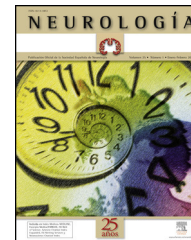




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Del vasoespasmismo a la lesión cerebral precoz: una nueva frontera en la investigación de la hemorragia subaracnoidea

N.M. Muñoz-Guillén^{a,*}, R. León-López^a, I. Túnez-Fiñana^b y A. Cano-Sánchez^c

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Servicio de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^c Unidad de Radiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 7 de abril de 2011; aceptado el 30 de octubre de 2011

Accesible en línea el 21 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Hemorragia subaracnoidea;
Lesión cerebral precoz;
Marcadores biológicos;
Tomografía computarizada de perfusión;
Vasoespasmismo

Resumen

Introducción: El vasoespasmismo (VSP) ha sido tradicionalmente considerado como el principal determinante de mal pronóstico tras sufrir una hemorragia subaracnoidea (HSA). Como consecuencia, la mayoría de las líneas de investigación y los tratamientos están dirigidos hacia la reducción de la incidencia de dicho VSP. Hasta la fecha, sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos basados en esta estrategia no se han traducido en un tratamiento definitivo capaz de prevenir o mejorar la lesión cerebral tras una HSA. Este hecho ha provocado un cambio de paradigma en el interés investigativo, focalizándolo hacia la lesión cerebral precoz (LCP), que se produce en las primeras 72 h tras la HSA. Así mismo, ha modificado la visión que se tenía de la responsabilidad del VSP sobre el daño cerebral y sugiere la necesidad de una re-evaluación del proceso fisiopatológico de la HSA.

Desarrollo: Esta revisión examina el estado actual del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la LCP y resume las opciones diagnósticas disponibles en la actualidad.

Conclusión: Parece necesario cambiar la dirección en la investigación de esta enfermedad, centrándose en la prevención de la LCP, la reducción de las complicaciones cerebrales secundarias y en última instancia, la optimización de los resultados neurológicos.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: webnoelia9@mixmail.com (N.M. Muñoz-Guillén).

KEYWORDS

Biomarkers;
CT perfusion;
Early brain injury;
Subarachnoid
haemorrhage;
Vasospasm

From vasospasm to early brain injury: new frontiers in subarachnoid haemorrhage research

Abstract

Introduction: Delayed vasospasm has traditionally been considered the most important determinant of poor outcome after subarachnoid haemorrhage (SAH). Consequently, most of the research and therapies are directed towards reducing the incidence of vasospasm (VSP). To date, however, clinical trials based on this strategy have not delivered a definitive treatment for preventing or reducing brain injury after SAH. This fact has caused a paradigm shift in research, which now focuses on early brain injury (EBI) occurring in the first 72 hours after SAH. It has also changed the idea of VSP's role in brain damage, and suggests the need for re-evaluating the pathophysiological process of SAH.

Development: This review examines the current state of knowledge on the pathophysiological mechanisms associated with EBI and summarises the diagnostic options currently available.

Conclusion: It seems that the research approach needs to be changed so that investigators will focus on prevention of EBI, reduction of secondary brain complications and ultimately, the optimisation neurological outcome.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La hemorragia subaracnoidea (HSA) continúa siendo una de las enfermedades neurológicas de mayor interés, siendo causa del 5% del total de los casos de infarto cerebral¹. Alrededor de un 10-12% de los pacientes fallecen antes de llegar al hospital y un 45-50% lo hacen a lo largo de los 30 primeros días². De los pacientes que sobreviven, el 30% presenta secuelas invalidantes y el 66% afirma no mantener la misma calidad de vida que tenían antes del proceso².

En el pasado, y basándose en la correlación clínica existente entre la aparición del vasoespasm (VSP) y el deterioro neurológico, la investigación se ha centrado en limitar o impedir la vasoconstricción arterial en un intento de combatir la alta morbimortalidad asociada a la HSA. Mientras nuestros conocimientos acerca de la fisiopatología del VSP han progresado significativamente, esta comprensión no se ha traducido en la obtención de tratamientos clínicamente eficaces. Resultados como los obtenidos por el clazosentan³ han modificado la visión de la responsabilidad del VSP sobre el daño cerebral tras una HSA, sugiriendo así, la necesidad de una reevaluación sobre su proceso fisiopatológico y afirmando que tanto el VSP como sus consecuencias clínicas no deben ser reconocidas como las únicas causas de mal pronóstico tras una HSA. Es más, la literatura ratifica que la presencia de VSP no es un prerrequisito para la aparición de daño cerebral tardío o de mal pronóstico clínico tras una HSA^{4,5}.

En los últimos años, se han analizado dos conceptos fundamentales desarrollados a lo largo de la fase previa al VSP: la lesión cerebral precoz (LCP) y la despolarización cortical propagada (DCP)^{6,7}. Tanto a nivel experimental como clínico, se ha señalado la importancia de este período, reconociendo el significativo papel jugado por la isquemia transitoria que sucede al inicio de la HSA, la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) y la detección de isquemia cortical generalizada tras el sangrado. Existen evidencias de que los eventos fisiológicos y celulares de la LCP,

que se producen durante las primeras 72 h tras la rotura del aneurisma, contribuyen significativamente en la evolución de los pacientes, pudiendo ser incluso considerados factores más importantes en el pronóstico de esta enfermedad que el propio VSP⁸. Por tanto, la LCP debe ser considerada como objetivo principal en la investigación de la HSA.

La presente revisión analiza el estado actual del conocimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos asociados a la LCP y resume las opciones diagnósticas disponibles en la actualidad.

Desarrollo

La lesión cerebral precoz y sus mecanismos fisiopatológicos

Uno de los avances más importantes acaecidos en los últimos años es el reconocimiento de la aparición de la LCP tras la HSA, las consecuencias derivadas de la hemorragia inicial y su efecto perjudicial sobre el resultado clínico del paciente. El término LCP ha sido recientemente acuñado y se refiere a la lesión cerebral que se produce dentro de las primeras 72 h tras la HSA, antes del desarrollo del VSP.

Estudios recientes han focalizado su atención sobre el uso de agentes terapéuticos capaces de mejorar la LCP. Ejemplos de ello son las estatinas⁹ —capaces de atenuar la vía pro-apoptótica dependiente—, la melatonina¹⁰ —neurohormona con capacidad antioxidante que mitiga el edema cerebral e incrementa la supervivencia en modelos experimentales— o el óxido hiperbárico¹¹ —que mejora la LCP post-HSA experimental al contrarrestar los efectos nocivos de la DCP y regular los genes de sistemas proteicos implicados en la respuesta frente al estrés oxidativo. Datos que apuntan de forma indirecta a la participación de diferentes vías y mecanismos involucrados

1ª hora	24 horas	72 horas
<p>↑PIC ↓PPC ↓FSC Alteración autorregulación</p> <p>↑Glutamato en LCR ↑Agua cerebral</p> <p>Vasoconstricción ↓ función del endotelio ↑ permeabilidad ↓ perfusión Activación de mediadores de muerte celular</p> <p>↑Estrés oxidativo ↓No ↑ Activación plaquetaria ↑ ET-1 ↑ Citoquinas proinflamatorias</p>	<p>PIC se estabiliza en un plateau > al basal Recuperación de PPC FSC persiste ↓ Autorregulación permanece alterada</p> <p>Persiste ↑glutamato en LCR Hidrocefalia Hiponatremia</p> <p>Vasodilatación Recuperación del endotelio Persiste ↑ permeabilidad Recuperación de la perfusión Progresión de la muerte celular</p> <p>↑Estrés oxidativo ↑No ↑ Activación y agregación plaquetaria ↑ ET-1 ↑ Citoquinas proinflamatorias</p>	<p>PIC, PPC y FSC vuelven a la situación basal Autorregulación permanece alterada</p> <p>Persiste ↑glutamato en LCR Hidrocefalia Hiponatremia</p> <p>Vasospasmo Degeneración de las células endoteliales Persiste ↑ permeabilidad Apoptosis celular</p> <p>↑Estrés oxidativo ↑No ↑ Activación y agregación plaquetaria ↑ ET-1 ↑ Citoquinas proinflamatorias</p>

Figura 1 Línea evolutiva temporal de los diversos mecanismos fisiopatológicos durante la fase de LCP tras una HSA. Modificado de Sehba et al.²⁶

ET-1: endotelina-1; FSC: flujo sanguíneo cerebral; LCR: líquido cefalorraquídeo; NO: óxido nítrico; PIC: presión intracraneal; PPC: presión de perfusión cerebral.

en la fisiopatología de la LCP y que obliga a conocer e indagar más profundamente la fisiopatología de la LCP.

Aunque separados en este manuscrito por apartados con el fin una mejor comprensión, existe una clara interrelación y simultaneidad entre los distintos mecanismos fisiopatológicos descritos a continuación. Su línea evolutiva temporal durante la fase de LCP está resumida en la figura 1.

Autorregulación y microcirculación

El daño cerebral inicial se produce como consecuencia del efecto mecánico causado por la salida de la sangre al espacio subaracnoideo^{3,12}. Este traumatismo provoca la constricción y compresión de las arterias adyacentes al foco de sangrado, así como el desplazamiento del líquido cefalorraquídeo (LCR). Como consecuencia de ello se produce un aumento generalizado de la presión intracraneal (PIC), cuya intensidad está relacionada con el volumen de sangre, la obstrucción a la salida del LCR y la difusión de la vasodilatación arterial cerebral distal¹³. La severidad de la PIC está asociada a cambios en el metabolismo cerebral, inflamación, caída del flujo sanguíneo cerebral (FSC, atribuido al breve periodo *non-reflow* generado por la elevación de la PIC y el descenso de la presión de perfusión cerebral [PPC]) y el desarrollo de isquemia cerebral^{4,14,15}. De manera que sus niveles son, a menudo, utilizados como predictores del pronóstico de la HSA¹⁶. A medida que pasan las primeras horas tras la hemorragia, la PIC y la PPC sufren fluctuaciones hasta alcanzar horas/días después sus niveles basales¹⁷. Sin embargo, el FSC puede recuperarse o permanecer disminuido, y la capacidad de autorregulación cerebral persiste alterada a las 72h del inicio de la clínica¹⁸.

Aunque los vasos cerebrales de gran tamaño contribuyen a la resistencia vascular, no afectan significativamente al FSC¹⁹. Si las grandes arterias se contraen y las arteriolas se

dilatan, se produce un descenso de la presión microvascular sin cambios en el FSC, mostrando cómo dicha presión está regulada de manera independiente y contradiciendo el concepto que se tiene de que los grandes vasos contribuyen de forma importante en el descenso del FSC. Recientemente, han sido identificados cambios en la estructura anatómica de los microvasos cerebrales suficientes como para provocar deficiencias funcionales tras una HSA²⁰. Se piensa que la función de autorregulación vascular cerebral falla para compensar las reducciones del diámetro vascular a nivel de los microvasos, aumentando de esta forma el riesgo de isquemia. Estos cambios pueden explicar la génesis de isquemia cerebral en humanos en ausencia de evidencia angiográfica de vasoconstricción en vasos de gran tamaño²¹.

Inflamación

La inflamación es una reacción causa-efecto propia de los tejidos vivos ante cualquier lesión. La sangre extravasada por una HSA sería la responsable de la activación de una cascada de reacciones que llevan a la producción de varios factores vasoactivos y proinflamatorios en el espacio subaracnoideo. La activación de la cascada inflamatoria tras la HSA incluye moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM1 y E-selectina) necesarias para la acumulación de leucocitos a nivel de los tejidos inflamatorios, citocinas (IL-6, IL-1, TNF-α) y factores del complemento (C3a y C5a), capaces de acelerar la lisis eritrocitaria y, en consecuencia, liberar los factores espasmogénicos de dichas células²². Estudios clínicos en los que se han utilizado agentes antiinflamatorios²³ han demostrado el carácter multifactorial de la inflamación post-HSA. Actualmente, se realizan estudios en los que se manejan antagonistas específicos de IL y anticuerpos con el fin de bloquear las interacciones leucocito-endoteliales.

Microtrombosis

La activación plaquetaria se produce a los pocos minutos de la HSA, promoviendo un mecanismo inflamatorio adicional, capaz de agravar la lesión cerebral secundaria. La mayoría de los perfiles de perfusión vascular reducida observada en estudios experimentales^{24,25}, presentaron agregados plaquetarios y pérdidas focales del colágeno IV. Estos datos demostraron que los microvasos del parénquima tienen comprometida su función a los 10 min tras el inicio de la HSA e identificaron la constricción microvascular focal y la acumulación local de agregados plaquetarios lumináres como potenciales estímulos de tal compromiso.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como la situación que ocurre cuando el equilibrio fisiológico entre oxidantes y antioxidantes se ve alterado en favor de los primeros, dando lugar a un daño molecular, y por consiguiente celular, por oxidación. Estudios recientes^{8,26} han proporcionado pruebas suficientes de que el estrés oxidativo desempeña un papel importante en la LCP. Las fuentes más importantes de generación de radicales libres (ROS) tras una HSA son: la liberación del anión superóxido, estimulada por la presencia de oxihemoglobina en el LCR, y el peróxido de hidrógeno, producido tras la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina²⁷.

Los ROS provocan daño en el endotelio, en la musculatura vascular lisa, alteran la BHE e inducen apoptosis celular tras una HSA^{4,28}. Por otro lado, la deficiencia de efectividad de los sistemas antioxidantes endógenos durante la HSA parece contribuir al deterioro evolutivo neurológico de estos pacientes. Prueba de ello son los trabajos realizados en los que el uso de terapia antioxidante ha proporcionado neuroprotección tras una HSA, preservando la BHE²⁹, evitando la muerte celular³⁰ y mejorando las puntuaciones neurológicas finales²⁶.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) desempeña un papel fundamental dentro de la hemodinámica cerebral, de ahí que cualquier alteración en sus niveles conlleve consecuencias patológicas variables. El NO es producido por las tres isoformas de óxido nítrico sintetasa (NOS; neuronal, endotelial e inducible) y tiene una vida media segundos. Los niveles de NO disminuyen, se recuperan y aumentan a lo largo de las primeras 72 h tras una HSA³¹. Este rango tan variable de niveles da lugar a cambios que van desde la vasoconstricción, descenso del FSC, agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria durante las primeras horas, hasta la aparición de daño neurológico isquémico tardío y peor pronóstico clínico³².

Endotelina

La endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento derivado de las plaquetas y citocinas proinflamatorias, es un potente vasoconstrictor liberado a partir de los leucocitos y astrocitos en respuesta a la presencia de inflamación e isquemia precoz tras una HSA³³. Muchos estudios han demostrado niveles elevados de ET-1 en plasma, LCR y microdializado tras una HSA³⁴. Su liberación se produce a los pocos minutos del inicio del sangrado, aumentando rápidamente sus niveles al tiempo que se reducen los de NO, provocando cambios morfológicos degenerativos a nivel de la pared vascular. Esta

situación favorece la vasoconstricción cerebral y provee otro mecanismo relacionado con la patogénesis del vasoespasmo tardío y el daño neurológico isquémico tardío³⁵.

Despolarización cortical propagada

La HSA provoca una modificación en la homeostasis iónica, favoreciendo la vasoconstricción y aparición de alteraciones en la actividad eléctrica, como la denominada DCP. La DCP describe una onda de despolarización de la masa neuronal asociada con la afluencia neta de cationes (sodio y calcio) y agua. Si la homeostasis iónica no es reestablecida, el edema celular persiste en el tiempo (edema citotóxico) pudiendo inducir la muerte celular. La DCP provoca modificaciones en el tono vascular dando lugar a áreas de hiperperfusión transitoria en el tejido sano (respuesta hemodinámica fisiológica) mediante dilatación vascular, o bien, a áreas de hipoperfusión en el tejido en riesgo de lesión progresiva (respuesta hemodinámica inversa) al provocar un espasmo severo a nivel de los microvasos³⁶. En este segundo caso, el déficit de perfusión propagado prolonga la situación de despolarización neuronal. Estudios experimentales han evidenciado que tanto la oxihemoglobina como la elevación extracelular de potasio, el descenso de NO, glutamato y ET-1, están implicados en el desarrollo de la DCP tras una HSA^{37,38}. Estudios clínicos recientes^{39,40} proporcionan directa e inequívocamente evidencias electrofisiológicas acerca de la existencia de la DCP en la HSA y su relación con el desarrollo de la lesión isquémica tardía.

Hiponatremia e hipomagnesemia

La incidencia publicada de la hiponatremia tras HSA se encuentra alrededor del 10-30%¹. Su aparición es más frecuente en pacientes con mala situación clínica inicial, aneurismas de la arteria comunicante anterior e hidrocefalia y está considerada como factor de riesgo independiente de mal pronóstico.

Por lo que respecta al magnesio, aproximadamente un 38% de los pacientes con HSA presentan niveles disminuidos a las 48 h tras el inicio de la patología. Está relacionado con la dilatación vascular y la inhibición de la agregación plaquetaria y de la síntesis de ET-1, de forma que su reducción exacerba la LCP. Así mismo, estos niveles reducidos contribuyen al incremento del calcio intracelular, considerado como el mediador predominante de la muerte neuronal. Su conocimiento está abriendo nuevos horizontes terapéuticos, como el estudio MASH-II⁴¹, en actual proceso.

Glutamato

Se ha observado que el glutamato y los transportadores de glutamato (GT) tienen un papel importante en la patogénesis de la lesión neurológica isquémica. Sus niveles parecen estar relacionados con la intensidad del daño inicial. Los cambios en el glutamato, GT y el daño neuronal tras una HSA aún no han sido ampliamente investigados. Sin embargo, la HSA inducida en un modelo de rata parece producir un aumento excesivo y prolongado de las concentraciones de GT extracelular y regulación a la baja de GT, que se acompañan de un aumento del espesor de pared de las arterias basílicas y la degeneración neuronal del hipocampo⁴².

Apoptosis celular

El fenómeno inicial acaecido inmediatamente después de la rotura del aneurisma es la detención aguda del FSC, circunstancia que da lugar a una situación de isquemia cerebral global transitoria que puede ser letal por sí sola. En aquellos casos en los que el paciente sobrevive a este evento, puede aparecer un infarto isquémico secundario debido a la alteración de la BHE, capaz de progresar hacia la formación de edema cerebral generalizado y/o apoptosis celular. El edema cerebral contribuye a un nuevo aumento de la PIC y, por tanto, a una mayor reducción del FSC⁴³. El mecanismo de lesión de la BHE no está claro, pero la apoptosis celular se ha postulado como una de sus posibles causas⁴⁴. La alteración de dicha BHE y la consiguiente formación de edema cerebral han sido señaladas como los principales factores predictivos de disfunción cognitiva tras una HSA⁴⁵. La apoptosis celular ha sido implicada incluso en la formación y rotura del aneurisma, tanto en modelos animales como en humanos^{46,47}. Entre las diversas vías de activación de la apoptosis celular estudiadas, tres han sido reconocidas como principales⁶: la vía del receptor de mortalidad (Fas, TNFR1 y DR 3-5), la vía caspasa-dependiente (representada por las caspasas 3 y 8) e independiente (representada por el factor inductor de apoptosis), y la vía mitocondrial (representada por el citocromo c y el factor de transcripción nuclear p-53). Los núcleos diana de estas vías de muerte celular son fundamentalmente las neuronas, las células gliales y la vasculatura cerebral (músculo liso y endotelio).

Opciones diagnósticas

Es evidente que muchas de las técnicas diagnósticas de HSA actuales son solo capaces de identificar los cambios fisiológicos una vez el daño neuronal está probablemente establecido de manera irreversible. Por tanto, una fracción considerable de la investigación actual está siendo dirigida hacia la identificación de marcadores que puedan permitir una detección temprana de las lesiones derivadas de la HSA. A este efecto, dos son las principales líneas de investigación: técnicas de neuroimagen y marcadores biológicos en fluidos corporales.

Técnicas de neuroimagen

A lo largo de los últimos años, han sido utilizados varios métodos de estudio para la medición de la perfusión cerebral⁴⁸⁻⁵⁰ incluyendo, la tomografía computarizada por emisión de positrones, la tomografía computarizada por emisión simple de fotones, la tomografía computarizada con xenón y el Doppler transcraneal (DTC). De todas estas modalidades, el DTC ha sido la más utilizada por sus buenos resultados y ausencia de invasividad. No obstante, es preciso reconocer sus limitaciones: operador dependiente, su incapacidad para cuantificar el FSC y su baja especificidad como guía de la terapéutica a seguir. Por otro lado, las imágenes obtenidas a través de tomografía computarizada están registrándose como «tema candente» en este área y, dentro de sus opciones, destaca la TCP⁵¹.

La TCP está siendo ampliamente investigada como medio diagnóstico precoz tanto a nivel de la LCP⁵² como del VSP

cerebral⁵³, con resultados esperanzadores. La TCP puede proporcionar varios parámetros cuantitativos de la hemodinámica cerebral incluyendo, el tiempo de tránsito medio (TTM), el volumen sanguíneo cerebral y el FSC. En la práctica, la inspección visual de los mapas de la TCP puede ser utilizada de manera fiable para evaluar la hipoperfusión cerebral. Dichos mapas pueden mostrar una disminución de la perfusión en zonas con un mínimo o ausencia de VSP objetivo por angiografía, lo que permite el reconocimiento del riesgo isquémico, que de otra manera pasarían desapercibidos. De hecho, los hallazgos obtenidos en diferentes estudios con TCP parecen tener un mayor valor predictivo que los obtenidos mediante TC angiografía⁵¹ o DTC⁵⁴, para el diagnóstico de lesión isquémica cerebral tardía en pacientes con signos de deterioro clínico.

Dentro de las mediciones analizadas por la TCP, el TTM ha sido identificado no solo como el parámetro de perfusión más sensible a la hora de detectar VSP cerebral, sino también como predictor independiente de mortalidad precoz tras una HSA⁵⁵. En cualquier caso, se adivina como un parámetro prometedor dentro de la fase de LCP tras la HSA, para la detección temprana de aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir una mala evolución clínica.

Marcadores biológicos

Existe una extensa literatura centrada en el análisis de biomarcadores dentro del contexto de distintas muestras biológicas humanas y la HSA. Atendiendo al momento histórico, han sido empleadas diversas técnicas y perspectivas teóricas. Cada enfoque, ha sido dado sobre la base de la comprensión teórica de datos como los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el desarrollo del VSP o la actual LCP.

Técnicas como la microdiálisis cerebral (MDC) y la proteómica (PT) podrían ser útiles en el estudio de la patogenia de la LCP y el VSP tras una HSA.

La MDC, aunque con resultados contradictorios, se considera una herramienta prometedora para el seguimiento de los pacientes que sufren una HSA. Se ha constatado que las reducciones transitorias del FSC se correlacionan con la elevación extracelular del glutamato y el glicerol, mientras la razón lactato/piruvato es solo sensible tras una hipoperfusión prolongada⁵⁶. Los ROS, los metabolitos derivados del NO, algunas citocinas y proteínas astrocíticas, han sido rescatados mediante microdiálisis y propuestos como candidatos a biomarcador de VSP⁵⁷. El futuro éxito de la MDC dependerá en gran medida de la elección de los biomarcadores, su sensibilidad, especificidad y valor predictivo de eventos neuroquímicos secundarios, así como de la disponibilidad de métodos prácticos para el análisis químico de los marcadores individuales.

La PT permite una proyección simultánea y a gran escala de todas las proteínas en una muestra biológica. Esta técnica de detección avanzada también puede acceder a la recolección objetiva, no sesgada, de datos que permitan la identificación de biomarcadores y/o nuevas dianas terapéuticas que pueden no ser intuitivamente vinculadas con alguno de los procesos fisiopatológicos de la enfermedad.

Autores como Lad et al.⁵⁸, han revisado la evolución de los marcadores biológicos del VSP en el LCR. Según su

criterio podrían dividirse en tres categorías atendiendo a su valor predictivo: a) marcadores de gran valor; b) marcadores candidatos, y c) marcadores no candidatos. Dentro de la categoría A encontraríamos: el TNF, el receptor soluble de necrosis tumoral I, el receptor antagonista de la IL-1 y las proteínas neurofilamentosas NFL y NfH. Dentro de la categoría B: la apolipoproteína E, la F2-isoprostano, la NADPH oxidasa y el complejo trombina-antitrombina III como marcadores del pronóstico neurológico, mientras que la E-selectina, el lactato y los productos de degradación de la alfa-II espectrina lo serían para el pronóstico del VSP. La categoría C contendría: la proteína glial S100B, el factor de crecimiento plaquetario, la ICAM-1, la VCAM-1 y la IL-8.

Neuromonitorización multimodal

Son cada vez más los autores que afirman que la combinación de datos procedentes de distintas técnicas puede proveer al clínico de mayor información, al ofrecer cada uno de ellos una perspectiva diferente de la fisiología y del metabolismo cerebral. Este concepto, conocido como «neuromonitorización multimodal» ha emergido como un método prometedor dentro del territorio específico de los pacientes con HSA. Ejemplos de ello serían: el uso conjunto de los sistemas de seguimiento convencionales (PIC, DTC, etc.) con la evaluación directa de marcadores bioquímicos de MCD o la combinación de técnicas avanzadas de seguimiento cerebral y cardiovascular⁵⁹.

Conclusiones

La LCP abre una nueva frontera en la investigación de la HSA, pudiendo ser un colaborador clave de la alta morbilidad de esta patología. Esta nueva puerta abierta ha de promover esfuerzos colaborativos entre las neurociencias básicas, la neurocirugía, la neurología y el neurointensivismo con el fin de permitir una prevención más efectiva de las lesiones isquémicas secundarias derivadas de la LCP.

Es probable que la LCP sea el resultado de una serie de mecanismos fisiopatológicos relacionados entre sí, con un mismo resultado: la muerte celular. Está pendiente saber cuál o cuáles de estos factores son clave. Lo único claro es que la investigación está avanzando de forma exponencial y que, teniendo en cuenta el hecho de que la reversión del VSP no parece mejorar los resultados clínicos, puede ser que en el futuro, los tratamientos anti-LCP puedan proporcionar una opción terapéutica viable en los pacientes con HSA.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Al Dr. Rafael León López y a Noa León Muñoz, por su inestimable apoyo.

Bibliografía

1. Bederson JB, Connolly Jr ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994–1025.
2. Torbey MT. Neurocritical Care. En: Torbey MT, editor. *Subarachnoid hemorrhage*. New York: Cambridge university press; 2010. p. 167–84.
3. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin a receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*. 2005;103:9–17.
4. Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Peri-operative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2009;31:651–9.
5. Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL. Intracranial arterial spasm: a clinical analysis. *J Neurosurg*. 1968;29:121–34.
6. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009;31:151–8.
7. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31:17–35.
8. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1341–53.
9. Cheng G, Wei L, Zhin-Dan S. Atorvastatin ameliorates cerebral vasospasm and early brain injury after subarachnoid hemorrhage and inhibits caspase-dependent apoptosis pathway. *BMC Neurosci*. 2009;10:7.
10. Ayer RE, Sugawara T, Zhang JH. Effects of melatonin in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:327–30.
11. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Neuroprotective effect of hyperbaric oxygen in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2006;96:188–93.
12. Kapp J, Mahaley Jr MS, Odom GL. Cerebral arterial spasm. Experimental evaluation of mechanical and humoral factors in pathogenesis. *J Neurosurg*. 1968;29:339–49.
13. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neuro-Surgery*. 1988;22:654–61.
14. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, et al. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000;93:1014–8.
15. Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage is it time for a new direction? *Stroke*. 2009;40(3 Suppl):S86–7.
16. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intra-cranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101:408–16.
17. Jackowski A, Crockard A, Burnstack G, Russel R, Kristek F. The time course of in-tracranial pathophysiological changes following experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990;10:835–9.
18. Rasmussen G, Hauerberg J, Waldemar G, Gjerris F, Juhler M. Cerebral blood flow autoregulation in experimental subarachnoid haemorrhage in rat. *Acta Neurochir*. 1992;119:128–33.
19. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg focus*. 2006;21:E2.

20. Uhl E, Lehmborg J, Steiger HJ, Messmer K. Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery*. 2003;52:1307–15.
21. Sehba FA, Friedrich V. Early micro vascular changes after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):49–55.
22. Koliass AG, Sen J, Bell IA. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009;87:1–11.
23. Komotar RJ, Zacharia BE, Valhora R, Mocco J, Connolly Jr ES. Advances in vasospasm treatment and prevention. *J Neurol Sci*. 2007;261:134–42.
24. Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*. 2010;1354:179–87.
25. Sehba FA, Mustafa G, Friedrich V, Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid haemorrhage. *J Neurosurg*. 2005;102:1094–100.
26. Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:33–41.
27. Ayer RE, Zhang JH. Connecting the early brain injury of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to clinical practice. *Turkish Neurosurgery*. 2010;20:159–66.
28. Figueroa S, Oset-Gasque MJ, Arce C, Martinez-Honduvilla CJ, Gonzalez MP. Mitochondrial involvement in nitric oxide induced cellular death in cortical neurons in culture. *J Neurosci Res*. 2006;83:441–9.
29. Imperatore C, Germano A, D'Avella D, Tomasello F, Costa G. Effects of the radical scavenger AVS on behavioral and BBB changes after experimental subarachnoid hemorrhage. *Life Sci*. 2000;66:779–90.
30. Sheba FA, Bederson JB. Nitric oxide in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):99–103.
31. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of Subarachnoid Hemorrhage Re-search: from Delayed Vasospasm to Early Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2011;43:27–40.
32. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S, et al. Endo-thelin-1 in subarachnoid hemorrhage: an acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke*. 2000;31:2971–5.
33. Kastner S, Oertel MF, Scharbrodt W, Krause M, Borker DK, Deinsberger W. Endothelin-1 in plasma, cisternal CSF and microdialysate following aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147:1271–9.
34. Thampatty BP, Sherwood PR, Gallek MJ, Crago EA, Ren D, Hricik AJ, et al. Role of Endothelin-1 in Human Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Associations with Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia. *Neurocrit Care*. 2011;15:19–27.
35. Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C. Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26:1018–30.
36. Jorks D, Major S, Oliveira-Ferreira AI, Kleeberg J, Dreier JP. Endothelin-1(1-31) induces spreading depolarization in rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):111–7.
37. Petzold GC, Einhaupl KM, Dirnagl U, Dreier JP. Ischemia triggered by spreading neuronal activation is induced by Endothelin.1 and Hemoglobin in the subarachnoid space. *Ann Neurol*. 2003;54:591–8.
38. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bathia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain*. 2006;129:3224–37.
39. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al., for the COSBID study group. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain*. 2009;132:1866–81.
40. Dorthout Mess SM, MASH-II study group. Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II study group. *Stroke*. 2008;39:63–5.
41. Wu CT, Wen LL, Wong CS, Tsai SY, Chan SM, Yeh CC, et al. Temporal changes in glutamate, glutamate transporters, basilar arteries wall thickness, and neuronal variability in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*. 2011;112:666–73.
42. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28:399–414.
43. Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, Altay O, Zhang JH. Apoptotic mechanisms for neuronal cells in early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):43–8.
44. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J, et al. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2002;33:200–8.
45. Hara A, Yoshimi N, Mori H. Evidence for apoptosis in human intracranial aneurysms. *Neurol Res*. 1998;20:127–30.
46. Kondo S, Hashimoto N, Kikuchi H, Hazama F, Nagata I, Kataoka H. Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 1998;29:181–9.
47. Chen F, Wang X, Wu B. Neuromaging research on cerebrovascular spasm and its current progress. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 2):233–7.
48. Cooke D, Koppula B, Seiler D, Rajendran J, Hallam D, Ghodke B, et al. Semiquantitative software SPECT analysis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. *Nucl Med Commun*. 2010;31:53–8.
49. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thomé C. Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *J Neurotrauma*. 2009;26:2225–31.
50. Dankbaar JW, De Rooij NK, Velthuis BK, Frijns C, Rinkel G, Van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*. 2009;40:3493–8.
51. Sanelli PC, Jou A, Gold R, Reichman M, Greenberg E, John M, et al. Using CT perfusion during the early baseline period in aneurysmal subarachnoid hemorrhage to assess for development of vasospasm. *Neuroradiology*. 2011;53:425–34.
52. Dankbaar JW, De Rooij NK, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, et al. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:1927–32.
53. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, Lindner C, Müllges W, Roosen K, et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:762–5.
54. Laslo AM, Eastwood JD, Pakkiri P, Chen F, Lee TY. CT perfusion-derived mean transit time predicts early mortality and delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Am J Neurosurg*. 2008;29:79–85.
55. Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo LR, Rodríguez García D. Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasm cerebral en la hemorragia subaracnoidea. *Neurología*. 2010;25:322–30.
56. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009;87:1–11.

57. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21:30–41.
58. Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, Kurtz P, Fernandez L, Ko SB, et al. Intracerebral Monitoring of Silent Infarcts After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14:162–7.
59. Helbok R, Beer R, Chemelli A, Sohm F, Broessner G, Lackner P, et al. Multimodal Neuromonitoring in a Patient with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Associated with Aortic Coarctation. *Neurocrit Care.* 2011;14:433–7.