Persson L. Improved survival after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of case management during a 12-year period. *J Neurosurg*. 1999;90:664-72.
9. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997;28:660-4.
10. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke*. 2004;35:2059-63.
11. King JT, Ratcheson RA. Cost and outcomes analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9:629-40.
12. Baird P, Dodgson A, Linto J, Khangure M. Comparison of cost and outcome of endovascular and neurosurgical procedures in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Australasian Radiology*. 2002;46:249-51.
13. Niskanen M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Ruokonen E. Resource use after subarachnoid hemorrhage: comparison between endovascular and surgical treatment. *Neurosurgery*. 2004;54:1081-8.
14. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355:928-39.
15. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352:121-4.
16. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36:2773-80.
17. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2001;49:607-13.
18. Broderick JP, Viscoli CM, Brott T, Kernan WN, Brass LM, Feldmann E, et al. Major risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke*. 2003;34:1375-81.
19. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38:1216-21.
20. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:29-36.
21. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004;291:866-9.
22. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988;68:985-6.
23. Liebenberg WA, Worth R, Firth GB, Olney J, Norris JS. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: guidance in making the correct diagnosis. *Postgrad Med J*. 2005;81:470-3.

24. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med.* 2005;29:23-7.
25. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1-9.
26. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001;32:2012-20.
27. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JJ, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg.* 2002;97:401-7.
28. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59:21-7.
29. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Medele R, Hamann GF, Bruckmann H. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2002;96:684-9.
30. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:205-11.
31. Anderson G, Steinke DE, Petruk KC, Ashforth R, Findlay JM. Computed tomographic angiography versus digital subtraction angiography for the diagnosis and early treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1999;45:1315-22.
32. Hashimoto H, Iida JI, Hironaka Y, Okada M, Sakaki T. Use of sipral computerized tomography angiography in patients with subarachnoid hemorrhage in whom subtraction angiography did not reveal cerebral aneurysms. *J Neurosurg.* 2000;92:278-83.
33. Chappell ET, Moure FC, Good MC. Comparison of computed tomographic angiography with digital subtraction angiography in the diagnosis of cerebral aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 2003;52:624-31.
34. Kadri S, Brunel H, Bourbotte G, Delort P, Lust S, Bonafe A. Can multislice helical computed tomography replace conventional angiography in the diagnosis of non traumatic subarachnoid hemorrhage? *J Neuroradiol.* 2006;33:45-50.
35. Cloft HJ, Joseph GJ, Dion JE. Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation. A meta-analysis. *Stroke.* 1999;30:317-20.
36. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke.* 1994;25:2315-28.
37. Findlay JM and a Canadian Neurological Society practice guidelines review group. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Guidelines from the Canadian Neurological Society. *Can J Neurol Sci.* 1997;24:161-70.
38. Whitfield PC, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD001697.
39. Roos YBWEM, Rinkel GJE, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD00145.
40. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD000483.
41. Van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Molyneux A, Clarke M, van Gijn J, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003085.
42. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004583.
43. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006184.
44. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage [Review]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000277.
45. Naval NS, Stevenes RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2006;34:511-24.
46. Nieuwkamp DJ, de Gans K, Rinkel GJ, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2000;247:117-21.
47. Findlay JM, Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery.* 2004;55:532-8.
48. Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskes V, Olsen N. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Anaesth.* 2005;94:259-70.
49. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002;97:771-8.
50. Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. *STAR Study Group. Neurology.* 2000;54:77-82.
51. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysms Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002;360:1267-74.
52. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al; ISAT collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366:809-17.
53. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med.* 2005;352:135-45.
54. Lysakowski CL, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm. A Systematic review. *Stroke.* 2001;32:2292-8.
55. Lee JY, Lee MS, Whang K, Lee LM, Kim SH, Lee SS. Accuracy of transcranial doppler sonography for predicting cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:380-4.
56. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Anesthesiol.* 2007;20:400-7.
57. Trimble JL, Kockler DR. Statin treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Pharmacother.* 2007;41:2019-23.
58. Janardhan V, Biondi A, Riina HA, Sanelli PC, Stieg PE, Gobin YP. Vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: diagnosis, prevention and management. *Neuroimag Clin N Am.* 2006;16:483-96.
59. Liu-DeRyke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy.* 2006;26:182-203.
60. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989;298:636-42.
61. Van den Bergh WM, on behalf of the MASH Study Group. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A randomized controlled trial. *Stroke.* 2005;36:1011-5.

62. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Pruecker S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery*. 2006;58:1054-65.
63. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, Zimmerman C, Mlynarek M, Nichols V, et al. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002;96:510-4.
64. Muroi C, Terzic A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neurol*. 2008;69:33-9.
65. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Hop JW, Algra A, van Gijn J. Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 2003;34:2285-9.
66. Van den Bergh WM; MASH Study Group (Algra A, Dorhout Mees SM, van Kooten F, Dirven CM, van Gijn J, Vermeulen M, et al). Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. *Stroke*. 2006;37:2326-30.
67. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. 2001;49:593-606.
68. 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;2:614-21.
69. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35:1844-51.
70. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Muizelaar JP. Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006;59 Suppl 3:S139-47; discussion S3-13.
71. Mueller-Kronast N, Jahromi BS. Endovascular treatment of ruptured aneurysms and vasospasm. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9:146-57.
72. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:96-9.
73. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33:1225-32.
74. Solenski NJ, Haley C, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med*. 1995;23:1007-17.
75. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2004;32:832-8.
76. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:617-23.
77. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:78-84.
78. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34:196-202.
79. Macmillan CSA, Grant IS, Andrews PJ. Pulmonary and cardiac sequelae of subarachnoid hemorrhage: time for active management? *Intensive Care Med*. 2002;28:1012-23.