

REVISIÓN

Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento

J. Vivancos*, F. Gilo, R. Frutos, J. Maestre, A. García-Pastor, F. Quintana, J.M. Roda, A. Ximénez-Carrillo, por el Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN: E. Díez Tejedor (Coordinador), B. Fuentes (Secretaría), M. Alonso de Leciñana, J. Álvarez-Sabin, J. Arenillas, S. Calleja, I. Casado, M. Castellanos, J. Castillo, A. Dávalos, F. Díaz-Otero, J.A. Egido, J.C. Fernández, M. Freijo, J. Gállego, A. Gil-Núñez, P. Irimia, A. Lago, J. Masjuan, J. Martí-Fábregas, P. Martínez-Sánchez, E. Martínez-Vila, C. Molina, A. Morales, F. Nombela, F. Purroy, M. Ribó, M. Rodríguez-Yañez, J. Roquer, F. Rubio, T. Segura, J. Serena, P. Simal y J. Tejada [◇]

Recibido el 20 de junio de 2012; aceptado el 13 de julio de 2012
Accesible en línea el 6 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Hemorragia subaracnoidea;
Aneurisma cerebral;
Diagnóstico;
Vasoespasmio;
Isquemia cerebral diferida;
Resangrado;
Tratamiento médico

Resumen

Objetivo: Actualización de la guía para el diagnóstico y tratamiento de la hemorragia subaracnoidea de la Sociedad Española de Neurología.

Material y métodos: Revisión y análisis de la bibliografía existente. Se establecen recomendaciones en función del nivel de evidencia que ofrecen los estudios revisados.

Resultados: La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) es la rotura de un aneurisma cerebral. Su incidencia se sitúa en torno 9 casos por 100.000 habitantes/año y supone un 5% de todos los ictus. La hipertensión arterial y el tabaquismo son sus principales factores de riesgo. Se ha de realizar el tratamiento en centros especializados. Se debe considerar el ingreso en unidades de ictus de aquellos pacientes con HSA y buena situación clínica inicial (grados I y II en la escala de Hunt y Hess). Se recomienda la exclusión precoz de la circulación del aneurisma. El estudio diagnóstico de elección es la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste. Si esta es negativa y persiste la sospecha clínica se aconseja realizar una punción lumbar. Los estudios de elección para identificar la fuente de sangrado son la resonancia magnética (RM) y la angiografía. Los estudios ultrasonográficos son útiles para el diagnóstico y seguimiento del vasoespasmio. Se recomienda el nimodipino para la prevención de la isquemia cerebral diferida. La terapia hipertensiva y el intervencionismo neurovascular pueden plantearse para tratar el vasoespasmio establecido.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jvivancosm@meditex.es (J. Vivancos).

[◇] Las filiaciones de los autores y la composición del Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología se relacionan en el addendum.

KEYWORDS

Subarachnoid haemorrhage;
Cerebral aneurysm;
Diagnosis;
Vasospasm;
Delayed cerebral ischaemia;
Rebleeding;
Medical treatment

Conclusiones: La HSA es una enfermedad grave y compleja que debe ser atendida en centros especializados, con suficiente experiencia para abordar el proceso diagnóstico y terapéutico. © 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment

Abstract

Objective: To update the Spanish Society of Neurology's guidelines for subarachnoid haemorrhage diagnosis and treatment.

Material and methods: A review and analysis of the existing literature. Recommendations are given based on the level of evidence for each study reviewed.

Results: The most common cause of spontaneous subarachnoid haemorrhage (SAH) is cerebral aneurysm rupture. Its estimated incidence in Spain is 9/100 000 inhabitants/year with a relative frequency of approximately 5% of all strokes. Hypertension and smoking are the main risk factors. Stroke patients require treatment in a specialised centre. Admission to a stroke unit should be considered for SAH patients whose initial clinical condition is good (Grades I or II on the Hunt and Hess scale). We recommend early exclusion of aneurysms from the circulation. The diagnostic study of choice for SAH is brain CT (computed tomography) without contrast. If the test is negative and SAH is still suspected, a lumbar puncture should then be performed. The diagnostic tests recommended in order to determine the source of the haemorrhage are MRI (magnetic resonance imaging) and angiography. Doppler ultrasonography studies are very useful for diagnosing and monitoring vasospasm. Nimodipine is recommended for preventing delayed cerebral ischaemia. Blood pressure treatment and neurovascular intervention may be considered in treating refractory vasospasm.

Conclusions: SAH is a severe and complex disease which must be managed in specialised centres by professionals with ample experience in relevant diagnostic and therapeutic processes. © 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es el subtipo de ictus menos frecuente pero es el que cualitativamente mayor morbimortalidad produce. La carga sociosanitaria que representa es aún más pesada dado que incide en un porcentaje relevante de los casos sobre personas jóvenes, previamente sanas y completamente independientes. En este trabajo se actualizan las recomendaciones en lo que se refiere a la metodología diagnóstica y el tratamiento médico del paciente con una HSA. Los grados de recomendación y las evidencias científicas que las avalan se clasifican siguiendo los criterios del Centro para la Medicina Basada en la Evidencia (*Center for Evidence Based Medicine-CEBM*) (tabla 1).

Epidemiología

La HSA es una de las enfermedades neurológicas más temidas por su elevada mortalidad y generación de dependencia, con un impacto económico superior al doble del estimado para el ictus isquémico¹. La HSA representa un 5% de los ictus^{2,3}. Esta cifra ha experimentado un leve incremento en los últimos 30 años debido al descenso en la incidencia de los otros subtipos de ictus asociado al mejor control de los factores de riesgo vascular (FRV), pero que no repercute de la misma manera en la HSA cuya incidencia permanece invariable⁴ en 9 casos/100.000 habitantes-año, según el estudio *European Registers of Stroke (EROS)*², similar a referida en los meta-análisis internacionales⁵ a excepción de Japón y

Finlandia, que duplican estas cifras. En España⁶, la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) constató un incremento en la incidencia a partir de los 50 años, siendo la proporción de mujeres ligeramente superior, y sin diferencias respecto al día de la semana, el mes o la estación del año como las descritas en Rochester⁷ donde se asistía a un incremento en los meses de invierno para dicha población. El estudio de Omama et al.⁸ mostró una relación entre la HSA y la hora de presentación, con una curva de incidencia bimodal, ya descrita previamente⁹ para los ictus hemorrágicos. Se postula que esta relación con el ritmo circadiano se explicaría por las variaciones de las cifras de presión arterial a lo largo del día, y con el incremento de la agregación plaquetaria descrito durante el despertar¹⁰. Hasta el 5% de los pacientes fallece antes de llegar al hospital o de obtener una prueba de imagen³. Este dato es significativamente menor a las cifras de muerte súbita del 12% para aneurismas de circulación anterior y 44% para los de la circulación posterior, planteado clásicamente¹¹, no descartándose la posibilidad de sesgos por la complejidad de la definición de muerte súbita y la difícil adecuación a cada país y ciudad concretos. En el estudio español, hasta el 68% de los pacientes presentan una «buena situación clínica» a su llegada, definida como grados I-III de la escala de la federación mundial de neurocirujanos (*World Federation of Neurosurgeons Scale, WFNS*) (tabla 2), que implica una puntuación en la escala de coma de Glasgow entre 13 y 15. Este dato es significativo de cara a la decisión de hospitalización de los casos de HSA en las unidades de ictus¹². El 19% se clasificó como HSA idiopáticas tras un estudio angiográfico inicial negativo. De estas, un 40% fueron

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	Tipo de estudio en que se basa la clasificación	Grados de recomendación		
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad)	A	B (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho	A	B (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes (con homogeneidad)	B	C (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
2b	Estudio de cohorte individual (incluyendo ensayo clínico aleatorizado de baja calidad, por ejemplo seguimiento inferior al 80%)	B	C (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
3a	Revisiones sistemáticas de estudios de casos y controles (con homogeneidad)	B	C (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
3b	Estudio de casos y controles	B	C (extrapolación)	D (estudios no concluyentes)
4	Series de casos o estudios de cohorte o casos y controles de baja calidad		C	D (estudios no concluyentes)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita o basada en la fisiología o fisiopatología.			D

Adaptada del *Centre for Evidence Based Medicine (CEBM)*. (<http://www.cebm.net>)

HSA perimesencefálicas y hasta en el 10% el estudio de imagen fue normal. Los pacientes con HSA perimesencefálica o con neuroimagen normal presentan recuperación completa a los 6 meses hasta en el 90%¹³.

En el caso de las HSA aneurismáticas, la localización más frecuente del aneurisma es la arteria comunicante anterior (36%), seguida de cerebral media (26%), comunicante posterior (18%) y carótida interna (10%). Un 9% de los casos son aneurismas de circulación posterior y aneurismas múltiples en un 20%. La incidencia de malformación arteriovenosa (MAV) asociada es inferior al 2%. En España, se realiza tratamiento reparador del aneurisma en el 85% de las HSA aneurismáticas, un dato significativamente mayor que en las series americanas publicadas^{14,15}. Dicho tratamiento se realizó en las primeras 72 h en el 64% de los pacientes prefiriéndose el tratamiento endovascular en el 56% de los casos.

La tasa de mortalidad global, medida al alta, es del 22%, que se incrementa hasta el 26% si se consideran solo las aneurismáticas. Estos resultados son equiparables a los encontrados en los meta-análisis publicados, que muestran una mortalidad del 25-30% calculada a los 30 días de evolución en países de alta renta per cápita^{4,16}. Existe una clara tendencia hacia el descenso en la mortalidad en los últimos 30 años, no asociado a una mayor tasa de dependencia³. Los pacientes presentan una *recuperación completa* (definida como una puntuación en la Glasgow Outcome Scale [GOS]

de 5) en el 49% de los casos. Hasta el 64% de los pacientes alcanzan el grado de *independencia* (definidos como GOS 4-5, equiparable a 0-2 puntos en la escala de Rankin modificada), siendo este porcentaje de hasta el 58% en el caso de HSA aneurismática, dato que concuerda con los resultados internacionales^{3,16}.

Factores de riesgo y prevención

Los principales FRV modificables siguen siendo la hipertensión arterial (HTA)¹⁷, que duplica el riesgo para la presión arterial sistólica (PAS) > 130 mm Hg y lo triplica para PAS > 170 mm Hg¹⁸, el tabaco y el alcohol. Otros factores de riesgo como el ejercicio físico intenso se describen en series como la australiana ACROSS¹⁹. Por otro lado, la diabetes mellitus se relaciona solo con el subtipo de HSA perimesencefálica¹³. Los principales FRV no modificables son el antecedente familiar de primer grado, que multiplica hasta 4 veces la incidencia²⁰, y las enfermedades del tejido conjuntivo: poliquistosis renal, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, telangiectasia hemorrágica hereditaria, pseudoxantoma elástico, neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y neurofibromatosis tipo 1²¹. La corrección de los FRV modificables es necesaria para toda la población y especialmente en los pacientes con HSA²², no solo por la relación causal previamente descrita, sino por la mayor incidencia de enfermedades vasculares presentes tras el diagnóstico de HSA, que alcanza un riesgo de casi el doble de la población normal¹⁶. El uso de anticoagulantes orales se relaciona con un aumento del resangrado²³ pero el uso de la antiagregación era una incógnita que obligaba al clínico a afrontar el posible riesgo de recidiva frente al demostrado aumento de incidencia de enfermedades vasculares. Un subanálisis del estudio ISAT²⁴ y recientes publicaciones europeas²³ al respecto evidencian la posibilidad de usar la antiagregación de forma segura en estos pacientes. Con respecto al uso de ácido acetilsalicílico

Tabla 2 Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos

Grados	Escala de Glasgow	Presencia de defecto motor
I	15 puntos	No
II	13-14 puntos	No
III	13-14 puntos	Sí
IV	7-12 puntos	Puede o no tener
V	3-7 puntos	Puede o no tener

Tabla 3 Recomendaciones para el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática: niveles de evidencia y recomendaciones

Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
<i>Diagnóstico de la HSA</i>	
– Ante la sospecha clínica de HSA, se debe referir inmediatamente a un centro especializado y adecuadamente dotado	Nivel de evidencia 3-5. Grado de recomendación C
– La HSA es un proceso grave con un amplio espectro en su presentación clínica. Esto lleva a que sea con frecuencia mal diagnosticada, hasta en un 25-30% de los casos, con graves repercusiones. Por ello es preciso un buen conocimiento de sus formas de presentación y un alto nivel de sospecha clínica ante toda cefalea de inicio súbito con o sin otros síntomas	Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B
– El estudio diagnóstico de elección es la TC sin contraste, más accesible que la RM, algunas de cuyas secuencias son igualmente sensibles. La rentabilidad disminuye con el paso de los días, de forma que en los 5 primeros, la TC puede tener una alta sensibilidad, para decrecer paulatinamente	Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B
– Si la TC es negativa y la sospecha clínica persiste se aconseja la práctica de una punción lumbar, dejando transcurrir unas horas desde el inicio. La presencia de hematíes y/o de xantocromía confirma el diagnóstico. Pasadas 3 semanas tanto la neuroimagen como el LCR suelen ser ya normales	Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B
– El estudio de elección para identificar la fuente de sangrado es la RM, y la angiografía si se sospecha un aneurisma. La angio-RM y la angio-TC son muy sensibles para aneurismas de los vasos del polígono de Willis mayores de 5 mm de diámetro. Si un primer estudio angiográfico es negativo se recomienda repetirlo en unas 2 semanas, salvo en la HSA perimesencefálica	Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B
– Los estudios sonográficos son útiles para el diagnóstico y seguimiento del vasoespasma	Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B
– Se recomienda el cribado en aquellas personas con al menos 2 familiares con aneurismas, desde los 18 a los 80 años, con una angio-RM cada 7 años	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C

(AAS), un estudio reciente parece demostrar que los pacientes con aneurisma cerebral que toman regularmente AAS tienen un riesgo disminuido de rotura respecto a los que no la usan²⁵.

Aunque existe una tendencia a la mejoría en el pronóstico de esta enfermedad en los últimos 30 años, gracias a los avances terapéuticos alcanzados, todavía genera casi un 60% de morbimortalidad en el caso de la HSA aneurismática, lo que sumado a los datos de daño cognitivo crónico¹⁶ nos debe de alentar hacia el estudio y avance en el manejo de esta enfermedad.

Manifestaciones clínicas y sistematología diagnóstica

Las recomendaciones para el diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática se resumen en la [tabla 3](#).

La forma más común de presentación de la HSA es la cefalea. Se trata usualmente de una cefalea intensa de comienzo súbito, que alcanza su acmé en segundos o minutos. En un tercio de los casos es la única manifestación, y son aquellos en los que el diagnóstico puede pasarse por alto. Pueden asociarse síntomas como pérdida de conciencia, que predice hemorragia aneurismática²⁶, náuseas o vómitos, focalidad neurológica o crisis comiciales. No todas las cefaleas súbitas (cefaleas *thunderclap* o «en trueno») son HSA²⁷, ni en todas las HSA la cefalea tiene las características descritas, que corresponden más específicamente a la HSA por rotura

aneurismática; estas constituyen alrededor de un 85% de los casos. Algunos tipos de HSA, como las corticales puras (HSA atraumática de la convexidad²⁸), pueden tener una presentación más indolente, con cefalea sorda, crisis o focalidad neurológica relacionada con la localización²⁹⁻³². En la [tabla 4](#) se recogen las diferentes causas de HSA. La exploración puede ser completamente normal, o presentar rigidez de nuca, ausente al principio, o en los casos leves, o cuando hay coma. Otro signo, además de los focales –de pares craneales, corticales o de vías–, presentes eventualmente, son las hemorragias subhialoideas en el fondo de ojo. El número de errores diagnósticos en la HSA es elevado, hasta de más del 30% en algunos estudios, y se deben esencialmente a no solicitar una TC por interpretar la cefalea como «benigna»; bien porque no se recoge debidamente al quedar enmascarada en un trastorno inicial de conciencia, o por la confusión del propio paciente³³⁻³⁶. Es importante resaltar que las HSA que estuvieron precedidas de un «aviso» (*hemorragia centinela*) cursan con mayor gravedad, pues en realidad constituyen un resangrado^{6,37-44}. Los estudios complementarios pretenden por un lado confirmar el diagnóstico y, por otro, identificar el origen del sangrado. La sospecha de HSA debe llevar a la realización de una TC sin contraste. Algunas secuencias de RM pueden igualar e incluso mejorar la sensibilidad de la TC para detectar sangre en espacios subaracnoideos (especialmente ecogradiante T2 y FLAIR)⁴⁵, pero su accesibilidad es menor y su realización puede estar interferida por la falta de colaboración del paciente. La rentabilidad de las técnicas

Tabla 4 Etiología de la hemorragia subaracnoidea

<i>Malformaciones vasculares</i>	<i>Traumatismo craneoencefálico</i>
Aneurismas cerebrales (80%)	<i>Discrasias sanguíneas</i>
Aneurismas ateroscleróticos	Coagulopatías congénitas
Aneurismas fusiformes	Coagulopatías adquiridas (tratamiento con anticoagulantes, fibrinolíticos)
Aneurismas micóticos	Coagulación intravascular diseminada
<i>Malformaciones arteriovenosas</i>	Leucemia
Fístulas durales arteriovenosas	Trombocitopenia
Cavernomas	<i>Infecciones</i>
Telangiectasias capilares	Sepsis
Malformaciones vasculares espinales	Meningoencefalitis
<i>Perimesencefálica e idiopáticas</i>	Endocarditis bacteriana
<i>Alteraciones hemodinámicas cerebrales</i>	Parásitos
Trombosis venosa cerebral	<i>Tóxicos</i>
Síndrome de Moya-moya	Drogas de abuso (cocaína, anfetamina)
Síndrome de hiperperfusión	Fármacos (fenilefrina, sildenafilo)
Síndrome de encefalopatía posterior	<i>Neoplasias cerebrales</i>
Síndrome de vasoconstricción cerebral	Gliomas
Estenosis crítica carotídea	Metástasis
Estenosis crítica de la arteria cerebral media	Apoplejía hipofisaria
Anemia de células falciformes	Hemangioblastomas
<i>Vasculopatías</i>	<i>Intervenciones neuroquirúrgicas</i>
Angiopatía amiloide	Cirugía craneal
Disección de arterias cervicales y craneales	Cirugía espinal
Displasia fibromuscular	
Vasculitis	
Colagenopatías	
Enfermedad de Rendu-Osler-Weber	

de imagen va disminuyendo cuanto más tarde se llevan a cabo con respecto al inicio. Si resultan negativas, y la sospecha persiste, el segundo paso es la realización de una punción lumbar^{39,46,47}, que conviene demorar entre 6 y 12 h desde el inicio de los síntomas para permitir que la sangre se difunda en el espacio subaracnoideo y que la lisis de los hematíes dé utilidad a la detección de xantocromía, en caso de que haya dudas de que el eventual contenido hemático sea por HSA o por punción traumática; hacia las 3 semanas de evento el líquido cefalorraquídeo (LCR) llega a ser normal⁴⁸. Las escalas de Hunt-Hess (tabla 5)⁴⁹ y de la WFNS (tabla 2)⁵⁰ permiten cuantificar la gravedad del estado clínico; la escala de Fisher, basada en la cantidad y distribución de la hemorragia, ayuda a predecir el riesgo de

vasoespasmó (tabla 6)⁵¹. Existe una versión más reciente de esta escala, la escala de Fisher modificada, que otorga un valor cualitativo a la presencia de sangre a nivel intraventricular bilateral y a nivel cisternal como indicativos de mayor riesgo de vasoespasmó⁵². El origen de la HSA se identifica con TC, RM o angiografía cerebral convencional de 4 vasos por sustracción digital. En caso de sospecha de fístula o MAV, se recomienda incluir el estudio de ambas carótidas externas. El patrón de sangrado permite sospechar un carácter aneurismático (los patrones cortical puro y, sobre todo, el perimesencefálico son menos indicativos de aneurisma^{53,54}), así como evaluar el lugar del sangrado en casos de aneurismas múltiples. Con los equipos actuales la angiografía por TC o por RM se acercan cada vez más a la angiografía convencional en cuanto a sensibilidad para

Tabla 5 Escala de Hunt y Hess

Grado I	Ausencia de síntomas, cefalea leve o rigidez de nuca leve
Grado II	Cefalea moderada a severa, rigidez de nuca, paresia de pares craneales
Grado III	Obnubilación, confusión, leve déficit motor
Grado IV	Estupor, hemiparesia moderada a severa, rigidez de descerebración temprana o trastornos neurovegetativos
Grado V	Coma, rigidez de descerebración

Tabla 6 Escala de Fischer de hemorragia subaracnoidea

Grado I	No sangre cisternal.
Grado II	Sangre difusa fina, < 1 mm en cisternas verticales.
Grado III	Coágulo grueso cisternal, >1 mm en cisternas verticales.
Grado IV	Hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular, ± sangrado difuso.

la detección de aneurismas, especialmente si son mayores de 5mm^{55,56}. Los estudios de imagen permiten también identificar causas no aneurismáticas del sangrado (MAV, tumores, trombosis venosas, angeítis, angiopatía amiloide o disecciones arteriales)^{57,58}. También permiten valorar una enfermedad asociada (hemorragia intraparenquimatosa, epidural o subdural, hidrocefalia o vasoespasmio precoz). En el caso de aneurismas, tanto la angio-TC como la angio-RM permiten su identificación y el estudio de su morfología, de forma que la angiografía convencional, no completamente exenta de riesgos, queda progresivamente reservada para un eventual tratamiento endovascular del aneurisma o MAV causantes. Si hay sospecha de aneurisma y este no se identifica en un primer estudio, se aconseja repetirlo en un plazo no inferior a 2 semanas⁵⁹ para obviar el problema de los aneurismas ocultos por un vasoespasmio precoz; una excepción a esta sistematología pueden ser las HSA perimesencefálicas^{53,54}. Se estima que la rentabilidad de una segunda angiografía detecta alrededor de un 5% de nuevos aneurismas⁶⁰. Otra técnica de utilidad en el diagnóstico y manejo de la HSA es el Doppler; la mayor utilidad de los ultrasonidos está en el diagnóstico y monitorización del vasoespasmio secundario^{61,62}. El

Doppler transcraneal (DTC) es un método no invasivo y bastante útil a la hora de diagnosticar y hacer un seguimiento del vasoespasmio. La dificultad para detectar vasoespasmio en las ramas más distales y la carencia de una buena ventana ultrasónica hasta en un 10% de los pacientes son las limitaciones de esta técnica, que por otro lado tiene una buena correlación angiográfica. Hay que tener en cuenta que esta técnica debe ser realizada por una persona experimentada y que para un buen diagnóstico son necesarios varios estudios secuenciales. La angio-RM también es una técnica que puede ser de utilidad para la detección, localización, cuantificación, seguimiento y diagnóstico de repercusiones (isquemia) del vasoespasmio, sus valores de especificidad, sensibilidad y predicción de falsos positivos y negativos se sitúan como promedio entre el 92 y el 98% con respecto a la angiografía convencional. En cuanto al cribado de miembros de familias con aneurismas se ha calculado que resulta coste-eficiente en aquellos que tienen al menos 2 familiares de primer grado afectados, resultando la mejor estrategia la práctica de una angio-RM cada 7 años desde los 20 a los 80 años, seguida en su caso de angiografía^{63,64}. En la [figura 1](#) se muestra un algoritmo del manejo diagnóstico de la sospecha de HSA aneurismática.

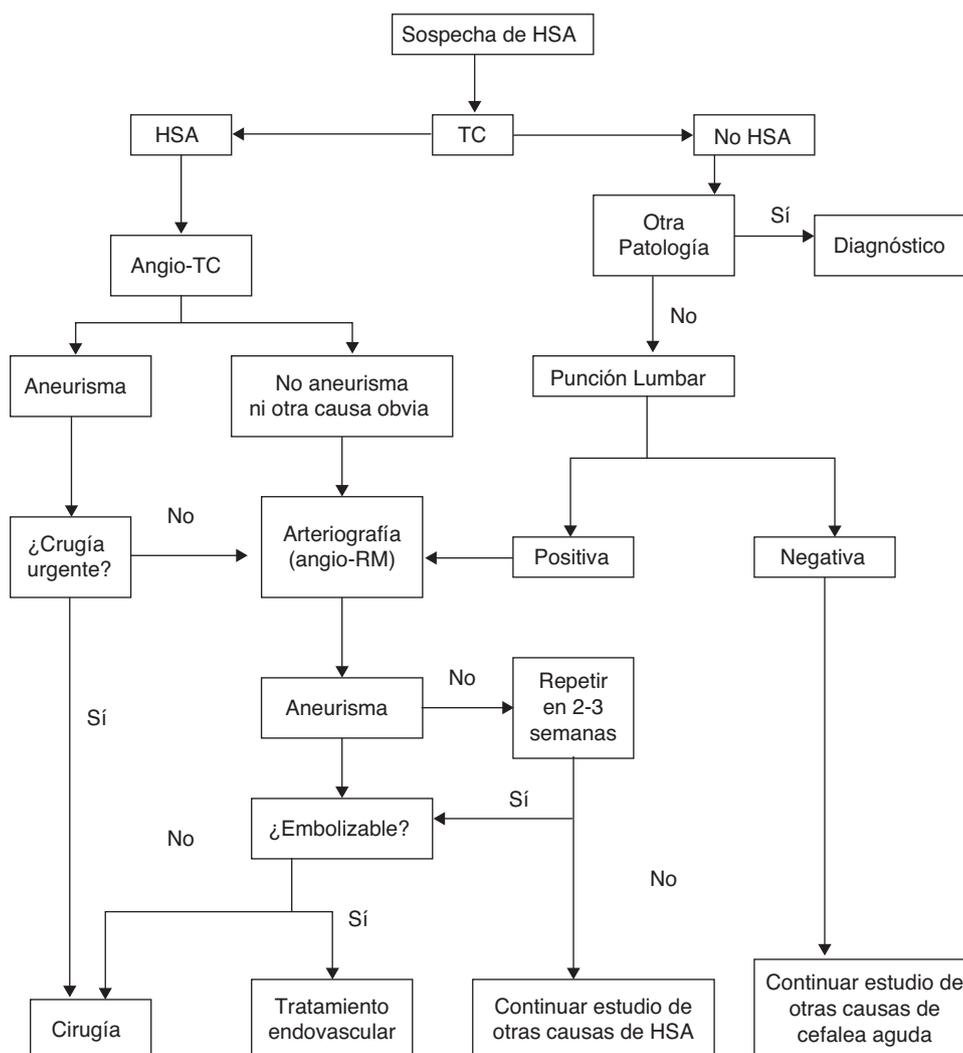


Figura 1 Algoritmo del manejo diagnóstico de la sospecha de HSA aneurismática. (Modificada de Guerrero et al.⁶⁵)

Tabla 7 Recomendaciones para el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática. Niveles de evidencia y recomendaciones

Recomendaciones	Nivel de evidencia y clase de recomendación
<i>Resangrado</i>	
– Se recomienda realizar el tratamiento de exclusión del aneurisma de la circulación en la fase precoz tras su rotura	Nivel de evidencia 2b. Grado de recomendación B
– El reposo en cama, el tratamiento analgésico o el tratamiento antihipertensivo son útiles como medidas coadyuvantes	Nivel de evidencia 3-5. Grado de recomendación C
– Se debe considerar el ingreso en las unidades de ictus de aquellos pacientes con una buena situación clínica inicial (HSA con puntuaciones I-II en la escala de Hunt y Hess, caracterizados por la preservación de un buen nivel de conciencia), reservando la unidad de cuidados intensivos para puntuaciones 3-4	Nivel de evidencia 4. Grado de recomendación C
– Los antifibrinolíticos, utilizados precozmente y por un período corto de tratamiento, pueden ser una opción terapéutica a tener en cuenta para prevenir el resangrado, en aquellos pacientes en los que se va a demorar el tratamiento del aneurisma y que no presenten mayor riesgo de vasoespasmo	Nivel de evidencia 1b. Grado de recomendación D
<i>Prevención del vasoespasmo</i>	
– Se recomienda el tratamiento con nimodipino, iniciado precozmente, indistintamente por vía oral o intravenosa, para mejorar la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con HSA aneurismática	Nivel de evidencia 1a. Grado de recomendación A
<i>Tratamiento del vasoespasmo</i>	
– En los pacientes con vasoespasmo establecido se recomienda el tratamiento precoz del aneurisma, y mantener una situación de normovolemia con el empleo de soluciones cristaloides	Nivel de evidencia 3-5. Grado de recomendación C
– El empleo de la terapia basada en HTA, con o sin hipervolemia, puede ser considerada una opción terapéutica alternativa en el vasoespasmo establecido, siendo potencialmente perjudicial en los pacientes con signos de sobrecarga hídrica	Nivel de evidencia 3-5. Grado de recomendación C
– En casos de vasoespasmo resistente, o en aquellos pacientes en los que el aumento de la volemia y de la presión arterial cause efectos secundarios sistémicos, se puede recurrir la intervencionismo neurovascular	Nivel de evidencia 2b. Grado de recomendación B
– En los pacientes con síndrome perdedor de sal el empleo de hidrocortisona y fludrocortisona se considera una alternativa para prevenir y corregir la hiponatremia	Nivel de evidencia 1b. Grado de recomendación B
<i>Complicaciones neurológicas</i>	
– En los pacientes con hidrocefalia aguda sintomática, el drenaje ventricular mediante ventriculostomía puede resultar beneficioso	Nivel de evidencia 2b. Grado de recomendación B
– La administración profiláctica de anticomiciales no está indicada como tratamiento generalizable a todos los pacientes con HSA. No obstante, puede ser considerada, en casos seleccionados, en el período posthemorrágico precoz	Nivel de evidencia 2b. Grado de recomendación B

Tratamiento

Las recomendaciones para el tratamiento médico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática y sus complicaciones se resumen en la [tabla 7](#). En la [figura 2](#) se puede consultar un algoritmo de tratamiento de la HSA aneurismática.

El tratamiento médico de la HSA tiene como principal objetivo situar al paciente en las mejores condiciones clínicas para que se pueda abordar la exclusión de la circulación del aneurisma roto con las máximas garantías. Así, en estos casos y en aquellos en los que no existe una etiología aneurismática, se pretende evitar la aparición de dos de sus principales complicaciones neurológicas: el resangrado y el vasoespasmo, así como combatir el propio vasoespasmo si este llega a producirse. De igual manera, se basará en estrategias para afrontar otros problemas ligados a esta enfermedad como la cefalea, el edema cerebral, la potencial aparición de crisis comiciales, y manifestaciones de índole sistémica, como las alteraciones iónicas

(hiponatremia por síndrome perdedor de sal o por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hipernatremia por diabetes insípida), complicaciones cardíacas (arritmias, infarto agudo de miocardio o síndrome de Tako-Tsubo), gastrointestinales (hemorragia digestiva), o respiratorias (síndrome de dificultad respiratoria, edema pulmonar neurogénico o tromboembolia pulmonar).

Ante la sospecha clínica de HSA, se debe derivar inmediatamente al paciente a un centro especializado para el mejor manejo y tratamiento. Todo paciente con HSA debe ser asistido preferentemente en hospitales que dispongan de neurólogo, neurocirujano, intervencionista neurovascular, TC, RM, angiógrafo digital, unidad de ictus y unidad de cuidados intensivos. Aquellos hospitales que atienden un bajo volumen de pacientes (por ejemplo < 10 casos de HSA aneurismática por año) deben considerar la derivación precoz de los pacientes a aquellos centros que atienden un elevado volumen (por ejemplo > 35 casos de HSA aneurismática por año)⁶⁶. Se recomienda la exclusión precoz de la

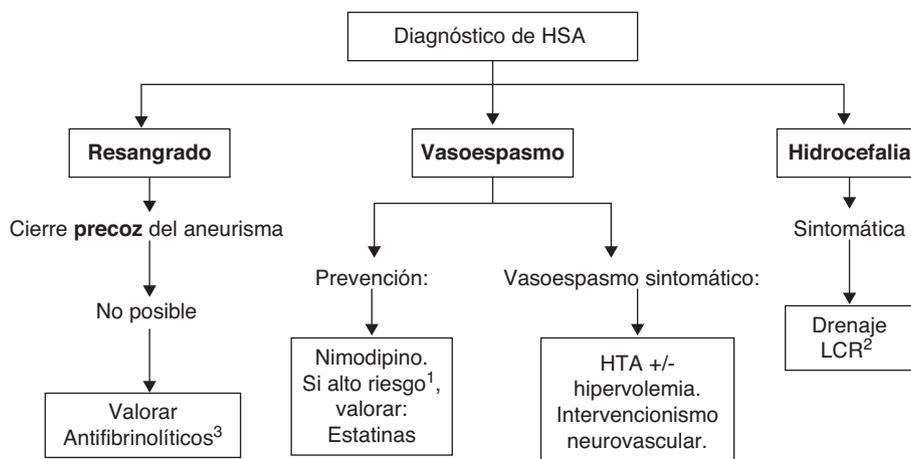


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la HSA aneurismática. 1) Gran cantidad de sangre inicial, severidad clínica; 2) LCR: líquido cefalorraquídeo; 3) Utilizar transitoriamente (3 días) y solo si no hay vasoespasmo.

circulación del aneurisma mediante técnica endovascular o quirúrgica para evitar el resangrado⁴⁴ y el mejor manejo de las complicaciones potenciales. Un trabajo reciente preconiza realizar la exclusión del aneurisma en las primeras 24 h⁶⁷. La situación clínica del paciente va a condicionar su ingreso en la unidad de ictus o en la unidad de cuidados intensivos. En un registro realizado en un hospital terciario de los pacientes hospitalizados con HSA espontánea, el 25% del total realizó el ingreso de forma exclusiva en la unidad de ictus. El perfil de estos pacientes correspondía a una buena situación clínica inicial puesta de manifiesto por la preservación del nivel de conciencia, y a grados I y II en la escala de Hunt y Hess. Fueron candidatos en su mayoría a tratamiento embolizador del aneurisma, sin necesidad en general de intervención quirúrgica. Presentaron una buena evolución funcional y bajas tasas de mortalidad¹². Las medidas generales de tratamiento incluirán el reposo en cama a 30°, una habitación tranquila con pocas visitas, monitorización de constantes, dieta absoluta, antieméticos, fluidoterapia, evitando si es posible soluciones hiposmolares (caso de los sueros glucosilados), analgesia (metamizol, paracetamol y opioides), laxantes, protección gástrica y profilaxis anticonvulsiva, si se considera indicada, y de la trombosis venosa profunda.

Resangrado

Es una complicación muy grave que conlleva entre un 50-70% de mortalidad, por lo que lo primordial en un paciente que se presenta con una HSA, una vez esté estabilizado, es evitar la posibilidad del resangrado del aneurisma roto. El período de mayor riesgo para el resangrado es el de las primeras 24 h tras el episodio y se produce en el 4% de los pacientes. En los 14 días siguientes el riesgo acumulado de resangrado se mantiene en torno al 15-25%, para posteriormente disminuir al 0,5%/día durante los días 15 a 30. Cuanto antes se realice el tratamiento del aneurisma, menor riesgo correrá el paciente, y el manejo del resto de las complicaciones se podrá realizar con mayor margen de confianza (como el caso del tratamiento del vasoespasmo o de la hipotensión arterial). Los factores de riesgo de resangrado son: la demora en el ingreso y en el inicio de tratamiento; la

PAS > 160 mm Hg (aunque está más relacionado con cambios en la presión sanguínea, que con una cifra determinada), y la mala situación neurológica al ingreso. Se recomienda una monitorización del paciente, y emplear antihipertensivos de vida media corta como el labetalol en casos de elevaciones tensionales. Se debe evitar a su vez una situación de hipotensión arterial que favorezca complicaciones de tipo isquémico, que puedan ser promovidas por la presencia de vasoespasmo⁴⁴.

Exclusión del aneurisma de la circulación cerebral

La exclusión del aneurisma de la circulación cerebral se puede hacer, bien mediante tratamiento endovascular, bien mediante tratamiento quirúrgico. En el *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) se compararon los tratamientos quirúrgico y endovascular para el tratamiento del aneurisma roto⁶⁸. Se observaron los siguientes datos acerca del tratamiento endovascular frente al quirúrgico: mortalidad de 8,1 frente a 10,1%, discapacidad del 15,6 frente al 21,6%, morbimortalidad del 23,5 frente al 30,9%, mayores tasas de resangrado y menores de oclusión completa en el grupo endovascular, y mayor tasa de epilepsia en el grupo quirúrgico. Actualmente se considera de primera elección la terapia endovascular siempre que el aneurisma sea abordable por esta técnica. En caso contrario, se puede optar por el clipaje del aneurisma, o el empleo de terapias combinadas. En los pacientes que han sido embolizados se realizan controles angiográficos periódicos (a los 6 meses, un año y 2 años) para volver a embolizar en aquellos casos en los que ha habido una reapertura del cuello del aneurisma. En otra guía se abordará de forma pormenorizada las técnicas de tratamiento de los aneurismas cerebrales.

Reposo en cama

Para el *Cooperative Aneurysm Study Group* el reposo en cama por sí solo fue inferior que la cirugía para prevenir el resangrado en el análisis global y también fue inferior al tratamiento antihipertensivo, cirugía y ligadura carotídea en los grupos que completaron el tratamiento⁶⁹. Aunque el reposo en cama, hoy en día, se contempla en todos los protocolos de HSA, debe ser combinado con otras medidas terapéuticas más eficaces en la prevención del resangrado.

El paciente debe estar en una habitación tranquila, con pocas visitas, y con la cabecera a 30° para facilitar el drenaje venoso. Es importante evitar los esfuerzos que producen un aumento de la presión intracraneal (tratamiento sintomático de la tos, náuseas y vómitos, y del estreñimiento).

Tratamiento antihipertensivo

El tratamiento de la HTA para prevenir el resangrado constituye un tema controvertido. La hipotensión producida puede resultar perjudicial, especialmente si existe vasoespasmio o hipertensión endocraneal, pues disminuye la perfusión cerebral⁷⁰. En un ensayo aleatorizado con agentes antihipertensivos y antifibrinolíticos, Nibbelink⁷¹ describió un mayor porcentaje de resangrado en los grupos tratados con antihipertensivos, aunque hay que tener en cuenta que el resangrado en estos pacientes estaba más en relación con la presencia de la HTA que con su tratamiento; además, este estudio fue realizado hace 20 años por lo que si se realizase hoy día con los nuevos antihipertensivos existentes, más seguros y eficaces, probablemente los resultados serían diferentes⁶⁹. En un estudio observacional realizado por Wijdicks⁷² se vio que existía un mayor porcentaje de resangrado en los pacientes que no recibían tratamiento antihipertensivo, a pesar de presentar tensiones más bajas, comparados con los pacientes que sí recibieron tratamiento antihipertensivo, lo que señala que el resangrado puede estar más en relación con cambios bruscos de presión que con un valor específico de presión arterial. Se recomienda utilizar la analgesia precisa para el control adecuado de la cefalea y la agitación que pueda presentar el paciente para evitar elevaciones bruscas de la presión arterial. En principio, y si no hay contraindicación, se puede administrar metamizol o paracetamol, oral o intravenoso, y si este no es suficiente se pueden emplear derivados opiáceos vigilando la posible aparición de hipotensión.

Antifibrinolíticos

En estudios publicados en años anteriores, los antifibrinolíticos se mostraban como una mala alternativa para la prevención del resangrado, por relacionarse con una alta tasa de efectos secundarios de tipo isquémico⁷³. Estudios recientes, que emplean tandas cortas y precoces de medicación, han obtenido mejores resultados. En 2002, fue publicado un estudio aleatorizado en el que los pacientes que recibían 1 g intravenoso de ácido tranexámico en el momento del diagnóstico de la HSA, seguido de 1 g/6 h hasta la oclusión del aneurisma, asociaban significativamente menores tasas de resangrado y mejor evolución clínica⁷⁴. En esta línea de actuación, un estudio prospectivo con ácido ϵ -aminocaproico durante un máximo de 72 h tras el inicio del sangrado, ha observado que disminuye las cifras de resangrado sin que aparezcan complicaciones isquémicas mayores. Se observó una mayor tasa de trombosis venosa profunda, pero no de embolia pulmonar. La mortalidad fue similar con respecto al grupo placebo, pero el pronóstico mostró tendencia no significativa a la mejoría en el grupo tratado⁷⁵.

Vasoespasmio

Esta complicación aparece por lo general entre los días 4 y 12, habiéndose dado casos de vasoespasmio hasta varias

semanas después del sangrado inicial o de inicio más precoz a partir de las primeras 48 h. La presencia de vasoespasmio angiográfico se da hasta en el 66% de los pacientes, pero el vasoespasmio sintomático (isquemia cerebral diferida) ronda tan solo el 30%. Se considera esta complicación como la responsable del 20% de la morbimortalidad en las HSA, siendo la principal causa de morbimortalidad retardada. Su intensidad guarda una relación directa con la cantidad de sangre extravasada inicial. La presentación típica es la aparición de un deterioro neurológico, con o sin focalidad asociada, en un paciente sin hidrocefalia ni resangrado que los justifique y con una TC craneal basal sin alteraciones relevantes en sus fases precoces. Puede asociar fiebre y confusión. A nivel de la circulación proximal, en la región de las cisternas, en la que se sitúan las grandes arterias del polígono de Willis, el vasoespasmio es detectable por pruebas angiográficas y sonológicas, sin embargo esta complicación puede ser silente con este tipo de pruebas si afecta de forma exclusiva a la vasculatura distal, en la microcirculación, detectable en este caso por pruebas funcionales como la TC de perfusión o la RM de difusión/perfusión⁷⁶.

Diagnóstico del vasoespasmio

Doppler transcraneal. Esta técnica no cruenta es una herramienta diagnóstica muy útil por su gran accesibilidad, teniendo en cuenta que ofrece una sensibilidad cercana a la angiografía para la detección del vasoespasmio en las grandes arterias del polígono de Willis, sobre todo para la arteria cerebral media⁷⁶, siendo su rentabilidad más limitada para la monitorización de la arteria cerebral anterior⁷⁷. Se puede realizar cada 24-48 h como medida de monitorización, o cuando se produzcan cambios en el estado clínico indicativos de vasoespasmio, siendo aconsejable disponer de un registro basal realizado en los primeros días. Los problemas de esta técnica son la mala ventana ecográfica que tienen hasta el 10% de los pacientes, y el hecho de que sea dependiente del explorador. La sensibilidad del Doppler transcraneal para el diagnóstico de arterias de gran calibre (vasos proximales del polígono de Willis) es elevada (en torno al 80%), el aumento de las velocidades medias permite clasificar el vasoespasmio en diferentes grados (tabla 8). Para mayor fiabilidad, se emplean los índices de Lindegaard, que comparan la velocidad de la arteria intracraneal con la de la arteria cervical, evitando diagnosticar de vasoespasmio elevaciones de la velocidad secundarias a hiperflujo o hiperemia. Es la elevación relativa de las velocidades de las arterias intracraneales con respecto a las cervicales la que ofrece datos de vasoespasmio franco. Un índice > 3 se corresponde con la presencia de vasoespasmio angiográfico, que si asciende a 5-6, será de carácter grave.

Tomografía computarizada de perfusión. Su uso se está extendiendo de forma creciente, ya que da un diagnóstico funcional del estado circulatorio global, estimando tanto la isquemia cerebral dependiente de los grandes vasos, como la de la microcirculación. El vasoespasmio grave en esta técnica se asocia a flujos cerebrales absolutos menores de 25 ml/100 g/min, tiempos de tránsito medio mayores de 6,5 s o del 20% de la media, teniendo este último punto de corte un valor predictivo negativo del 98,7% en relación con la angiografía⁷⁶. Otros autores identifican el retraso en

Tabla 8 Criterios para el diagnóstico de vasoespasmo en las diferentes arterias después de una hemorragia subaracnoidea mediante Doppler transcraneal¹³³

Vaso	Vasoespasmo posible	Vasoespasmo probable	Vasoespasmo definitivo	Vasoespasmo moderado/grave	Índice de Lindegaard
ACI	80 cm/s	110 cm/s	120-130 cm/s	>130 cm/s	
ACM	100 cm/s	110 cm/s	130 cm/s	> 200 cm/s	> 3 moderado > 6 grave
ACA	110 cm/s	120 cm/s	130 cm/s	> 50% de la VM de base	
AV	55 cm/s	60 cm/s	80 cm/s	> 80 cm/s	
AB	60 cm/s	80 cm/s	90 cm/s	> 115 cm/s	> 3 grave
ACP	80 cm/s	90 cm/s	110 cm/s	> 110 cm/s	

HSA: hemorragia subaracnoidea; AB: arteria basilar; ACA: arteria cerebral anterior; ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; ACP: arteria cerebral posterior; AV: arteria vertebral.

Nota: Las cifras de velocidades de la tabla hacen referencia a la velocidad media: (VM) = [velocidad sistólica (Vs) – velocidad diastólica (Vd)] / 3 + Vd.

el tiempo al pico como el mejor parámetro para estimar la presencia de isquemia cerebral diferida⁷⁸.

Otras técnicas diagnósticas. Complementariamente a la arteriografía, que es considerada la prueba de referencia, se emplean otras técnicas diagnósticas para este cometido, como la RM multimodal con secuencias de angio-RM y de perfusión/difusión, que permitan valorar la presencia *mismatch* (penumbra isquémica), la saturación yugular de oxígeno y la presión tisular de oxígeno.

Prevención

Antagonistas del calcio. El nimodipino ha demostrado mejorar el pronóstico funcional, sin que se haya observado que pueda reducir la aparición radiológica de vasoespasmo⁷⁹. Este beneficio se asume que es debido a su efecto protector en la unidad neurovascular. A la inversa, el nicardipino ha demostrado reducir un 30% las cifras de vasoespasmo, sin que por contra redunde en un beneficio funcional para los pacientes⁸⁰. A pesar de que en muchos centros se recurre a la administración intravenosa de nimodipino, un estudio reciente aleatorizado con 106 pacientes no ha encontrado diferencias en el pronóstico ni en las complicaciones de los pacientes, con respecto al tratamiento por vía oral. Se puede, por lo tanto, optar por la perfusión intravenosa de 0,2 mg/ml a 10 ml/h, o bien la terapia oral con 2 comprimidos de 30 mg/4 h⁸¹. Sin embargo, un estudio piloto aleatorizado con 17 pacientes que media las concentraciones de nimodipino en la fase aguda de pacientes con HSA, comparando la administración oral frente a la intravenosa, observó que eran más bajas en los pacientes que recibían tratamiento oral o enteral, sobre todo si presentaban una HSA grave con bajo nivel de conciencia (grado IV-V en escala de Hunt y Hess), hecho que podía interferir en la absorción adecuada del fármaco⁸².

Estatinas. Atendiendo a los potenciales efectos pleiotrópicos de las estatinas, que incluyen mecanismos antiinflamatorios, antiagregantes, antioxidantes y vasomotores, se han diseñado estudios para evaluar el efecto de estos agentes en la prevención del vasoespasmo y de la isquemia cerebral diferida asociados a la HSA aneurismática. El primero de ellos, que demostró resultados beneficiosos, empleó 40 mg de pravastatina. Los pacientes recibieron el

fármaco en una media de 1,8 días tras la instauración del sangrado y la determinación del vasoespasmo fue realizada mediante DTC. El estudio incluyó 80 pacientes y demostró que el grupo tratado presentaba una reducción significativa de la incidencia de vasoespasmo de un 32 y de un 42% en las cifras de vasoespasmo grave. Así mismo, se observó una reducción de isquemia cerebral diferida asociada al vasoespasmo del 83%, y una disminución de la mortalidad del 75%⁸³. En trabajos posteriores sobre el mismo grupo de pacientes, se demostraron otros beneficios adicionales en los pacientes tratados con pravastatina, de tal manera que tras un análisis multivariable, presentaban menor necesidad de terapia triple-H, y mejor situación funcional al alta, hecho que se mantenía a los 6 meses⁸⁴. Otros grupos de trabajo han estudiado de forma aleatorizada los efectos de 80 mg de simvastatina en los pacientes con HSA aneurismática, determinando la incidencia de vasoespasmo mediante DTC y angiografía. El primero de ellos, publicado en 2005, de 39 pacientes, constataba una reducción significativa de la incidencia de vasoespasmo en el grupo tratado, así como de algunos marcadores séricos asociados a daño cerebral, como el factor de Von Willebrand, y la proteína S100 β ⁸⁵. En el segundo ensayo, también con 39 pacientes, se demostró asimismo la seguridad de su administración, pero sin embargo, a pesar de observar una tendencia del grupo tratado a presentar menores cifras de vasoespasmo y de mortalidad, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al respecto⁸⁶. A pesar de la publicación de un meta-análisis en el que se recomienda el empleo de las estatinas en la HSA aneurismática⁸⁷, recientemente se han dado a conocer los resultados de varios estudios que cuestionan aquellos buenos resultados. Uno de ellos es un estudio aleatorizado con 32 pacientes, empleando también una dosis diaria de 80 mg de simvastatina, en el que no se han observado diferencias con respecto a placebo en cuanto a la reducción del vasoespasmo, ni de los marcadores séricos inflamatorios⁸⁸. Un meta-análisis más reciente que critica la metodología del meta-análisis previo, contradice los beneficios otorgados a las estatinas⁸⁹, por lo que las guías actuales están a la espera de evidencias más sólidas que apoyen su empleo generalizado. Actualmente se encuentra en marcha el estudio multicéntrico STASH con 40 mg de simvastatina, que tratará de aclarar si es pertinente su indicación.

Magnesio. El magnesio también ha sido objeto de estudio como agente preventivo del vasoespasmio asociado a la HSA aneurismática en múltiples publicaciones. El preparado es a base de sulfato de magnesio, y su administración es intravenosa durante un período entre 10 y 14 días, por lo general en combinación con nimodipino. Aunque un estudio ha demostrado que su eficacia es similar a la de este último fármaco, se busca que ambos ejerzan una acción sinérgica en la prevención de la isquemia cerebral diferida⁹⁰. El empleo de este fármaco se justifica en función de sus propiedades vasodilatadoras y protectoras cerebrales, las cuales residen en su efecto antagonista de los receptores de calcio, y de los receptores del N-metil-D-Aspartato (NMDA). Es necesario que los pacientes a los que se les pauten permanezcan ingresados en una unidad de cuidados intensivos o intermedios, que permita monitorizar la potencial aparición de efectos adversos en forma de hipotensión e hipocalcemia⁹¹. Varios estudios aleatorizados⁹²⁻⁹⁴ pilotos otorgan ciertos beneficios, no corroborados posteriormente en el estudio fase III *Intravenous Magnesium sulphate for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage* (IMASH)⁹⁵. Se han comunicado muy recientemente resultados neutros del estudio MASH-II (resultados aún no publicados), cuyo objetivo es volver a evaluar si hay diferencias con la administración de magnesio intravenoso en cuanto a las cifras de discapacidad empleando la escala de Rankin modificada (eRm).

Otras sustancias estudiadas. Otros de los agentes que se están estudiando para combatir el vasoespasmio son los antagonistas del receptor de la endotelina. En el estudio *Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage* (CONSCIOUS-1), cuyo criterio principal de valoración era evaluar la eficacia del clazosentan, se demostró que este fármaco era capaz de reducir la incidencia de vasoespasmio angiográfico de forma significativa, sin que, por el contrario, se obtuvieran diferencias en la evolución funcional con respecto a placebo, que era un objetivo secundario del estudio⁹⁶. Un meta-análisis sobre 3 trabajos publicados observa los mismos resultados, una capacidad de los antagonistas de la endotelina para reducir el vasoespasmio radiológico, sin que se observen diferencias en la evolución de los pacientes⁹⁷. El ensayo clínico CONSCIOUS-2, realizado en pacientes con HSA sometidos a clipaje del aneurisma, las dosis de 5 mg/h no han demostrado beneficios⁹⁸. En el ensayo aleatorizado CONSCIOUS-3, realizado en pacientes con HSA que han recibido tratamiento embolizador, las dosis de 15 mg/h de clazosentan han demostrado reducir la morbilidad asociada al vasoespasmio en la HSA, pero sin influir en el pronóstico funcional⁹⁹. En cuanto a los agentes antioxidantes, numerosos antirradicales libres o *scavengers* han sido estudiados para evaluar sus efectos en la prevención del vasoespasmio. Entre ellos destacan el tirilazad y el nicaraven. Un par de meta-análisis que revisan los resultados obtenidos con el tirilazad, un aminoesteroide que reduce la peroxidación lipídica, determinan que es capaz de disminuir la incidencia de vasoespasmio sintomático, sin que esto mejore la evolución de los pacientes^{100,101}. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio aleatorizado con edavarone, un fármaco neuroprotector disponible en otros países, en el que se observa una tendencia no significativa en la capacidad de este fármaco a disminuir la incidencia de isquemia cerebral diferida y de mal pronóstico¹⁰². La eritropoyetina es otra de las

sustancias objeto de ensayo en los últimos años, dados sus potenciales efectos neuroprotectores y potenciadores de la autorregulación en la unidad neurovascular. Un estudio piloto aleatorizado fase II con 80 pacientes que habían presentado una HSA aneurismática ha demostrado que el grupo tratado con eritropoyetina intravenosa en fase aguda presentaba menores tasas de vasoespasmio grave y de isquemia cerebral diferida¹⁰³. El hidrocloreuro de fasudil, un vasodilatador que ejerce su acción mediante la inhibición de la proteincinasa, ha sido evaluado en un estudio aleatorizado con 72 pacientes que empleaba el nimodipino como grupo control. Sus resultados observan una similar capacidad para la prevención del vasoespasmio con respecto al antagonista del calcio, y una mayor capacidad para mejorar el déficit motor¹⁰⁴. Se ha observado en otros trabajos que este fármaco puede ser también eficaz administrado vía intraarterial para el tratamiento del vasoespasmio establecido¹⁰⁵. La metilprednisolona en dosis de 16 mg/kg, administrada por vía intravenosa dentro de las 6 h tras el diagnóstico de rotura aneurismática, ha demostrado en un estudio aleatorizado con 96 pacientes mejorar el pronóstico funcional del grupo tratado, a pesar de no influir en la incidencia de vasoespasmio¹⁰⁶. El ácido acetilsalicílico ha sido estudiado con el objeto de combatir los potenciales mecanismos tromboembólicos relacionados con la isquemia cerebral diferida. En algunos trabajos ofrecía resultados prometedores, como fármaco capaz de reducir la incidencia de isquemia cerebral diferida, pero el estudio aleatorizado MASH, cuyo objetivo era corroborar su eficacia, no encontró diferencias significativas en los pacientes tratados con respecto al placebo¹⁰⁷. En una revisión Cochrane sobre el empleo de antiagregantes se llegaba a conclusiones similares¹⁰⁸. El cilostazol, un agente con propiedades antiagregantes y vasodilatadoras, que ejerce su acción mediante la inhibición selectiva de la fosfodiesterasa III elevando los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (AMP), ha demostrado en un ensayo prospectivo aleatorizado mejorar el pronóstico de los pacientes con HSA espontánea¹⁰⁹. De igual manera, se han estudiado otros antitrombóticos, caso de las heparinas de bajo peso molecular. Un estudio aleatorizado con 120 pacientes ha observado resultados beneficiosos, concretamente con 20 mg de enoxaparina administrados en los primeros 3 días desde el inicio del sangrado, y posteriormente durante 3 semanas. El grupo tratado tuvo menores cifras de vasoespasmio e hidrocefalia, así como un mejor pronóstico¹¹⁰. Otras medidas investigadas para disminuir las tasas de vasoespasmio se basan en terapias combinadas médicoquirúrgicas. La irrigación intracisternal de dosis bajas de fibrinolíticos para el depurado del sangrado en los pacientes con HSA que han recibido clipaje del aneurisma es una de las vías de tratamiento estudiadas para evitar la aparición de vasoespasmio. Un estudio aleatorizado con tisocinasa, un activador tisular del plasminógeno, en 60 pacientes, ha demostrado disminuir la incidencia de vasoespasmio y mejorar el pronóstico funcional de los pacientes tratados¹¹¹. Otro estudio aleatorizado a doble ciego con 32 pacientes ha comprobado que, en los pacientes con HSA grave a los que se les colocan implantes de liberación prolongada de nicardipino en la vecindad de las cisternas basales en el momento del clipaje quirúrgico, presentan una menor incidencia de vasoespasmio angiográfico

(7 frente a 73% en controles) y de isquemia cerebral dife-rida en TC craneal (14 frente a 47%). De igual manera, se observan con esta modalidad terapéutica una mejor evolución funcional medida con la escala de Rankin modificada, mejor situación clínica en función de la escala NIHSS, y una menor mortalidad (38 frente a 6%)¹¹². Sin embargo, a pesar esta serie de beneficios referidos, en un nuevo estudio de los mismos autores en el que se analizó la calidad de vida de los pacientes un año después de la HSA, no se apreció que esta fuera mejor en el grupo tratado, estando más relacionada con la gravedad de la propia hemorragia¹¹³.

Tratamiento del vasoespasmio establecido

Para el tratamiento del vasoespasmio establecido es esencial la exclusión de la circulación lo más precozmente posible del aneurisma, para con ello evitar el riesgo de resangrado, por si hemos de incrementar la volemia y la presión arterial del paciente. A pesar de que tradicionalmente se ha recurrido a la terapia triple «H» (hipervolemia, HTA y hemodilución) como primera línea de terapia cuando el vasoespasmio está ya instaurado y es sintomático, su eficacia no ha sido demostrada en ensayos controlados, lo que impide recomendar su empleo de forma generalizada en los pacientes con HSA. Actualmente es considerada una alternativa terapéutica razonable. El objetivo en la HSA es evitar una situación de hipovolemia, buscando un estado de normovolemia con un balance de líquidos neutro, debido a que el forzar la hipervolemia se asocia a efectos indeseables en forma de sobrecarga cardíaca o edema pulmonar, entre otros. Además, la terapia triple «H» tiene el riesgo de provocar el resangrado del aneurisma de no estar este cerrado. Para producir hipervolemia o normovolemia, se pueden emplear bolos de salino a dosis de 15 ml/kg en 1 h. Las soluciones coloides sintéticas y las transfusiones sanguíneas, a diferencia de las soluciones cristaloides, se pueden asociar a peor pronóstico funcional en los pacientes con HSA¹¹⁴. Para inducir HTA se pueden emplear vasopresores como la dopamina y la dobutamina; la vasopresina no es recomendable, por el riesgo de desencadenar hiponatremia. La hemodilución no ha mostrado eficacia en el tratamiento del vasoespasmio¹¹⁵. En caso de coexistencia de otro aneurisma cerebral no roto, deberían usarse con precaución las medidas de hipertensión e hipervolemia. Si el paciente es resistente a estas medidas, o presenta algún criterio que las contraindique (edema cerebral, infarto cerebral establecido, edema pulmonar, hemoglobina < 10, hipertensión intracraneal, cardiopatía isquémica, aneurisma no excluido), se puede recurrir al intervencionismo neurovascular mediante la infusión de sustancias vasodilatadores locales como el nimodipino intraarterial o el verapamilo, o directamente con angioplastia (más efectiva y duradera, pero que conlleva un 5% de riesgo de rotura de la arteria). La papaverina, otro vasodilatador local que se aplicaba antiguamente, ha caído en desuso por los efectos secundarios que produce en forma de hipertensión intracraneal. Una de las limitaciones para que la terapia hipervolémica actúe eficazmente es que se desarrolle un síndrome perdedor de sal con la consiguiente hiponatremia. La depleción hídrica osmótica por la excesiva natriuresis es un factor de riesgo para la complicación del vasoespasmio. Un estudio aleatorizado con 72 pacientes ha observado cómo el empleo de hidrocortisona es capaz de mantener las

cifras de natriuresis, y observa también una tendencia no significativa en cuanto a la reducción de las cifras de vasoespasmio y el pronóstico de los pacientes tratados¹¹⁶. También un par de estudios aleatorizados han observado que la fludrocortisona consigue prevenir la hiponatremia al disminuir la natriuresis^{117,118}. La milrinona, un inhibidor de la fosfodiesterasa III con efecto inotrópico positivo, administrada por vía intravenosa, se perfila como un fármaco seguro para el tratamiento del vasoespasmio^{119,120}.

Hidrocefalia

El desarrollo de hidrocefalia es una complicación precoz, que se puede instaurar desde las primeras horas. La hidrocefalia sintomática afecta al 20% de los pacientes. Se consideran factores de riesgo para su desarrollo la demora en el ingreso y el inicio de tratamiento, y la mala situación neurológica al ingreso (puntuación en la escala de Hunt y Hess: 3-5). Cuando la hidrocefalia se manifiesta clínicamente con alteración del nivel de conciencia, se puede recurrir a diversas medidas para su tratamiento como la colocación de un drenaje ventricular transitorio o una válvula de derivación ventriculoperitoneal o ventriculoauricular permanente. Este tipo de técnicas aumentan el riesgo de ventriculitis y de resangrado. Un ensayo aleatorizado con 84 pacientes ha observado menores tasas de hidrocefalia en los pacientes en los que se realiza un drenaje precoz de líquido cefalorraquídeo (LCR) en la fase aguda, en el momento que se emboliza el aneurisma¹²¹. A veces se recurre a punciones lumbares repetidas, preferiblemente con el aneurisma responsable ya tratado, para evitar también el riesgo de resangrado. Excepcionalmente, también con el aneurisma excluido de la circulación, se puede recurrir a la fibrinólisis intraventricular en hidrocefalias resistentes que presenten escaso drenaje debido a la obstrucción del catéter por material hemático¹²².

Crisis epilépticas

A día de hoy, no hay estudios que hayan demostrado los beneficios del tratamiento anticomitial profiláctico en los pacientes con HSA aneurismática. De hecho, un trabajo ha observado que esta terapia se relaciona con peor pronóstico funcional y mayor tasa de complicaciones intrahospitalarias¹²³. Otro estudio que comparó aleatoriamente el empleo de fenitoína con el de leviteracetam observó que a igualdad en la capacidad para prevenir la aparición de crisis, los pacientes tratados con leviteracetam presentaban un mejor pronóstico funcional¹²⁴. Otras guías recientes consideran que la administración profiláctica de anticomiciales puede ser considerada en el período posthemorrágico precoz⁴⁴.

Otras complicaciones

En cuanto a la hipertensión intracraneal, el suero salino hipertónico al 7,2% con hidroxietilo ha demostrado en un estudio aleatorizado, que incluía 22 pacientes con HSA en ventilación mecánica, ser capaz de reducir las cifras de presión intracraneal y mejorar la presión de perfusión cerebral con respecto al placebo¹²⁵. Esto ha sido refrendado por otros grupos de trabajo, que comparan esta solución hiperosmolar frente a soluciones de manitol al 15% y de suero salino al 10%¹²⁶. Aproximadamente un cuarto de los pacien-

tes con HSA aneurismática van a presentar una complicación en forma de infarto cerebral. La presencia de este se asocia a peor evolución clínica, y los factores de riesgo que se han relacionado con su aparición son la edad avanzada, la mala situación clínica al ingreso, la HTA, la diabetes, los aneurismas de mayor tamaño, la inducción de hipertensión profiláctica o terapéutica, la temperatura mayor de 38 °C a los 8 días del sangrado y el vasoespasma sintomático. Este último constituye el factor de riesgo más importante, potencialmente tratable¹²⁷. En la HSA, como en el resto de los ictus, el estrés en el que entra el organismo con el evento vascular agudo genera una liberación de catecolaminas que fomentan un estado de hiperglucemia¹²⁸. Además, la tendencia a las cifras elevadas de glucosa se prolonga durante los siguientes días, y su presencia aumenta la frecuencia del vasoespasma, lo cual ensombrece el pronóstico del paciente¹²⁹. Las modalidades de control glucémico estricto con terapia insulínica intensiva no han demostrado mejorar las cifras de vasoespasma ni la evolución final de los enfermos. Se recomienda mantener unas cifras de normoglucemia y evitar tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia, pues las cifras anormales de glucosa se asocian a peor curso clínico^{44,130}. A pesar de que la utilización de heparinas de bajo peso molecular disminuye el riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con hemorragia intracerebral parenquimatosa sin incrementar el riesgo de sangrado¹³¹, en el caso de la HSA aneurismática no se han encontrado claros beneficios con el uso de heparina de bajo peso molecular para la prevención de la trombosis venosa profunda. Datos obtenidos de registros prospectivos de pacientes con HSA aneurismática señalan que las cifras elevadas de hemoglobina se asocian con un mejor pronóstico evolutivo. La transfusión de concentrados de hematíes para tratar la anemia debe pues ser considerada en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar isquemia cerebral diferida, sin que se haya aún determinado una cifra óptima de hemoglobina⁶⁶. Entre las complicaciones cardíacas que podemos encontrar en los pacientes con HSA destacan las arritmias, el infarto agudo de miocardio y el síndrome de Tako-Tsubo. La liberación de catecolaminas por el aumento del tono simpático que acontece en la HSA es susceptible de ocasionar alteraciones miocárdicas. Un meta-análisis, que incluye 25 estudios y 2.930 pacientes, concluye que la elevación de la troponina I, de la creatinina MB, y del péptido natriurético cerebral, junto con la presencia de taquicardia, descenso del segmento ST, alteraciones de la onda T y las alteraciones de la contractilidad se asocian significativamente a mayor mortalidad, peor evolución clínica o a mayor frecuencia de isquemia cerebral diferida¹³².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Addendum.

Comité *ad hoc* del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN para la redacción de las Guías de actuación clínica en el ictus.

Coordinador: Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid.

A.1. Comisión de Redacción

Exuperio Díez-Tejedor (Coordinador), Hospital Universitario La Paz, Madrid; Blanca Fuentes (Secretaría), Hospital Universitario La Paz, Madrid; María Alonso de Leciana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Juan Arenillas, Hospital Universitario Clínico de Valladolid; Sergio Calleja, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; Ignacio Casado, Hospital San Pedro, Cáceres; Mar Castellanos, Hospital Josep Trueta, Gerona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Antonio Dávalos, Hospital Universitario German Trias i Pujol, Badalona; Fernando Díaz-Otero, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; José Antonio Egado, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Juan Carlos López Fernández, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas; Mar Freijo, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao; Blanca Fuentes, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Jaime Gállego, Hospital General de Navarra, Pamplona; Andrés García Pastor, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Francisco Gilo, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Pablo Irimia, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Aida Lago, Hospital Universitario La Fe, Valencia; José Maestre, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Joan Martí-Fàbregas, Hospital de la Santa Cruz y San Pablo, Barcelona; Patricia Martínez-Sánchez, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Carlos Molina, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Ana Morales, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia; Florentino Nombela, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; Francisco Purroy, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida; Marc Ribó, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; Manuel Rodríguez-Yáñez, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Jaime Roquer, Hospital del Mar, Barcelona; Francisco Rubio, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona; Tomás Segura, Hospital Universitario de Albacete, Albacete; Joaquín Serena, Hospital Josep Trueta, Gerona; Patricia Simal, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Javier Tejada, Hospital Universitario de León, León; José Vivancos, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

A.2. Comisión de Revisión o Institucional

José Álvarez-Sabín, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; José Castillo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela; Exuperio Díez-Tejedor, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Antonio Gil-Núñez, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; José Larracochea, Hospital de Cruces, Bilbao; Eduardo Martínez-Vila, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona; Jaime Masjuan, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; Jorge Matías-Guiu, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid; Francisco Rubio, Hospital de Bellvitge, Barcelona.

A.3. Otros colaboradores

Elisa Correas Callero, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Remedios Frutos, Servicio de Radiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Fernando

Quintana, Servicio de Radiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; José María Roda, Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario La Paz, Madrid; Álvaro Ximénez-Carrillo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Bibliografía

- Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. 1996;9:1459–66.
- Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40:1557–63.
- Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74:1494–501.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355–69.
- 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.
- Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Aríkan F, Sarabia R, et al. Por el Grupo de Trabajo de Patología Vasculard de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Base de datos multicéntrica de hemorragia subaracnoidea espontánea: presentación, criterios de inclusión y desarrollo de una base de datos en internet. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19:405–15.
- Nyquist PA, Brown Jr RD, Wiebers DO, Crowson CS, O'Fallon WM. Circadian and seasonal occurrence of subarachnoid and intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2001;56:190–3.
- Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1345–9.
- Vermeer SE, Rinkel GJ, Algra A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review. *Stroke*. 1997;28:805–8.
- Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA. Mechanisms underlying the morning increase in platelet aggregation: a flow cytometry study. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1789–95.
- Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002;51:1101–7.
- Gilo-Arrojo F, Ximénez-Carrillo A, López L, Vivancos J. ¿Es una unidad de ictus un buen recurso asistencial para el manejo de la hemorragia subaracnoidea espontánea? *Rev Neurol*. 2010;50:495–510.
- Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Aríkan F, Vilalta J, Ibáñez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocirugía (Astur)*. 2010;21:441–51.
- Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, He W, et al. Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. *Neurosurgery*. 2005;57:1–8.
- Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61:1131–7.
- Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10:349–56.
- 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.
- Sandvei MS, Romundstad PR, Müller TB, Vatten L, Vik A. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. *Stroke*. 2009;40:1958–62.
- Anderson C, Ni Mhurchu C, Scott D, Bennett D, Jamrozik K, Hankey G, Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group (ACROSS). Triggers of subarachnoid hemorrhage: role of physical exertion, smoking, and alcohol. *Stroke*. 2003;34:1771–6.
- Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, et al. Family history and risk of subarachnoid hemorrhage: a case control study in Nagoya, Japan. *Stroke*. 2003;34:422–6.
- Brown Jr RD, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, et al. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg*. 2008;108:1132–8.
- Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Withdrawal of statins and risk of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:2887–92.
- Risselada R, Straatman H, van Kooten F, Dippel DW, van der Lugt A, Niessen WJ, et al. Platelet aggregation inhibitors, vitamin K antagonists and risk of subarachnoid hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2011;9:517–23.
- Van den Bergh WM, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ, Molyneux AJ, International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. Effect of antiplatelet therapy for endovascular coiling in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009;40:1969–72.
- Hasan DM, Mahaney KB, Brown Jr RD, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a Promising Agent for Decreasing Incidence of Cerebral Aneurysm Rupture. *Stroke*. 2011;42:3156–62.
- Dupont SA, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA. The use of clinical and routine imaging data to differentiate between aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage prior to angiography. *Clinical article*. *J Neurosurg*. 2010;113:790–4.
- Provenzale JM. Imaging evaluation of the patient with worst headache of life-it's not all subarachnoid hemorrhage. *Emerg Radiol*. 2010;17:403–12.
- Kumar S, Goddeau Jr RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology*. 2010;74:893–9.
- Spitzer C, Mull M, Rohde V, Kosinski CM. Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology*. 2005;47:525–31.
- Refai D, Botros JA, Strom RG, Derdeyn CP, Sharma A, Zipfel GJ. Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. *J Neurosurg*. 2008;109:1034–41.
- Panda S, Prashantha DK, Shankar SR, Nagaraja D. Localized convexity subarachnoid haemorrhage. A sign of early cerebral venous sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2010;17:1249–58.

32. Del Saz Saucedo P, Muñoz Pasadas M, Fernández Pérez MD, Maestre Moreno JF, Carnero Pardo C, Espigares Molero, et al. Hemorragia subaracnoidea cortical pura: una entidad heterogénea. *Neurología*. 2007;22:697.
33. Oppenheim C, Domigo V, Gauvrit JY, Lamy C, Mackowiak-Cordoliani MA, Pruvo JP, et al. Subarachnoid hemorrhage as the initial presentation of dural sinus thrombosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:614–7.
34. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA*. 2004;291:866–9.
35. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342:29–36.
36. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38:1216–21.
37. Schofield ML, Lorenz E, Hodgson TJ, Yates S, Griffiths PD. How well do we investigate patients with suspected subarachnoid haemorrhage? The continuing need for cerebrospinal fluid investigations. *Postgrad Med J*. 2004;80:27–30.
38. Seet CM. Clinical presentation of patients with subarachnoid haemorrhage at a local emergency department. *Singapore Med J*. 1999;40:383–5.
39. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ* 28;341:c5204.
40. Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. *J Emerg Med*. 2008;34:237–51.
41. Ferro JM, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2008;255:465–79.
42. Perry JJ, Stiell I, Wells G, Spacek A. Diagnostic test utilization in the emergency department for alert headache patients with possible subarachnoid hemorrhage. *CJEM*. 2002;4:333–7.
43. Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Beltrán A, Fuset MP. Hemorragia subaracnoidea espontánea: estudio de 462 pacientes. *Rev Neurol*. 2008;46:705–8.
44. 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. Erratum in: *Stroke*. 2009;40:e518.
45. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:530–7.
46. O'Neill J, McLaggan S, Gibson R. Acute headache and subarachnoid haemorrhage: a retrospective review of CT and lumbar puncture findings. *Scott Med J*. 2005;50:151–3.
47. Perry JJ, Spacek A, Forbes M, Wells GA, Mortensen M, Symington C, et al. Is the combination of negative computed tomography result and negative lumbar puncture result sufficient to rule out subarachnoid hemorrhage? *Ann Emerg Med*. 2008;51:707–13.
48. Cruickshank A, Auld P, Beetham R, Burrows G, Egner W, Holbrook I, et al., UK NEQAS Specialist Advisory Group for External Quality Assurance of CSF Proteins and Biochemistry. Revised national guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. *Ann Clin Biochem*. 2008;45:238–44.
49. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28:14–20.
50. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1457.
51. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109:199–207.
52. 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.
53. Hui FK, Tumialán LM, Tanaka T, Cawley CM, Zhang YJ. Clinical differences between angiographically negative, diffuse subarachnoid hemorrhage and perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;11:64–70.
54. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:267–71.
55. Westerlaan HE, van Dijk MJ, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis. Systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;258:134–45.
56. Jäger HR, Mansmann U, Hausmann O, Partzsch U, Moseley IF, Taylor WJ. MRA versus digital subtraction angiography in acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. *Neuroradiology*. 2000;42:313–26.
57. Gauvrit JY, Leclerc X, Ferré JC, Taschner CA, Carsin-Nicol B, Auffray-Calvier E, et al. Imaginerie de l'hémorragie sous arachnoïdienne. *J Neuroradiol*. 2009;36:65–73.
58. Provenzale JM, Hachein-Bey L. CT evaluation of subarachnoid hemorrhage: a practical review for the radiologist interpreting emergency room studies. *Emerg Radiol*. 2009;16:441–51.
59. Delgado Almandoz JE, Jagadeesan BD, Refai D, Moran CJ, Cross 3rd DT, Chicoine MR, et al. Diagnostic Yield of Repeat Catheter Angiography in Patients With Catheter and Computed Tomography Angiography Negative Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2012;70:1135–42.
60. Duong H, Melançon D, Tampieri D, Ethier R. The negative angiogram in subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology*. 1996;38:15–9.
61. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke*. 2001;32:2292–8.
62. Proust F, Callonec F, Clavier E, Lestrat JP, Hannequin D, Thiébot J, et al. Usefulness of transcranial color-coded sonography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1999;30:1091–8.
63. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, Rinkel GJ. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010;74:1671–9.
64. Audibert G, Bousquet S, Charpentier C, Devaux Y, Mertes PM. Hémorragie sous-arachnoïdienne: épidémiologie, prédisposition, présentation clinique. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2007;26:943–7.
65. Guerrero López F, de la Linde Valverde CM, Pino Sánchez FI. Manejo general en Cuidados Intensivos del paciente con hemorragia subaracnoidea espontánea. *Med Intensiva*. 2008;32:342–53.
66. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012.

67. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*. 2011;42:1936–45.
68. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al., for the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267–74.
69. Torner JC, Nibbelink DW, Burmeister LF. Statistical comparisons of end results of a randomized treatment study. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, editores. *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study*. Baltimore, Md: Urban & Schwarzenberg; 1981. p. 249–76.
70. Adams Jr HP, Love BB. Medical management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. En: Barnett HJM, Mohr JP, et al., editors. *Stroke, III, Second edition Churchill Livingstone*; 1992. p. 1029–54.
71. Nibbelink DW. Antihypertensive and antifibrinolytic therapy following subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, editores. *Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981. p. 287–96.
72. Wijndicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, Van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92:111–7.
73. Roos YBWEM, Rinkel GJE, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library* 2003.
74. 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.
75. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2617–21.
76. Rabinstein Alejandro A, Giuseppe Lanzino, Eelco F, Wijndicks M. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2010;9:504–19.
77. Scherle-Matamoros CE, Pérez-Nellar J. Effectiveness of transcranial Doppler ultrasonography for the detection of vasospasm in the anterior cerebral arteries. *Rev Neurol*. 2010;50:273–8.
78. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2007;69:762–5.
79. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN, et al. Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983;308:619–24.
80. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78:537–47.
81. Kronvall E, Undrén P, Romner B, Saveland H, Cronqvist, Nilsson O. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009;110:58–63.
82. Soppi V, Kokki H, Koivisto T, Lehtonen M, Helin-Tanninen M, Lehtola S, et al. Early-phase pharmacokinetics of enteral and parenteral nimodipine in patients with acute subarachnoid haemorrhage – a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:355–61.
83. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2005;36:1627–32.
84. Tseng MY, Hutchinson PJ, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute pravastatin treatment on intensity of rescue therapy, length of inpatient stay, and 6-month outcome in patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:1545–50.
85. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke*. 2005;36:2024–6.
86. Chou SH, Smith EE, Badjatia N, Nogueira RG, Sims 2nd JR, Ogilvy CS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2891–3.
87. Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2008;39:2622–6.
88. Vergouwen MD, Meijers JC, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ES, et al. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009;29:1444–53.
89. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke*. 2010;41:e47–52.
90. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner 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.
91. 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.
92. Westermaier T, Stetter C, Vince GH, Pham M, Tejon JP, Eriskat J, et al. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med*. 2010;38:1284–90.
93. Zhao XD, Zhou YT, Zhang X, Zhuang Z, Shi JX. A meta analysis of treating subarachnoid hemorrhage with magnesium sulfate. *J Clin Neurosci*. 2009;16:1394–7.
94. Ma L, Liu WG, Zhang JM, Chen G, Fan J, Sheng HS. Magnesium sulphate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a meta-analysis of prospective controlled trials. *Brain Inj*. 2010;24:730–5.
95. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, et al., IMASH Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010;41:921–6.
96. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al., CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39:3015–21.
97. Kramer A, Fletcher J. Do endothelin-receptor antagonists prevent delayed neurological deficits and poor outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage?: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:3403–6.

98. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet neurology*. 2011;10:618–25.
99. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized Trial of Clazosentan in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Undergoing Endovascular Coiling. *Stroke*. 2012.
100. Jang YG, Ilodigwe D, Macdonald RL. Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10:141–7.
101. Zhang S, Wang L, Liu M, Wu B. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD006778.
102. Munakata A, Ohkuma H, Nakano T, Shimamura N, Asano K, Naraoka M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64:423–8.
103. Tseng MY, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 2009;111:171–80.
104. Zhao J, Zhou D, Guo J, Ren Z, Zhou L, Wang S, et al. Effect of fasudil hydrochloride, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemic symptoms after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006;46:421–8.
105. Iwabuchi S, Yokouchi T, Hayashi M, Sato K, Saito N, Hirata Y, et al. Intra-arterial Administration of Fasudil Hydrochloride for Vasospasm Following Subarachnoid Haemorrhage: Experience of 90 Cases. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110:179–81.
106. Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, Hettler D, Scherpereel B, Rousseaux P. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2010;112:681–8.
107. van den Bergh WM, Algra A, Dorhout Mees SM, van Kooten F, et al., MASH Study Group. Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. *Stroke*. 2006;37:2326–30.
108. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
109. Suzuki S, Sayama T, Nakamura T, Nishimura H, Ohta M, Inoue T, et al. Cilostazol improves outcome after subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Cerebrovascular Dis (Basel, Switz)*. 2011;32:89–93.
110. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwöhrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106:97–103.
111. Yamamoto T, Esaki T, Nakao Y, Mori K. Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2010;73:675–82.
112. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, Weiss C, Munch E, Thome C, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke*. 2007;38:330–6.
113. Barth M, Thomé C, Schmierek P, Weiss C, Kasuya H, Vajkoczy P. Characterization of functional outcome and quality of life following subarachnoid hemorrhage in patients treated with and without nicardipine prolonged-release implants. *J Neurosurg*. 2009;110:955–60.
114. Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg*. 2008;22:257–68.
115. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010;14:23.
116. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2373–5.
117. Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989;20:1156–61.
118. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999;91:947–52.
119. Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortés M, Cardoso M, Angle M. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: The Montreal Neurological Hospital Protocol. *Neurocrit Care*. 2012.
120. Shankar JJ, dos Santos MP, Deus-Silva L, Lum C. Angiographic evaluation of the effect of intra-arterial milrinone therapy in patients with vasospasm from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2011;53:123–8.
121. Song JN, Liu SX, Bao G, Wang T, Liang Q, Tan Z, et al. Effect of drainage of the cerebrospinal fluid at the acute period of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on the formation of hydrocephalus. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2007;19:329–31.
122. Hall B, Parker Jr D, Carhuapoma JR. Thrombolysis for intraventricular hemorrhage after endovascular aneurysmal coiling. *Neurocrit Care*. 2005;3:153–6.
123. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*. 2007;107:253–60.
124. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocrit Care*. 2010;12:165–72.
125. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:2912–7.
126. Polushin IuS, Krylov VV, Svistov DV, Belkin AA, Petrikov SS, Shchegolev AV, et al. Correction of intracranial hypertension syndrome using hyperosmolar solutions in patients with severe brain damage (multicenter randomized clinical study). *Anesteziol Reanimatol*. 2009;5:4–8.
127. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60:658–67.
128. Krzyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40:e424–30.
129. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2005;33:1603–9.
130. Chmutzhard E, Rabinstein AA. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and glucose management. *Neurocrit Care*. 2011;15:281–6.

131. Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:466–7.
132. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, et al. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2009;72:635–42.
133. Morales Ortiz A. Monitorización de vasoespasmos tras hemorragia subaracnoidea. En: Irimia P, Segura T, Serena J, Moltó JM, editores. *Neurosonología. Aplicaciones diagnósticas para la práctica clínica*. 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 259–69.