

Vasoespasm cerebral y déficit isquémico tardío en la hemorragia subaracnoidea aneurismática guías para su manejo clínico

Cerebral vasospasm and delayed ischemic deficit in the aneurysmal subarachnoid hemorrhage-Guidelines to its clinical management

Leonidas Quintana Marín^{1,2}

¹ Jefe de Cátedra de Neurocirugía, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

² Coordinador Comité Vascular, Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

Rev. Chil. Neurocirugía 42: 168-173, 2016

Resumen

La presente revisión del tema Vasoespasm y Déficit Isquémico Cerebral tardío (DIT) en la Hemorragia subaracnoidea aneurismática tiene como objetivo actualizar su Manejo, basado en las hipótesis más aceptadas que se han logrado para explicar su patogénesis. Se efectúa una introducción con conceptos generales, se revisan las bases patogénicas del Vasoespasm y se plantea su manejo, tomando en cuenta su diagnóstico, monitorización, profilaxis y manejo avanzado de acuerdo a las últimas Guías de Manejo Clínico y según medicina basada en las evidencias.

Palabras clave: Vasoespasm cerebral, déficit isquémico tardío, patogénesis, hemorragia subaracnoidea aneurismática, aneurisma cerebral roto.

Abstract

The objective of the present review on cerebral vasospasm and cerebral delayed ischemic deficit due to subarachnoid haemorrhage secondary to ruptured cerebral aneurysm, is to update their management, based on the most accepted pathophysiological hypothesis explaining their pathogenetic mechanisms. An introduction is performed presenting general concepts, review of the most recent research works explaining their pathogenesis, and the management is stated touching diagnosis, monitoring, prophylaxis, and advanced management according with the last clinical guidelines for his management using medicine based on evidences.

Key words: cerebral vasospasm, delayed ischemic deficit, pathogenesis, aneurysmal subarachnoid hemorrhage, ruptured cerebral aneurysm.

Introducción y Conceptos Generales

Desde la comunicación de Ecker y Riemenschneider en 1951⁵, se asumió que el estrechamiento arterial que se observa en las angiografías a nivel de las

arterias del Polígono de Willis, luego de la ruptura de un aneurisma, era un verdadero "vasoespasm", imprimiendo el concepto de que se trataba de una activa constricción de las arterias, relacionada con la presencia de coágulos

sanguíneos en las cisternas basales. Luego se ha discutido extensamente de que éste término es útil, hablar de "vaso-espasm", pero no siempre se debe a una activa vasoconstricción. Luego se precisarán las patogenias



Figura 1. En el Polígono de Willis el vaso-espasmo cerebral es realmente un espasmo?

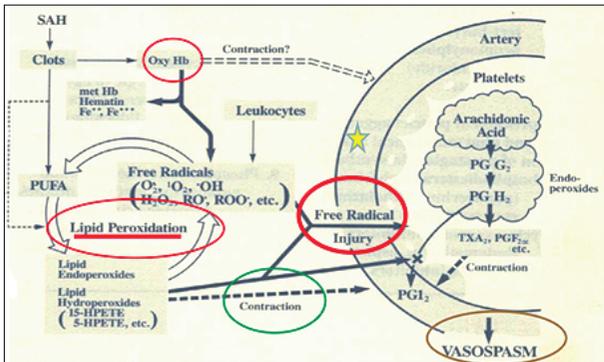


Figura 3. Peroxidación lipídica en la patogénesis del llamado vasoespasmo (1).

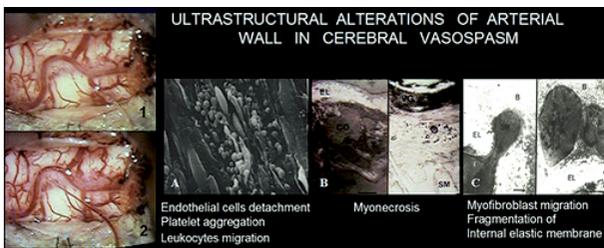


Figura 4. Alteraciones ultraestructurales de la pared arterial producidas por la peroxidación lipídica (8).

mas importantes (Figura 1). Por otra parte, el déficit Isquémico Tardío (DIT) es una de las complicaciones más temidas luego de ocurrida una Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática (HSA) y es uno de los factores importantes que impactan sobre el estado funcional al alta de un aneurisma cerebral roto. El DIT ocurre en aproximadamente el 30-35% de los pacientes con una HSA, y se presenta frecuente-

mente entre el día 4º y 14º luego de la ruptura aneurismática (Figura 2). El DIT se define como "cualquier déficit neurológico (focal o global) que se presume debido a una isquemia cerebral que persiste por más de una hora y que no se puede explicar por cualquier otra causa neurológica o sistémica". Esto implica la ausencia de una hidrocefalia significativa, sedación, hipoxemia, crisis convulsivas, alteraciones hidroelec-

EVOLUCIÓN

Comienzo 4º día, peak al 7º-10º día, resolución a la 3º-4º semana.

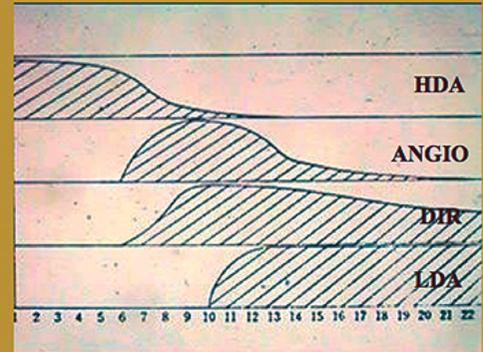


Figura 2. Evolución del vasoespasmo y el déficit isquémico tardío (DIT). En la TAC se observa zona de alta densidad en las cisternas basales desde el inicio de la HSA al 10º día. El vasoespasmo angiográfico se inicia desde el 3º a 4º día, alcanza su máximo al 7º a 10º día, y regresa progresivamente desde el 15º al 21º día. El DIT se presenta desde el 4º día y puede prolongarse luego de la 2ª a 3ª semana. Las áreas de baja densidad parenquimatosa cerebral (isquemia-infarto), se presentan más tarde, desde el 10º día y su presencia depende si la isquemia evoluciona a un infarto cerebral o no.

trolíticas, y fallas renal o hepática. Así, el DIT es un diagnóstico clínico de exclusión. Se han implicado varios factores en la patogénesis del DIT, incluyendo el espasmo arterial cerebral a nivel de arterias que conforman el Polígono de Willis, constricción vascular a nivel de la microcirculación, microtrombosis, depresión cortical difusible, y apoptosis celular tardía. Como factor común a todos estos procesos, es la presencia de oxihemoglobina y eritrocitos lisados, en el espacio subaracnoideo, los cuales desencadenan o activan una serie de cadenas de factores inflamatorios, de peroxidación lipídica y pro-apoptóticos. Las hipótesis de trabajos de investigación más aceptadas y fundamentadas para explicar el estrechamiento que se presenta en las arterias mayores propias del Polígono de Willis se exponen a continuación. En el departamento de Neurocirugía de la Universidad de Tokio, los trabajos de investigación sobre éste tema concluyeron que la auto-oxidación de la Oxihemoglobina a Metahemoglobina libera Radicales libres del Oxígeno, los cuales actúan sobre las membranas celulares de los tejidos circundantes, actuando sobre los Acidos Grasos no saturadas que constituyen éstas membranas, produciendo Peroxida-

ción Lipídica. Muchos hidroperóxidos lipídicos y endoperóxidos protaglandínicos liberados como consecuencia de la peroxidación producen directamente vasoconstricción, pero el hallazgo principal fue que ellos producen Lesión por Radicales Libres, con alteraciones ultraestructurales sobre los diferentes estratos que constituyen la pared arterial, expuesta en éste caso a los coágulos sanguíneos producto de la HSA^{1,8} (Figura 3, Figura 4).

La otra importante hipótesis de investigación tratando de explicar la patogénesis de éste estrechamiento arterial se propone desde la escuela de Medicina de la Universidad John Hopkins. Rafael Tamargo y cols., postulan que la hemoglobina extracorpúscular liberada de los glóbulos rojos lisados inducen la mayor expresión de moléculas de Adhesión Celular sobre los leucocitos y células endoteliales. Esto permite a los macrófagos y neutrófilos unirse a las células endoteliales, a través la pared arterial, y entrar al espacio subaracnoideo, dónde fagocitan a los glóbulos rojos extravasados y procesan la hemoglobina a través de la creación de complejos Hb-Haptoglobina.

Sin embargo, los macrófagos y neutrófilos quedan atrapados en el espacio subaracnoideo y se necrosan mediante un proceso apoptótico en un lapso de 2 a 4 días después de haber entrado al espacio subaracnoideo.

Esto finalmente determina la liberación masiva de endotelina intracelular, radicales libres del oxígeno, y citoquinas pro-inflamatorias, resultando un estrechamiento arterial inducido por la infla-

mación³ (Figura 5).

El riesgo de presentar un déficit isquémico aumenta con el grosor, densidad, localización, y persistencia de coágulos sanguíneos en el espacio subaracnoideo, lo cual se objetiva mediante la tomografía axial computada (TAC). La tabla más utilizada para el fin de tener un pronóstico de presencia de isquemia de acuerdo con la configuración de la hematocisterna en la TAC es la Escala de Fisher modificada o Columbia⁶ (Figura 6).

Un pobre estado neurológico al inicio, pérdida de conciencia al momento del ictus, el Síndrome de Respuesta Inflamatorio Sistémico (SRIS), uso de drogas como cocaína, tabaquismo, hiperglicemia, e hidrocefalia también aumentan el riesgo de presentar una isquemia cerebral tardía y, como consecuencia, presentar un pobre estado neurológico funcional al alta.

Se ha probado que es muy difícil predecir quien presentará un DIT y por cuanto tiempo se prolongará, lo cual tiene importantes implicancias en la reducción del nivel de monitorización en pacientes con HSA con un aparente bajo riesgo de presentar un DIT, y de ésta forma evitar potenciales efectos adversos de un manejo más agresivo, y a la vez disminuir la utilización de mayores recursos.

A pesar de éstas limitaciones, los mejores predictores para los pacientes que requieren un menor nivel de monitorización son: pacientes mayores (edad sobre 65 años), una escala de la WFNS de 1 a 3, una Escala de Fisher modificada (Columbia) de menos de 3⁷.

Profilaxis

De los tratamientos disponibles, los mejor estudiados con el fin de prevenir el DIT son el Calcio antagonista Nimodipina y el Manejo del Estado Hemodinámico, considerando la Presión Arterial sistémica y el volumen intravascular (Figura 7 y 8).

El uso de la Nimodipina para disminuir el riesgo de presencia del DIT, y de pobre estado funcional al alta está bien sustentado y recomendado en las actuales Guías Clínicas de Manejo de la HSA⁴. La Nimodipina se administra vía oral a dosis de 60 mg c/4 horas, por 21 días. La Nimodipina otorgaría neuroprotección sin disminuir la frecuencia del vaosespasm angiográfico cerebral. En trabajos de investigación del Departamento de Neurocirugía, Universidad de Valparaíso se postula que su acción esencial sería a nivel de la microcirculación cerebral, donde reside la autoregulación y dónde se presentaría esencialmente el déficit isquémico tardío⁹ (Figura 9). Para su utilización es muy importante tener al paciente estabilizado desde el punto de vista hemodinámico.

Los pacientes con una HSA frecuentemente presentan una disminución del volumen circulante efectivo y balance hídrico negativo, lo cual se ha asociado con una mayor frecuencia de isquemia e infarto cerebral, y mal estado neurológico al alta.

Estos antecedentes llevaron a practicar la indicación de una hipovolemia profiláctica, sin embargo, esta estrategia no ha demostrado mejorar el flujo

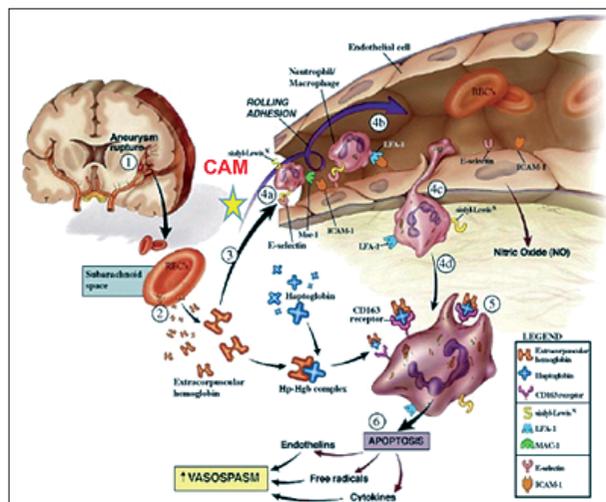


Figura 5. Inflamación en la patogénesis del llamado vasoespasmo (3).

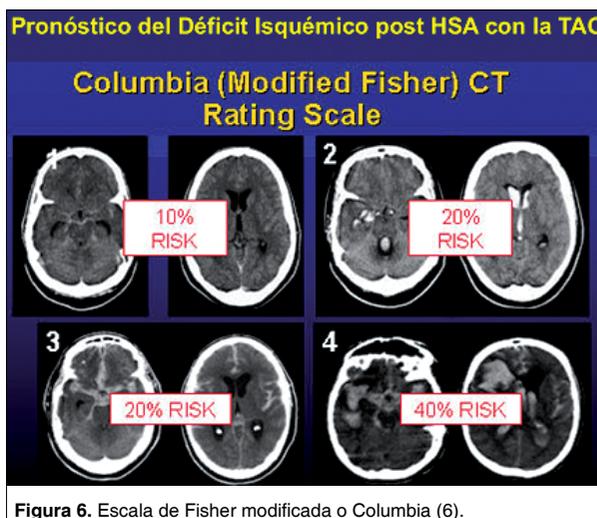


Figura 6. Escala de Fisher modificada o Columbia (6).

CALCIO ANTAGONISTA-NIMODIPINA

J Neurosurg 84:405-414, 1996

Es muy recomendable utilizar nimodipina para disminuir los malos resultados al alta, debidos al DIT secundario al vasoespaso.

(Clase I, Nivel A)

Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 2012;43:1711-1737

Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis

FRED G. BARKER II, M.D., AND CHRISTOPHER S. OGILVY, M.D.

Author & Year	No. of Patients Randomized	No. of Patients Analyzed	Method of Nimodipine Administration	Dosage of Treatment (mg)	Event Rate† (%)	Grade Inclusion
Allen, et al., 1983	121	116	PO	21	21	I, B, II
Phillips, et al., 1986	81	70	PO	21	21	I, III
Morimoto, et al., 1987	20	20	IC, IV	9	9	I, III
Morimoto, et al., 1988	188	154	IC, PO	9	9	I, V
Pickard, et al., 1989	355	344	PO	21	21	I, V
Chang, et al., 1991	215	213	IV, PO	21	21	I, III
Total	1280	1202	—	—	—	—

*Abbreviations: IC = intracarotid (during craniotomy); IV = intravenous; PO = oral; — = not applicable.
†Twenty-five patients were excluded from the trial reported by Morimoto, et al., in Metaanalysis A, 5, 7, and 8.

***La nimodipina mejoró la evolución de la HSA por aneurisma roto (buena vs otra y buena o moderada vs otra) en una razón 1,86:1 y 1,67:1**
***Se redujo la probabilidad de déficit y/o mortalidad por vasoespaso en una razón de 0,46:1**
***Se redujo la probabilidad de complicaciones isquémicas en la TAC en una razón de 0,58:1**

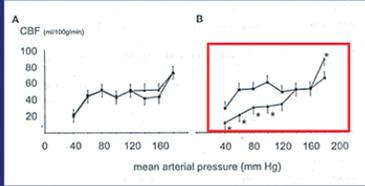
Figura 7. El calcioantagonista Nimodipina tiene uno de los mejores niveles de evidencia, luego del metanálisis de Barker y Ogilvy (2), probando su eficacia en la prevención del déficit isquémico tardío en la HSA.

“TERAPIA HEMODINÁMICA”

Uso de vasoactivos bajo Euvolemia

La terapia hemodinámica se recomienda para el tratamiento de las complicaciones isquémicas debidas al vasoespaso cerebral.

Se recomienda realizar más ensayos clínicos para establecer su real eficacia. (Clase I, nivel B) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 2012;43:1711-1737



$$CBF = CPP (MAP - ICP) / CVR (d.r^4)$$

Figura 8. La terapia hemodinámica. Se recomienda utilizar vasoactivos bajo euvolemia, dado que el flujo sanguíneo cerebral se torna dependiente de la presión de perfusión cerebral luego de la disautoregulación cerebral post HSA. Trabajo de investigación de Takeuchi H, Handa Y. Y cols. (11).

sanguíneo cerebral (FSC) o disminuir la frecuencia de vasoespaso cerebral o DIT, pero si puede aumentar la presencia de complicaciones cardiopulmonares. Por lo tanto, no se debe indicar la hipervolemia profiláctica y las recomendaciones actuales es mantener al paciente portador de una HSA en euvolemia.

Es importante señalar que aun existe controversia respecto a las medidas de monitorización necesarias para mantener al paciente en euvolemia. Muchos neurointensivistas utilizan combinaciones de métodos, como un balance hidrosalino estricto, medición de la presión venosa central, ecocardiograma, etc. En la práctica se puede asegurar la euvolemia, reponiendo la diuresis controlada por horario/día, y en algunos casos agregar hidrocortisona o fludrocortisona en pacientes con poliuria (Síndrome perdedor de sal).

Diagnóstico y monitorización

No es fácil diagnosticar con precisión un DIT, sin embargo, la combinación de la clínica y estudio por imágenes pueden aumentar las posibilidades de su detección precoz y posterior manejo.

Los pacientes con una HSA deben ser manejados en una Unidad de Pacientes Críticos donde deben ser examinados frecuentemente, cada 2- 4 horas. El DIT se debe sospechar clínicamente cuando un paciente con HSA presenta

signos neurológicos focales, una disminución de 2 puntos o más de la Escala de Glasgow que dura por más de 1 hora, y que este deterioro no pueda ser explicado por ninguna otra causa.

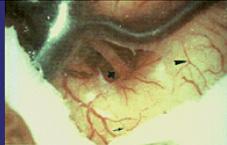
Por otra parte, todo paciente con HSA debe ser controlado con TAC de cerebro dentro de las 24 horas después de la oclusión aneurismática. Así, toda nueva hipodensidad a la TAC de control, no atribuible a la colocación de una DVE o a un hematoma intracerebral evacuado, deber ser considerada una isquemia en evolución de un DIT, asociado a los signos clínicos.

El consenso general entre los neuro-

cirujanos e intensivistas indica que los pacientes con una HSA deberían ser controlados de rutina con estudios imagenológicos y/o monitorización fisiológica durante el período de riesgo de presentar un DIT.

Tal monitorización es multimodal e incluye la PIC, PPC, FSC, EEG, Doppler Transcraneano (DTC), Angiografía con sustracción digital, Angio TAC, TAC con Perfusión, y Oxigenación Cerebral. El DTC tiene la sensibilidad y especificidad para detectar el DIT secundario a un vasoespaso cerebral de las arterias del Polígono de Willis, comparado con la angiografía digital, pero está

PRE

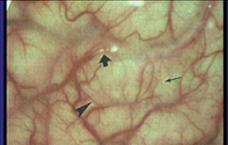


NIMODIPINA TÓPICA

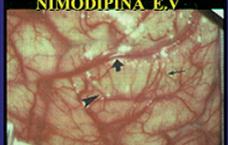


POST

PRE



NIMODIPINA E.V



POST

ACCIÓN DE LA NIMODIPINA SOBRE ARTERIAS CORTICALES CEREBRALES

ARTERIAS DE 1mm: 40% DE VASODILATACIÓN
 ARTERIAS DE 160-300 u : 100% DE VASODILATACIÓN
 ARTERIAS DE < 100 u : 200% DE VASODILATACIÓN

Figura 9. Acción preferente de la nimodipina a nivel de la microcirculación cerebral, sobre arterias de menos de 100 micrones de diámetro. Esto explicaría su buen resultado clínico sobre el cerebro isquémico en la HSA, y su falta de resolución del llamado vasoespaso cerebral angiográfico (9).

limitado a la experiencia del operador y a la ventana craneana del paciente. Los umbrales del DTC para el vasoespasmo son los siguientes:

Para la ausencia de vasoespasmo una velocidad de FSC de menos de 120 cm/seg, y para la presencia una velocidad de FSC de más de 200 cm/seg, o un índice de Lindegaard (velocidad media en ACM/velocidad media en CI cervical) mayor de 6. Por otra parte, un incremento de la velocidad de FSC de más de 50 cm/seg dentro de 24-48 horas, también se ha asociado a con DIT. La angiografía con sustracción digital es el "estándar de oro" para la detección del vasoespasmo en las grandes arterias del Polígono de Willis. La Angio TAC está ampliamente disponible en la mayoría de los hospitales con experiencia en manejo de patología vascular y podría sustituir a la angiografía digital para el chequeo del vasoespasmo con un alto grado de especificidad. Los hallazgos en la TAC-Perfusión (TACP) de un elevado tiempo de tránsito medio (TTM) de más de 6,4 segundos pueden ser asociado a la Angio TAC en la predicción del DIT y se ha recomendado como umbral para la disminución de la perfusión cerebral. La interpretación visual cualitativa de la TACP también puede ser útil.

La oxigenación del tejido cerebral (PtiO₂) y el seguimiento del FSC pueden proporcionar información adicional cuando se utiliza en el contexto de un enfoque multimodal, teniendo en cuenta sus limitaciones, como la toma de muestras limitada del tejido circundante al sensor y ubicación en relación con la patología.

El EEG continuo ofrece la ventaja de ser capaz de monitorizar extensas regiones del cerebro para detectar descargas epileptiformes de forma no invasiva. El EEG continuo es particularmente útil en pacientes con mal estado neurológico de su HSA (WFNS IV-V) cuando el examen neurológico es limitado.

Existe cierta variabilidad en cuanto al momento y la frecuencia de uso de las diferentes técnicas de neuromonitorización mencionados anteriormente.

De acuerdo al algoritmo propuesto por Mac Donald⁷, los pacientes pueden ser clasificados de acuerdo a su gravedad: Bajo riesgo (edad avanzada, una puntuación de escala de la WFNS de 1 a 2, y una puntuación en la escala de Fisher modificada de menos de 3)



Figura 10. Aneurisma de CI-Com Posterior roto. Vasoespasmo sobre CI, ACM y ACA. Se efectúa Angioplastia mecánica sobre CI y segmento M1 de ACM, e instilación en CI de 4 mg de Milrinona y 3 mg de Nimodipina, con adecuada resolución del vasoespasmo sobre CI y M1. La angioplastia cerebral y/o la terapia vasodilatadora selectiva intra-arterial es razonable en pacientes con vasoespasmo sintomático, particularmente aquellos que no responden a la terapia hipertensiva. (Clase IIa, Nivel de evidencia B). Stroke. 2012;43:1711-1737.

Alto riesgo (escala de WFNS puntuación de 1 a 3 y una puntuación en la escala de Fisher modificada de 3).

Alto riesgo con mal estado neurológico (con examen impreciso debido a la sedación, una puntuación en la escala de la WFNS de 3 a 5, y una puntuación en la escala modificada de Fisher 4).

Todos los pacientes con HSA por aneurisma roto se someten a DTC (a diario o cada 48 horas) y TAC/Angio TAC/TACP de cerebro en la admisión y en los días 3 a 5 y 7 a 10 días para el chequeo de la disminución de la perfusión cerebral o vasoespasmo.

La angiografía digital también se puede realizar en lugar de la Angio TAC/TACP. Los pacientes de alto riesgo con mal estado neurológico se someten a neuromonitorización adicional, incluyendo EEG, oxigenación cerebral, y determinación del FSC.

Manejo

Todos los pacientes portadores de una HSA aneurismática, se deben tratar en forma profiláctica con nimodipina oral y euvolemia⁴.

Si el paciente experimenta deterioro neurológico sugerente de DIT, se inicia el tratamiento de rescate. Las directrices actuales indican que se debe instaurar la hipertensión inducida. Se induce la hipertensión con Norepinefrina como fármaco de elección^{4,10}.

El aumento de la presión arterial se progresa de manera escalonada con una evaluación frecuente de la función neurológica en cada 10 mm Hg de cambio en la presión sistólica (hasta 200 mm Hg), o presión arterial media,

para determinar si es necesario un objetivo de presión arterial más alta.

El uso de fármacos inotrópicos (dobutamina o milrinona) se debe reservar para aquellos pacientes con función cardíaca comprometida¹⁰.

Si el déficit neurológico persiste, a pesar de las medidas terapéuticas señaladas anteriormente, el paciente se debe someter a TAC/Angio TAC/TACP o Angiografía digital, y si se confirma el vasoespasmo cerebral, se debe plantear la terapia endovascular (Figura 10).

El tratamiento endovascular mediante fármacos vasodilatadores (nimodipina, milrinona) y/o angioplastia intra-arterial mecánica se apoya en datos observacionales prospectivos y retrospectivos y en la actualidad se recomienda continuar con ésta terapia, una vez que ha fallado el manejo hemodinámico^{4,10}.

La hipertensión inducida se mantiene durante al menos 72 horas o hasta que se logre la estabilidad neurológica, y se abandona lentamente luego de logrado éste objetivo.

No se debe efectuar angioplastia profiláctica cuando el vasoespasmo cerebral se descubre durante el chequeo con TAC/Angio TAC/TACP o Angiografía digital, sin que haya clínicamente un deterioro neurológico (vasoespasmo asintomático), ya que ésta práctica se asocia con mayores tasas de complicaciones¹⁰.

Finalmente, en la Tabla 1 se resume el Manejo práctico del Vasoespasmo sintomático y del DIT, según medicina basada en evidencias.

Recibido: 16 de mayo de 2016

Aceptado: 14 de junio de 2016

Tabla 1.**Manejo a decidir, según los niveles de evidencia aportados por las Guías de Manejo de la Hemorragia subaracnoidea aneurismática de la Asociación Americana del Corazón 2012 (4)**

1- La nimodipina oral debe ser administrada a todos los pacientes con HSA (Clase I, Nivel A)
2- Se recomienda la mantención de la euvolemia y un normal volumen circulante efectivo para prevenir la isquemia cerebral tardía (Clase I, Nivel B)
3- No se recomienda la hipervolemia profiláctica o la angioplastia con balón antes de la aparición del vasoespasmo angiográfico (Clase III, Nivel B)
4- El Doppler transcraneano es razonable para monitorear el desarrollo del vasoespasmo arterial (Clase IIA, Nivel B)
5- La medición imagenológica de la perfusión cerebral con TAC o RMN puede ser útil para identificar regiones de potencial isquemia cerebral. (Clase IIA, Nivel B)
6- Se recomienda inducir la hipertensión arterial en pacientes con isquemia cerebral tardía, a menos que la presión arterial se encuentre elevada al inicio del tratamiento o el estado cardíaco lo contraindique (Clase I, Nivel B)
7- La angioplastia arterial mecánica y/o el tratamiento con vasodilatadores intra-arteriales selectivo son razonables en pacientes con vasoespasmo sintomático, en particular aquellos que no responden a la terapia hipertensiva (Clase IIA, Nivel B)

Bibliografía

- Asano T, Tanishima T, et al. Possible participation of Free Radical Reactions initiated by clot lysis in the Pathogenesis of Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. In Cerebral Arterial Spasm. Proceedings of the Second International Workshop, pp190-201 (WilkinsRH ed), Baltimore: Williams&Wilkins, 1980.
- Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: A metaanalysis. J. Neurosurg 84: 405-414,1986.
- Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg 73: 22-41, 2010.
- Connolly Jr ES MD, FAHA, Chair; Rabinstein AA, MD, Vice Chair, Carhuapoma JR, MD, FAHA; Derdeyn CP, MD, FAHA; Dion J, MD, FRCPC; Higashida RT, MD, FAHA; Hoh BL, MD, FAHA; Kirkness CJ, PhD, RN; Naidech AM, MD, MSPH; Ogilvy CS, MD; Patel AB, MD; Thompson BG, MD; Vespa P, MD, FAANS. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Stroke. 2012; 43: 1711-1737.
- Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms. J. Neurosurg. 1951; 8: 660-667.
- Frontera J, Claassen J, Mayer S, et al. Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale. Neurosurgery: 59: 21-27, 2006.
- Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid hemorrhage. Nat Rev Neurol 2014; 10(1): 44Y58. doi:10.1038/nrneurol.2013.246.
- Quintana L, Konda R, Ishibashi Y, Yoshimoto T, Suzuki J. The Effect of Prostacyclin on Cerebral Vasospasm- An Experimenta Study. Acta Neurochirurgica 62: 187-193, 1982.
- Quintana L. y cols. "Acción de la Nimodipina en el Déficit Isquémico Retardado de la HSA", Rev Chil Neurocirug, Vol 2 (3), 239-250,1988.
- Suárez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (Minneap Minn) 2015; 21(5): 1263-1287.
- Takeuchi H, Handa Y, et al. Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. Neurosurgery 28: 41-48,1991.

Correspondencia a:

Dr. Leonidas Quintana Marín
 Jefe de Cátedra de Neurocirugía
 Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso - Chile.
 leonquin@gmail.com