

VASOESPASMO CEREBRAL. REVISIÓN

Dr. Remberto Burgos de la Espriella, Presidente CLAN 2008
Dr. Maximiliano Páez Nova, Médico Neurocirujano
Bogotá - Colombia

INTRODUCCIÓN

El vasoespasmo cerebral puede definirse como el estrechamiento focal o difuso de las arterias de capacitancia de grande y mediano calibre de la base del cerebro que sigue a una hemorragia en el espacio subaracnoideo (1).

La hemorragia subaracnoidea aneurismática es la principal etiología para vasoespasmo, aunque también se ha visto después del sangrado de una malformación arteriovenosa (2), tumores (3) o trauma cráneo encefálico (4).

Su diagnóstico no siempre es fácil, y puede tener un curso temporal; puede ser completamente asintomático o ser confundida con otra complicación asociada a la hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, en más del 50 por ciento de los casos, el vasoespasmo se manifiesta mediante un déficit neurológico de aparición retardada, que puede resolver y progresar a un infarto cerebral permanente (5, 6).

El porqué de la disociación entre vasoespasmo angiográfico y clínico no es conocida, pero se cuentan entre algunas posibles causas la eficiencia del aporte vascular cerebral, la severidad y extensión del vasoespasmo y potenciales cofactores, como lesión venosa asociada o hipertensión endocraneana (53).

A pesar de la tecnología actual, el vasoespasmo sigue siendo la principal causa de morbi mortalidad en hemorragia subaracnoidea. De acuerdo con los estudios de Adams, Haley y Cassell, el 15 por ciento de los pacientes que sufren un evento isquémico o muerte en el escenario del vasoespasmo, ocurre a pesar de terapia máxima (7, 8, 9, 6).

La fisiopatología del deterioro neurológico en vasoespasmo consiste en la disminución regional o global del flujo sanguíneo cerebral secundario a la disminución del radio de las arterias de capacitancia del polígono de Willis (Ley de Poisselle):

$$FSC = \frac{Gra P \cdot r^4}{8n l \cdot Pi}$$

Donde FSC: Flujo Sanguíneo Cerebral

Gra P: Gradiente de Presión

r: Radio

n: Viscosidad

l: Longitud del vaso

Sin embargo, también se ha propuesto trastornos en la micro circulación cerebral, e incluso la embolia arteria-arteria (émbolos distales) (1).

SEMIOLÓGIA DEL VASOESPASMO

Las manifestaciones clínicas del vasoespasmo tienen un gran espectro de posibilidades: desde ser asintomático hasta el coma, pasando por el deterioro focal que depende del territorio vascular comprometido y de la extensión de la circulación colateral en el cerebro isquémico (8, 9, 10).

El 50 por ciento de los pacientes con vasoespasmo angiográfico asociado a hemorragia subaracnoidea aneurismática se mantienen asintomáticos; los déficits sintomáticos incluyen hemiparesia, hemi hipoestesia, trastornos visuales, afasia y alteración en el nivel de conciencia, todos los cuales se consideran manifestación de compromiso de la vasculatura supratentorial; el vasoespasmo de la circulación anterior se manifiesta por disartria, diplopia, vértigo, ataxia y alteración del sensorio (1).

Con frecuencia el inicio de los signos neurológicos está precedido de fiebre (11), incremento del meningismo o aumento de la cefalea.

Muchas veces los síntomas son fluctuantes y están directamente relacionados con cambios en el volumen intra vascular o en la presión arterial media.

La progresión a infarto cerebral permanente ocurre en el 50 por ciento de los casos sintomáticos no tratados. Según otros autores esta cifra puede disminuir a 36 por ciento (53).

Siempre hay que descartar resangrado o hidrocefalia, para lo cual es útil solicitar una escanografía cerebral simple (53); en caso de presentarse hidrocefalia, el paciente sería candidato a ventriculostomía, tomando en cuenta que el sobre drenaje puede aumentar el riesgo de vasoespasmo y de resangrado (53).

CARACTERÍSTICAS ANGIOGRÁFICAS

La angiografía es el examen gold standard en el diagnóstico del vasoespasmo, que evidencia una disminución del calibre de los grandes vasos cerebrales a nivel del polígono de Willis. Este estrechamiento arterial puede ser focal o difuso y típicamente aparece entre 3 y 5 días después del inicio de la hemorragia; el máximo estrechamiento sucede entre el día 5 y 14, y la resolución gradual entre la segunda y la cuarta semanas (2, 8, 9, 12).

INCIDENCIA

En 1987, la Cooperativa para el Estudio de Aneurismas



reportó una incidencia de vasoespasmio angiográfico sobre el 50 por ciento y de vasoespasmio sintomático en el 32 por ciento de los pacientes (7).

En el estudio prospectivo para la administración de Nimodipina oral (13, 14, 15) se demostró vasoespasmio angiográfico entre el 50 y el 66 por ciento de los casos, y sintomático entre el 30 y el 40 por ciento. Estas cifras fueron consistentes en ambos grupos placebo y grupo tratado.

En estudios recientes que han utilizado calcio antagonistas intravenosos se han reportado tasas de vasoespasmio por debajo del 10 por ciento (16, 17).

El vasoespasmio posterior a trauma craneoencefálico es menos reconocido (posiblemente porque en trauma craneoencefálico no es tan frecuente el uso de angiografía, y porque la mayoría de las manifestaciones focales se atribuye a contusiones).

Wilkins y Odom describieron vasoespasmio angiográfico en el 19 por ciento en 350 pacientes con trauma craneoencefálico severo a moderado.

El vasoespasmio cerebral después de ruptura de malformación arteriovenosa es considerablemente menos frecuente que en la hemorragia subaracnoidea aneurismática, probablemente debido a la ausencia de colecciones sanguíneas importantes en el espacio subaracnoideo.

FACTORES PREDISPONENTES

Varias condiciones se han asociado con alta incidencia de vasoespasmio cerebral después de hemorragia subaracnoidea (2). Las primeras observaciones de relación entre el volumen de sangre en el espacio subaracnoideo y vasoespasmio fueron descritas por Takemae y colaboradores (18). Posteriormente Fisher (19) describió una escala de pronóstico dependiente del volumen de sangrado en el espacio subaracnoideo, asociándolo a la posible evolución y repercusiones posthemorragia (vasoespasmio, hidrocefalia); para dicho concepto se usó la escanografía cerebral en las primeras 48 horas posruptura aneurismática.

La leucocitosis también es un importante factor predictor de vasoespasmio (20), al igual que la hiponatremia que se encuentra asociado a hipovolemia (21).

Se ha visto que el uso de agentes como el ácido epsilon amino caproico contribuye al incremento de riesgo de vasoespasmio (7).

La presencia de sangre intra ventricular e hidrocefalia coexistente se asocia a un incremento en la presentación de vasoespasmio (22).

No hay diferencia en el riesgo de vasoespasmio según el sexo, sólo en un estudio retrospectivo se sugiere un incremento del riesgo en mujeres con aneurismas de la arteria cerebral media (23).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de vasoespasmio se pueden usar tres grandes mecanismos:

1. Clínicos:
El diagnóstico de vasoespasmio es principalmente

Clínico y se requiere de un cuidadoso y frecuente examen neurológico por parte de personal entrenado.

Habitualmente la leucocitosis y la fiebre son los elementos iniciales con los cuales debuta esta patología.

No hay que dejar de lado otras causas de deterioro neurológico como son: hidrocefalia, resangrado, evento embólico, edema cerebral, convulsiones, anomalías hidroelectrolíticas, reacciones a drogas e insuficiencia respiratoria.

2. No invasivos:

a. Ultrasonografía transcraneal (DTC):

Esta modalidad usa el fenómeno físico del doppler a través de las partes con menor grosor del cráneo, para evaluar la velocidad sérica en las arterias de gran calibre en la base craneal (24). Usa un transductor que proporciona una frecuencia de 2 MHz (42) y requiere una serie de ventanas sonográficas, que son los sitios donde se tiene el menor grosor del cráneo y, por tanto, la menor impedancia para el envío y recepción de la frecuencia de sonido; existen tres grandes ventanas (44, 45):

- Ventana ultrasónica transtemporal: Es el área justo encima del arco zigomático, que permite evaluar el último segmento de la arteria carótida interna, y los segmentos: A1, M1, P1 y P2.
- Ventana ultrasónica suboccipital: Localizada justo bajo la tórula, y permite la insólación trans foramen magno, permitiendo evaluar la porción V4 de las arterias vertebrales y la arteria Basilar.
- Ventana ultrasónica transorbital: Permite evaluar la arteria oftálmica y la arteria carótida interna en su segmento oftálmico.

Un incremento súbito en la velocidad hallada por ultrasonografía de la arteria cerebral media por encima a 120 cm/s se relaciona con vasoespasmio angiográfico (24).

Se ha propuesto que en vez de valores absolutos, medidas secuenciales, tasas de incremento de velocidad sanguínea (>50 cm/s/día de incremento, debe hacer pensar en vasoespasmio) y cambios relativos referenciados a una velocidad de flujo extracranial (Proporción de Lindegaard) pueden incrementar la especificidad del DTC (53).

Para diferenciar el incremento en la velocidad sérica por vasoespasmio del incremento en la velocidad por el estado hiperdinámico se usa el índice carotideo (descrito por Lindegaard) (24):

Índice carotideo = Vel. ACM / Vel. ACIC

Vel ACM: velocidad de flujo de la arteria cerebral media

Vel ACIC: velocidad de flujo de la arteria carótida interna cervical

Un cociente mayor de 3 predice vasoespasmio, y



si es mayor de 6 se correlaciona con severo vasoespasmo (42).

El incremento en la velocidad del flujo en la arteria cerebral media precede el inicio de los síntomas en varias horas; de manera similar, la restitución ultrasonográfica del flujo usualmente señala la remisión del vasoespasmo.

Aaslid fue el primero en usar el doppler en el diagnóstico de vasoespasmo (36), y conociendo que la angiografía tiene también sus inconvenientes:

- No hay standards en los puntos de medida
- Usa únicamente el diámetro arterial de A 1, M 1 y P 1
- Significante variabilidad interobservador en la medida de la estenosis.

A pesar de todo esto, se ha tratado de usar una medida más fisiológica (flujo) para la cuantificación y no la calificación (como lo hace la arteriografía) y este examen es la ultrasonografía.

La sensibilidad del doppler transcraneal para la detección de vasoespasmo varía del 68 al 94 por ciento, y la especificidad entre el 89 y el 100 por ciento. Esta variación depende del punto de corte de la velocidad considerada como indicadora de vasoespasmo; en la medida en que se disminuya el valor aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad; con valores más altos sucede lo inverso. (37).

Vora y colaboradores sugieren que únicamente los valores o muy bajos o muy altos de velocidad de arteria cerebral media (<120 cm/s o >200 cm/s) son predictores angiográficos en un 94 por ciento negativamente y en un 87 por ciento positivamente; las velocidades medias tienen un pobre valor predictivo (54).

El vasoespasmo puede registrarse primero en vasos proximales y distales en el 92 por ciento de los casos, y solo en vasos distales en el 7,5 por ciento (38), lo que hace que la ultrasonografía transcraneal sea útil en diagnosticar la mayoría de los vasoespasmos (pues la ventana que registra el doppler es el de los vasos basales); inclusive entre los vasos de la región basal hay diferencias en el doppler para diagnosticar el vasoespasmo, por ejemplo, el DTC tiene una excelente sensibilidad para detectar vasoespasmo en la arteria cerebral media (sensibilidad de 84% y especificidad del 89%) (53), pero en la arteria cerebral anterior puede ser tan bajo como del 13 por ciento, pero con una especificidad del 100 por ciento (39,40); incluso hay reportes en el que altas velocidades fueron halladas en la porción A 1 del lado opuesto del vasoespasmo (41), entonces, el DTC puede no ser tan útil en la detección de espasmos de la arteria cerebral anterior.

Sin embargo hay que tener en cuenta ciertas

consideraciones:

- Que cuando el vasoespasmo empeora, la velocidad del flujo puede disminuir y, por tanto, si solo se fija en el valor del flujo podría subestimarse el grado de vasoespasmo o hasta incluso hacer pensar en mejoría del estrechamiento vascular (42).
- La interpretación de los cambios deben ser interpretados reconociendo la pérdida de la autorregulación que puede suceder en las cortezas severamente isquémicas, y persistir con altas velocidades con la terapia de hipervolemia representando la proporcionalidad de flujo con presión en forma directa y no la relación normal en meseta.
- La hipertensión endocraneana puede incrementar la resistencia al flujo y disminuir la velocidad de flujo.
- Hay ciertas diferencias normales en el registro del flujo entre un lado y el otro, que depende de variaciones anatómicas en la ventana transcraneal y en el polígono de Willis (dicha variación puede ser de 25% entre lado y lado) (43).

b. Xenón 133

Es un método de medición de flujo sanguíneo cerebral a través de la inyección intraarterial en la carótida interna de Xenon 133 (un isótopo radioactivo) y el monitoreo extracraneal de su curva de aclaración usando colimadores (46), tomando en cuenta que el isótopo Xenon 133 pasa libremente las membranas cerebrales.

c. Xenón CT

Es una técnica en la que la escanografía se contrasta con xenón al 33% (47), fue usado por primera vez el xenón como agente de contraste en TAC en 1976 por Haughton y colaboradores.

El xenón es un gas estable radiodenso, y su concentración en el cerebro puede ser determinada directamente por escanografía, sin ser necesaria una medición arterio venosa. La concentración de este gas en el cerebro depende de:

- Concentración arterial del gas
- El flujo sanguíneo cerebral
- La duración de exposición al Xenón (porque el equilibrio del Xenón entre la sangre y el parenquima no es instantánea)
- Afinidad del cerebro por el Xenón (coeficiente de partición Kappa).

La mecánica del examen incluye la realización de dos tomografías de base, tomando de dos a ocho cortes; posteriormente se inhala xenón por 4,5 minutos y se realizan seis cortes escanográficos por nivel; la concentración de xenón es medida con un analizador de termo conductividad; la imagen que se obtiene tiene una escala de color que se asocia con un valor numérico de flujo que puede ser específico de



una región de interés (ROIs) (48).

El papel de xenón/TAC en vasoespasmio tiene que ver con el 20 por ciento de los pacientes en los que el valor de flujo sanguíneo cerebral cae bajo el nivel que causa isquemia y en el que la arteriografía solo diagnóstica la disminución del calibre del vaso sin definir severidad. El vasoespasmio sintomático sucede cuando el flujo disminuye por debajo de 20 ml O₂/100 g de tejido/minuto, y como el xenón/Tac permite la cuantificación del FSC, asegura una buena especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de vasoespasmio sintomático (19) así como de infarto (valores de FSC menor de 12 ml O₂/100 g/minuto) (50,51).

Hay información que sugiere que el aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media se relaciona con aumento del flujo sanguíneo cerebral medido por xenón/TAC en vasos que han perdido su potencial de autorregulación (53) d. SPECT

e. PET.

Estos dos últimos exámenes evalúan la tasa metabólica cerebral, valor que es proporcional al flujo sanguíneo cerebral, y pueden ser útiles herramientas para evaluar la condición de las neuronas isquémicas.

3. Invasivos:

a. Angiografía

Como se mencionó la angiografía es el examen de elección en el diagnóstico de vasoespasmio. En un análisis retrospectivo de diez años, la angiografía demostró ser segura después de cirugía de clipaje de aneurisma (53).

b. Micro diálisis cerebral

Se ha propuesto como un mecanismo para evaluar isquemia regional, cuantificando las concentraciones de glucosa, lactato, glutamato y glicerol. Se ha propuesto que la alteración de los niveles de glutamato pueden presentarse temprano y llevar a alteraciones del flujo sanguíneo cerebral que posteriormente se manifiesten como aumento de la velocidad de flujo cerebral y el inicio de síntomas (55).

TIEMPO IDEAL DE CIRUGÍA DESPUÉS DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA Y SU REPERCUSIÓN EN EL DESARROLLO DE VASOESPASMO

La cirugía temprana con mínima manipulación de los vasos sanguíneos usando clipaje ha sido el estándar de tratamiento quirúrgico con el objetivo de prevenir resangrado y poder iniciar un tratamiento médico agresivo en la potencial complicación de la hemorragia subaracnoidea: El vasoespasmio (56).

En el Estudio Cooperativo Internacional del Momento de Cirugía de Aneurisma, los resultados empeoraron cuando

la cirugía se llevaba a cabo entre los días 7 y 10; este periodo corresponde al periodo pico de vasoespasmio y a la máxima reducción de flujo cerebral.

En pacientes en los que se realiza oclusión endovascular completa, el riesgo de vasoespasmio también existe y corresponde entre el 2,5 y el 5 por ciento (57,58) y sus resultados son menos satisfactorios en pacientes con lesiones gigantes (59).

La incidencia de vasoespasmio sintomático después de tratamiento endovascular ha sido reportado ser aproximadamente de 23 por ciento y estadísticamente es comparable con el vasoespasmio obtenido con cirugía (53).

Gruber y colaboradores (61) reportaron una alta tasa de infarto entre los pacientes que recibieron tratamiento endovascular (38%) que entre los pacientes a quienes se les realizó un procedimiento quirúrgico (22%). Los dos grupos de tratamiento no eran homogéneos. Sin embargo, los pacientes en el grupo endovascular tenían un grado más pobre de presentación que los llevados a cirugía, pero en el ajuste de severidad la diferencia no fue tan significativa.

TRATAMIENTO

Hay varias opciones terapéuticas entre las cuales se incluyen:

1. Inhibición de la contracción de las células musculares lisas

Wilkins realizó un estudio de todas las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas acerca de agentes dilatadores vasculares y concluyó en la inutilidad de dichos fármacos en vasoespasmio (25).

Recientemente volvió el interés en este tipo de agentes: nicardipina intravenosa, que redujo el vasoespasmio arteriográfico, pero no mejoró el resultado a tres meses (26).

La papaverina intraarterial a altas dosis redujo tanto el vasoespasmio angiográfico como el sintomático en pacientes refractarios a otras conductas (27), pero es frecuente la recurrencia del vasoespasmio (ver tratamiento endovascular del vasoespasmio).

2. Antagonistas del canales de calcio:

- Nimodipina:

Una gran cantidad de estudios prospectivos fueron realizados con nimodipina en la pasada década (13, 14, 15): Las conclusiones de todos ellos son:

a. La nimodipina oral, en todos los estudios, consistentemente reduce el mal pronóstico inherente del vasoespasmio en todos los grados de pacientes de acuerdo con las escalas de Fisher.

b. Con excepción de una sola investigación, la incidencia de vasoespasmio sintomático no fue afectada con el tratamiento de nimodipina intravenosa.

c. El calibre de los vasos por angiografía no fue afectada con la terapia con nimodipina (1).



- d. La nimodipina no tiene efectos en el flujo sanguíneo cerebral (28).
- e. El efecto protector de la nimodipina es debido a la limitación en el influjo de calcio en las neuronas marginalmente isquémicas más que en la dilatación de los vasos de capacitancia (1).
- f. Pueden ayudar en el desarrollo de micro circulación colateral (52).

La nimodipina es un calcio antagonista dihidro piridínico que fue por primera vez estudiado por Allen y colaboradores en 1983 para vasoespasmo, y demostró una disminución en la incidencia de vasoespasmo.

Un metaanálisis realizado por Baker y Ogilvy (71), hizo una revisión de todos los estudios del uso profiláctico de nimodipino (1.202 pacientes), y confirmaron el efecto benéfico significativo en profilaxis (buenos resultados en el 72% de los pacientes, quienes recibieron nimodipina); estos son los dos radio de mejoría en las distintas variables:

Variable	Odds Ratio
Buen resultado	1.86
Reducción de los déficits neurológicos	0.46
Reducción en la mortalidad atribuible al vasoespasmo	0.5
Disminución en la tasa radiográfica de infartos	0.58

El uso de nimodipina intravenosa ha sido asociado con posible inducción de hipotensión sistémica, requiriendo dosis de ajuste para mantener una presión arterial media más alta de 90 mmHg (52).

En conclusión la administración oral de nimodipina 60 mg VO cada cuatro horas mantenido por tres semanas se tolera bien y se considera una: recomendación tipo A nivel de evidencia I II.

- **Nicardipina:**

En un estudio controlado con placebo se encontró que el tratamiento con nicardipina no era diferente en resultados comparado con placebo (buen resultado con Nicardipina 55% vs. 56% con placebo), pero en el grupo de nicardipina la hipotensión, el edema pulmonar y la falla renal fueron más frecuentes (Nivel de evidencia I II Recomendación B) (72).

- **AT877 (fusidil hidrocloreto):**

Un agente en investigación, significativamente reduce tanto el vasoespasmo sintomático como el angiográfico y mejora el resultado a tres meses a una dosis de 30 mg por dosis por tres dosis (82).

Se piensa actualmente que los mecanismos terapéuticos antagonistas del calcio están involucrados en las concentraciones y movilización del calcio intracelular, más que en el influjo de calcio del ambiente extracelular al intracelular.

3. Tratamiento endovascular del vasoespasmo

Ya sea el tratamiento con angioplastia mecánica o

química puede haber una mejoría de los síntomas neurológicos cuando la terapia médica falla (52), aumentando el flujo por encima de 20 ml/100 g de tejido por minuto.

Cerca del 70 por ciento de los pacientes mejoran con este tratamiento, especialmente si es instaurado temprano (en las primeras 6-12 horas de los síntomas) (74). Rossenwasser y colaboradores (75) sugirió que existe una ventana de dos horas para la restauración del flujo sanguíneo y mejorar el resultado del paciente.

3.1 Angioplastia transluminal

El efecto de dicha terapia (29, 30, 31) se resume en:

- a. Significativa mejoría sucede en los pacientes (60-80%) (1) a los pocos minutos de la dilatación
- b. El calibre angiográfico normal se alcanza en casi todos los pacientes, sin recurrencia del vasoespasmo.
- c. Hay evidencia de mejoría del flujo tanto con ultrasonografía transcraneal como con spect después del procedimiento trans craneal.
- d. Complicaciones atribuidas al balón de angioplastia incluyen: hematoma femoral, hematoma retroperitoneal, ruptura de vasos durante el procedimiento, llevando a la muerte del paciente (la mortalidad del procedimiento ha sido calculada en 2 a 5%) (76).

3.2 Angioplastia química:

- Infusión intrarterial de Papaverina

Aunque el vasoespasmo proximal es el más frecuente y ocurre en el 70 por ciento de los casos y es tratable con angioplastia mecánica, los vasos distales, que son inaccesibles al tratamiento mecánico, son tratados con angioplastia química.

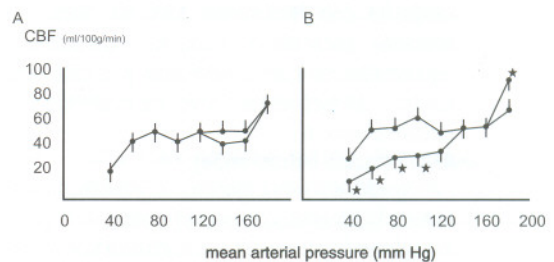
La infusión de Papaverina intraarterial a una rata de 300 mg/15-60 minutos dilata los vasos proximales, intermedios y distales (77), pero no siempre es efectiva en vasoespasmo distal o difuso con mejorías incluso de solo la mitad de los pacientes (78). Algunos autores han publicado que el efecto de la papaverina es solo transitorio no persistiendo más allá del día siguiente de la infusión (77); se ha comentado también que la papaverina no dilata los vasos más estrechos precisamente por la tan importante reducción del flujo de aquellos vasos que no permite el acceso del fármaco al ambiente intraluminal, incluso se dice que concentraciones menores de 5 x 10⁻⁵ mol puede incluso generar vasoconstricción, y se ha asociado a hipotensión y convulsiones, los cuales tiene relación con al bajo pH de la solución. (79). Hay reportes de midriasis, ceguera unilateral, arritmias y paro



- respiratorio.
- Infusión intrarterial de antagonistas del receptor de endotelina
Actualmente en experimentación (80).
4. Lisis del trombo sub aracnoideo
Como se dijo, el volumen de sangre en el espacio subaracnoideo hallado en escanografía es un fuerte predictor de vasoespasmo (19). Weir y colaboradores (32) propusieron que el uso de agentes fibrinolíticos (activador del plasminógeno tisular y urokinasa) pueden reducir el vasoespasmo. Por sus investigaciones en animales, en la actualidad se está desarrollando un estudio en humanos cuyos resultados preliminares demuestran que el uso del activador de plasminogeno tisular recombinante en el espacio subaracnoideo reduce el vasoespasmo angiográfico, pero no tiene efectos en el vasoespasmo clínico y además no mejoró el resultado a tres meses.
(Nivel de evidencia III IV, grado B) (81).
Las dosis usadas en los distintos estudios fueron de 10 mg (Findlay, Stolke) diluidos en el espacio subaracnoideo.
5. Antioxidantes y agente anti inflamatorios
Otras perspectivas terapéuticas incluyen quelantes de radicales libres de oxígeno como:
- Superoxido dismutasa
 - Derivados tropolone
 - Inhibidores de peroxidación lipídica (34)
 - Agentes quelantes de hierro
- a. **Nicaravono:**
Con una dosis de 4 g de nicaravono cada 6-8 horas, se redujo significativamente el vasoespasmo (34,5%) así como mejoró el resultado a un mes pero no a tres meses (82).
- b. **Ebselen:**
Es un componente seleno orgánico que inhibe la peroxidación lipídica a través de una acción similar a la glutación peroxidasa.
No afecta la incidencia de vasoespasmo sintomático, pero los pacientes que presentaron déficit isquémico tuvieron un mejor resultado que el grupo placebo (83).
- c. **Deferoxamina:**
Un catalizador en la generación de radicales libres y peroxidación de lípidos, presentó una consistente atenuación de la contracción vascular de los vasos cerebrales en 77 por ciento (35,84).
6. Inmunosupresores
- a. **Ciclosporina A**
Se ha administrado a una dosis de 7,5 mg/Kg, manteniendo unos niveles séricos de 50 a 400 ng/ml, con el objetivo de disminuir la respuesta celular del vasoespasmo.
Al realizar el análisis univariado se comprobó la ineffectividad en la prevención de vasoespasmo (84).

b. Metilprednisolona

- A altas dosis redujo el déficit isquémico asociado a vasoespasmo, pero aumentó el riesgo de infección e hiperglicemia (86, 33).
7. Inhibidores de Tromboxano A2 sintetasa
La administración intravenosa de inhibidor de tromboxano A2 sintetasa (OKY 1581-Cataclot) por 8 a 14 días disminuye la constricción de la arteria basilar, y demostró disminución en la mortalidad y en la aparición de vasoespasmo (87).
8. Inhibidores de serin proteasas
La activación de la vía clásica y alterna del complemento, al igual de las proteínas mediadoras de la inflamación es producido por el clivaje de las serine proteasas como son el C1r, C1s, factor B, Factor D, Factor XIIa, Factor Xa, trombina, Kalicreina, plasmita y tripsina.
La administración de inhibidores de serin proteasa ha sido usado para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada, en la pancreatitis aguda y en la prevención de la inflamación derivada de proteínas del plasma.
Se usó el Nafomostato de mesilato a tres diferentes dosis (80, 120, 160 mg) y se encontró una reducción del 55 al 13 por ciento en la ocurrencia de vasoespasmo y en la mortalidad del 36 al 9 por ciento (88).
9. Hipervolemia, Hipertensión, Hiperdinamia, Hemodilución (terapia Tetra H).
Se sabe que en presencia de vasoespasmo, la regulación del flujo sanguíneo cerebral se pierde en el área afectada por el vaso comprometido y el flujo sanguíneo se vuelve presión dependiente.
El incremento del flujo sanguíneo cerebral, en un área en la que la barrera hemato encefálica esté dañada, puede no solo simplemente aumentar la presión hidrostática para generar presión de perfusión tisular de oxígeno, sino también incrementar el edema cerebral y agravar el daño por reperusión.



Gráfica 1: Relación Flujo/Presión en un vaso normal y uno con alteración de la autorregulación (con punto negro curva normal y con asterisco curva patológica)

La hemodilución es un resultado directo de la expansión del plasma, y se ha demostrado en estudios experimentales que el transporte de oxígeno se mantiene constante en valores de hematocrito entre 0,3 y 0,4 (62).
La reducción del hematocrito afecta la viscosidad sérica, disminuyendo la resistencia periférica y



mejorando la reología de la microcirculación. También se ha comprobado que la hemodilución isovolémica incrementa el gasto cardíaco y consecuentemente aumenta el flujo sanguíneo cerebral (62).

A pesar de su amplio uso por casi de 20 años, hay muy pocos estudios aleatorizados, prospectivos y controlados dirigidos a demostrar que esta estrategia previene el inicio de vasoespasmos o mejora a los pacientes.

Evidencia indirecta demuestra que a pesar de terapia hiperhipervolémica, 34 por ciento de los pacientes desarrollan vasoespasmos sintomáticos y necesitan terapia hiperdinámica adyuvante (incremento del gasto cardíaco con dobutamina) para revertir los síntomas del vasoespasmos (62). Reportes publicados al respecto se resumen en:

El único estudio prospectivo aleatorizado de terapia triple H es un reporte preliminar de Rosenwasser y colaboradores (63) en 1983, quienes reportaron mejoría en el resultado con terapia de volumen en 15 pacientes comparado con un grupo de control que recibió drogas antihipertensivas y diuréticas.

Finn y colaboradores (64) estudiaron 32 pacientes con HSA quienes tenían manipulación hemodinámica con reemplazo de volumen o vasopresores, o ambos. En pacientes postoperatorios sin déficit neurológico, las metas de presión en cuña fueron entre 12 y 14 mmHg, con un índice cardíaco normal o alto, y con presión arterial normal. Encontraron que el 44 por ciento de los pacientes desarrollaron síntomas de déficit isquémico. Como no tenía grupo control este estudio, es difícil estimar los efectos benéficos de este protocolo en la prevención de síntomas neurológicos.

Solomon y colaboradores (65) en 1988 recomendaron terapia hipervolémica profiláctica antes y durante el clampeo del aneurisma para maximizar el flujo sanguíneo cerebral y evitar la hipoperfusión. El protocolo de estudio incluyó dosis de carga de Fenitoína, hiperventilación durante el intraoperatorio y el mantenimiento de los objetivos hemodinámicos por 10 días de: PVC 10 a 12 mmHg y de presión en cuña de 12 a 16 mmHg, con el mantenimiento de la presión arterial sistémica en al menos 10 mmHg por encima de la línea de base. Con esta terapéutica, el 73 por ciento de los pacientes recuperó su condición premórbida, No tuvo grupo de control.

Originato y colaboradores (66) midieron el flujo sanguíneo cerebral y los objetivos hemodinámicos eran: Presión en cuña de 12 a 16 mmHg o PVC entre 8-12 mmHg con una presión arterial sistólica entre 150 y 175 mmHg. El vasopresor usado para este objetivo fue dopamina y/o vasopresina subcutánea y los líquidos administrados fueron coloides del tipo de Albúmina al 5%; de los 43 pacientes 2 desarrollaron vasoespasmos que terminaron en infarto, 16 tuvieron

vasoespasmos angiográficos, 2 resangraron y murieron, 7 tuvieron hiponatremia, 1 tuvo edema de pulmón y 1 tuvo neumotorax. Este estudio tampoco tuvo grupo de control y usó varias medidas como dexametasona, difenil hidantoína, labetalol preoperatorio, cirugía temprana, remoción del coágulo intraoperatorio y movilización temprana.

Medlock y colaboradores (67) y Oda y colaboradores (68) tuvieron muy pocos pacientes para hacer las conclusiones que hacen de efectos benéficos de vasoespasmos.

En conclusión, con base en los estudios disponibles, NO hay evidencia sólida de que la hipervolemia sea una medida eficiente para prevenir vasoespasmos. Este tratamiento puede incluso ser contraindicado en el contexto de un paciente con reducción de la complacencia cerebral y disrupción de la autorregulación debido a isquemia cerebral (comprobada con test de Lundberg y Xenon/TC) (52) Complicaciones y limitaciones de la terapia tetra H: (69).

- Edema pulmonar (7-26%)
- Isquemia miocárdica
- Hiponatremia
- Lavado del gradiente renal medular
- Complicaciones inherentes a los catéteres
- Sangrados de otros aneurismas
- Infarto hemorrágico
- Edema cerebral

Según Levy y Rabb, la presión venosa central no siempre se correlaciona con la presión en cuña, más aún la presión venosa central puede no reflejar el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (62).

En cuanto al líquido infundido, tampoco hay consenso; se encuentra en la literatura: Albúmina al 5%, otros coloides, DAD 5%, y lactato de Ringer.

Con todo, las conclusiones del Stroke Council of the American Heart Association (70), a pesar de la ausencia de estudios de calidad, la evidencia de estas pequeñas series sugiere que esta conducta disminuye morbi mortalidad (Nivel de evidencia III IV) y se considera una recomendación grado C usando: cristaloides o coloides, induciendo hemodilución hasta 0,3 de hematocrito y manteniendo una presión arterial media de 10 a 20 mmHg más alta que con la presión que entró el paciente. La inducción de hipertensión más marcada solo se reserva para los pacientes con isquemia cerebral sintomática. Llama la atención lo que Yonas y colaboradores comentan en cuanto a que la dopamina puede disminuir más el flujo sanguíneo cerebral, a pesar del aumento de la presión arterial (46)

10. Perspectivas experimentales

a. Antagonistas de Endotelina

Las arterias cerebrales expresan dos tipos de receptores ET-1: ETa y ETb, independiente de la presencia de endotelio; la estimulación de ETa causa vasoconstricción y de ETb puede causar vasoconstricción o vasodilatación de vasos precontraídos (89). Se incluyen como



- antagonistas del receptor de endotelina:
- Actinomicina B:
 - Bosentan (Ro 47-0203) (antagonista de ETa y ETb).
- b. Inhibidor de la enzima convertidora de endotelina (de ET1 a ET1 activa) (90).
- c. Relajación dependiente del endotelio.
- Hay información preliminar en cuanto a la administración de donantes de óxido nítrico como el nitroprusiato de sodio administrado intratecalmente y con notoria mejoría del vasoespasmio (91). Esta ruta de administración evita la hipotensión que da la administración intravenosa, pero también se ha demostrado un aumento en la presión intracraneana por la no selectividad en la vasodilatación arterial y en la venosa.
 - Donantes de óxido nítrico que no requieren clivaje enzimático como el Proli NO o Glucantime NO, han sido aplicados en infusión intracarotídea en modelos primates, su principal efecto secundario fue la hipotensión, no demostraron habilidad en la prevención de vasoespasmio (67).
 - Inyección intracisternal de adenovirus como vector de sintasa de óxido nítrico endotelial no demostró efectividad en la prevención de vasoespasmio.
 - Activador del canal de potasio (Cromakalima) por vía IV tiene un potencial en la reducción del grado de espasmio arterial (52), a través de la hiperpolarización de la célula muscular lisa; sin embargo genera hipotensión a bajas dosis
 - Antagonista del factor de activación plaquetaria (E5880) disminuye la inmunorreactividad y la constricción de la arteria basilar (93).
- d. Sistemas de liberación intracisternal lentos.
- Liberadores de Papaverina (disminuyó el vasoespasmio del 55 al 22% en animales de experimentación) (94).
 - Liberadores de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, los cuales disminuyeron a la mitad el vasoespasmio en primates (95).

CONCLUSION

El diagnóstico de vasoespasmio tiene un patrón de oro diagnóstico actual que es la angiografía como modelo anatómico, pero la capacidad de este tipo de exámenes en detectar flujos sanguíneos cerebrales limitados es nula; por eso técnicas como la escanografía contrastada con xenón pueden ser una buena opción fisiológica diagnóstica.

El doppler transcranial es una buena herramienta en el seguimiento de los pacientes, pero sus valores deben ser analizados muy de cerca, tomando en cuenta que aparentes buenos valores pueden ser sólo manifestación

de vasoconstricción y no de aumento verdadero del volumen circulante.

Sin duda alguna el único elemento que le permitirá al clínico empezar un tratamiento adecuado en el momento ideal para el vasoespasmio, es pensar en la presencia de dicha complicación y adelantarse al cierre del calibre del vaso.

Terapias por tanto tiempo realizadas (casi por dogma), en realidad no son sino evidencia C Hiperdinamia, hipertensión, hipervolemia. Solo la hemodilución tiene algo más de sustento fisiológico (hasta 0,3) sin producir riesgo de reperfusión, ni de edema cerebral de rebote.

Solo la administración oral de Nimodipina es una recomendación tipo A, referente al pronóstico a tres meses y no es por su efecto en el vasoespasmio sino en la neuroprotección que ofrece en las neuronas en penumbra isquémica.

Parece una buena opción la administración de inhibidores de serín preteasas y la aplicación de fibrinolíticos en el espacio subaracnoideo (rTPA) (recomendación B).

A pesar de tantas investigaciones aún estamos lejos de comprender la verdadera fisiopatología del vasoespasmio, lo cual nos daría la llave terapéutica para el control de esta complicación con tan alta morbimortalidad

REFERENCIAS

1. Le Roux P, Winn R: Current management of cerebral aneurysm, Part I: Evaluation and perioperative care. *Neurosurgery clinics of North Am.* July 9:8 1998.
2. Mayberg et al: Guidelines for the management of aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 2315-2328, 1994
3. Le Roux P et al.: Syntomatic cerebral vasospasm following tumor resection. *Surg Neurol* 36: 25-31, 1991
4. Martin NA et al.: Posttraumatic cerebral arterial spasm: Transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. *J Neurosurg* 77: 575-583, 1992
5. Kassell NF et al.: Cerebral vasospasm following aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572, 1985
6. Mayberg MR.: Cerebral Vasospasm. Philadelphia, WB Saunders, 1990
7. Adams HPJ et al.: Predicting cerebral ischemia after aneurismal subarachnoid hemorrhage: Influences in clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology* 37: 1586-1591, 1987
8. Haley ECJ et al.: The International Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery. The North American Experience. *Stroke* 23: 205-214, 1992
9. Kassell NF et al.: The International Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery, Part II, Surgical Results. *J Neurosurg* 73: 37-47, 1990
10. Weir B: Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48: 173-178, 1978
11. Rousseau P et al.: Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysm. *Surg Neurol* 14: 459-465, 1980.
12. Weir B et al.: Daily trends in white blood cells count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. *Neurosurgery* 25: 161-167, 1989
13. Allen G et al.: Cerebral arterial spasm a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med* 308: 619-624, 1983
14. Petruk et al.: Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of multicenter double blind placebo controlled trial. *J Neurosurg* 68: 505-517, 1988
10. Pickard et al.: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm Nimodipine Trial. *BMJ*: 298: 636-642, 1989
11. Auer L: Acute operation and preventive Nimodipine in patients with ruptured cerebral aneurysm. *Neurosurgery* 15: 57-66, 1984
12. Ohman J et al.: Long term effects of Nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurismal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 74: 8-13, 1991
13. Takemae et al.: Computed tomography of ruptured intracranial aneurysm in acute stage relationship between vasospasm and high density on CT scan. *Brian Nerve* 30: 861-866, 1978
14. Fisher C et al.: Reation of Cerebral vasospasm to arachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980
15. Weir B et al.: Daily trends in white blood cells count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. *Neurosurgery* 25: 16-167, 1989
16. Wijdicks E, et al.: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 17: 137-143, 1985
17. Black PM et al.: Hidrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. *Neurosurgery* 18: 12-16, 1986
18. Winn et al.: The long term prognosis of late hemorrhage in cerebral aneurysm Part I. *Ann Neurol* 1: 358-365, 1977
19. Newell et al.: Angioplasty for the treatment of syntomatic vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 654-660, 1989
20. Wilkins RH: Attempted prevention or treatment of intracranial arterial



- vasospasm. A survey. *Neurosurgery* 6: 198-210, 1980
21. Haley ECJ et al. :A randomized trial of nicardipina in subarachnoid hemorrhage: Angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 78: 548-553, 1993
 22. Kassell NF et al.: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77: 848-852, 1992
 23. Neil- Dwyer G et al.: Early intervention with nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Eur Heart J* 8: 41-47, 1988
 24. Eskridge JM: Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin North Am* 1: 387-399, 1990
 25. Higashida RT et al.: Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. *J Neurosurg* 71: 648-653, 1989.
 26. Le Roux P et al.: Severe symptomatic vasospasm: The role of immediate postoperative angioplasty. *J Neurosurg* 50: 224-229, 1994.
 27. Findlay JM et al.: Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot chronic vasospasm in a primate model of SHA. *J Neurosurg* 69: 723-735, 1988
 28. Chyatte D et al.: Preliminary report : Effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 21: 157- 160, 1987
 29. Zuccarello M et al.: Effect of the 21 aminosteroid U 74006F on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 98- 104 , 1989
 30. Harada T et al.: Inhibition of delayed arterial narrowing by the iron chelating deferoxamine. *J Neurosurgery* 77: 763-767, 1992
 31. Aaslid et al.: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57: 769-774, 1982
 32. Sloan et al.: Detection of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. In Bibikian VL (eds): *Transcranial Doppler Ultrasonography*, ed 1 . St. Louis, Mosby Year Book, 1993, p105
 33. Newell DW (eds): *Transcranial Doppler*, ed 1. New York, Raven, 1992
 34. Lennihan L et al.: Transcranial Doppler detection of anterior cerebral artery vasospasm. *J neurology neurosurgery, Psychiatry* 56: 906-909, 1993
 35. Lindegaard KF et al.: Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 63: 890-898, 1985
 36. Grosset D et al.: Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *British J Neurosurg* 7: 29-298, 1993
 37. Taormina et al.: Use of transcranial Doppler sonography to evaluate patients with cerebrovascular disease: *Neurosurgery Clinics of North Am* 7: (4): 589-603, 1996
 38. Adams et al.: Normal variants and physiologic variables . In Newell D (eds): *Transcranial Doppler*, ed 1. New York, raven, 1992, pp 41-46.
 39. Aaslid R et al.: Cerebral hemodynamics. In: *Transcranial Doppler Sonography*. New York, Springer Verlag, 1986, pp 6-85
 40. Hennerici W et al.: Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial artery flow velocity. Part I: Examination of technique and normal values. *Surg Neurol* 27: 439-448, 1987
 41. Anderson RE, Cerebral blood flow Xenon 133: *Neurosurgery Clinics of North Am* 7: (4): 703-708, 1996
 42. Yonas H et al.: Xenon/computed tomography cerebral blood flow and its use in clinical management. *Neurosurgery Clinics of North Am* 7: (4): 605-616, 1996
 43. Kety SS et al.: The theory and applications of the exchange of inert gas in the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 3: 1-41, 1951
 44. Fukui MB et al.: Xe/CT cerebral blood flow evaluation of delayed symptomatic cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 13: 265-270, 1992
 45. Yonas H et al.: Stable xenon enhanced CT in the study of clinical and pathologic correlates of focal ischemia in baboons. *Stroke* 19: 228-238, 1998
 46. Yonas H et al.: Stable xenon enhanced CT measurement of cerebral blood flow in reversible focal ischemia in baboons. *J Neurosurgery* 73: 266-273, 1990.
 47. Treggiari Venzi M et al: Review of Medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A problem of Neurointensive care. *Neurosurgery*, 48: (2) 249-261, 2001.
 48. Adams HP Jr et al.: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart association. *Stroke* 25: 1901-1914, 1994.
 49. Vora YY et al : Role of the transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 44 : 1237-1248, 1999.
 50. Nilson OG et al.: Bedside detection of brain ischemia using intracerebra microdialysis: Subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery* 45: 1176-1185, 1999.
 51. Kassell Nf et al.: The international Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery: Part I Overall management results. *J Neurosurg* 73: 18-36, 1990
 52. Kuether et al.: Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysm treated with Guglielmi detachable coils: a single center experience. *Neurosurgery* 43: 1016-1025, 1998
 53. Raymond J et al.: Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 41: 1235-1246, 1997
 54. Malisch TW et al. : Intracranial aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil : Mid term clinical results in a consecutive series of 100 patients. *J Neurosurg* 87: 176-183, 1997.
 55. Murayama Y et al.: Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysm: Report on 69 cases. *J Neurosurg* 87 : 830-835, 1997
 56. Gruber A et al.: Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 42: 258-268, 1998.
 57. Levy ML et al.: Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurgery* 79: 494-499, 1993.
 58. Rosenwasser RH et al. : Control of hypertension and and prophylaxis against vasospasm in cases of subarachnoid hemorrhage : A preliminary report. *Neurosurgery* 12: 658-661, 1983
 59. Finn SS et al.: Observations on the perioperative management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery* 65: 48-62 , 1986
 60. Solomon RA, Fink ME, et al.: Early aneurysm surgery and prophylactic hypervolemic hypertensive therapy for the treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 23 : 699-704, 1988
 61. Origitano TC et al.: Sustained increased cerebral blood flow with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (triple H therapy) after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 27: 729-740, 1990
 62. Medlock MD et al.: Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 30: 12-16, 1992.
 63. Oda S, et al.: Early aneurysm surgery and dehydration therapy in patients with severe hemorrhage without ICH: *Act Neurochir (Wien)* 138: 1050-1056, 1996
 64. Solenski NJ et al.: Medical complications of aneurysm subarachnoid hemorrhage: A Report of the multicenter, Cooperative aneurysm study Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 23: 1007-1017, 1995
 65. Polin RS et al.: Efficacy of the transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 92: 284-290, 2000
 66. Barker FG II et al.: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis *J Neurosurg* 84: 405-414, 1996.
 67. Haley EC Jr. et al. : A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 80: 788-796, 1994.
 68. Shibuya M et al.: Effect of AT 877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : Results of prospectives placebo controlled double blind trial. *J Neurosurg* 76: 571-577, 1992.
 69. Newell DW et al.: Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71 : 654-660, 1989.
 70. Rossenwasser RH et al.: Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: Timing of endovascular options. *Neurosurgery* 44 : 975-980, 1999.
 71. Song Jk et al. : Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. *Neuroimaging Clin NAm* 7: 819-835, 1997
 72. Milburn Jm et al: Increases in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg* 88 : 38 42, 1998.
 73. Newell DW et al. : Endovascular therapy for aneurysmal vasospasm. *Crt Care Clin* 15 : 685-699, 1999
 74. Terda T et al.: The effect of endovascular therapy for cerebral arterial vasospasm, its limitations and pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)* 139-234, 1997.
 75. Foley PL et al.: Reversal of subarachnoid hemorrhage induced vasoconstriction with an endothelin receptor antagonist . *Neurosurgery* 34. 108-13, 1994.
 76. Sasaki T et al.: A phase II clinical trial of recombinant human tissue type plasminogen activator against cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 35 : 597-605, 1994.
 77. Asano et al.: Effects of a Hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Results of a multicenter, placebo controlled double blind trial. *J Neurosurg* 84: 792-803, 1996.
 78. Saito I et al. Neuroprotective effect of an antioxidant, ebelsen, in patients with delayed ischemia cerebral after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42: 269-278, 1998.
 79. Vollmer DGet al.: A study of the effectiveness of the iron chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *neurosurgery* 28. 27-32, 1991
 80. Manno EM et al.: The safety and efficacy of cyclosporine A in the prevention of vasospasm in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage : A pilot study. *Neurosurg* 40 . 289-293, 1997.
 81. Adams HP Jr et al.: Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke : A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart association. *Stroke* 25: 1901-1914, 1994.
 82. Tokiyoshi K et al.: Efficacy and Toxicity of tromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, *Surg Neurol* 36 : 112-118, 1991
 83. Yanamoto H et al.: Therapeutic trial of cerebral vasospasm with the serine protease inhibitor, FUT 175, administered in acute stage after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 30. 358-363, 1992.
 84. Nilsson T et al.: Presence of contractile endothelin A and dilatory endothelin B receptors in human cerebral arteries. *Neurosurgery* 40: 346-353, 1997.
 85. Kwan AL et al.: Prevention and reversal of cerebral vasospasm by an endothelin converting enzyme inhibitor, CGS 26303, in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 87: 281-286, 1997.
 86. Thomas JE et al.: Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Initial observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans. *Neurosurgery* 44: 48-58, 1999.
 87. Pluta RM et al. : Increased cerebral blood flow but no reversal or prevention of vasospasm in response to L arginine infusion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 92: 121-126, 2000.
 88. Hiraschima Y et al.: Prevention of cerebrovasospasm following subarachnoid hemorrhage in rabbits by th platelet activating factor antagonist, E5880. *J Neurosurgery* 84: 826 830, 1996.
 89. Shiokawa K et al.: Prophylactic effect of papaverine prolonged release pellets on cerebral vasospasm in dogs. *Neurosurgery* 42: 109-116, 1998.
 90. Inoue T et al.: Prevention of cerebral vasospasm by calcitonine gene related peptide slow release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39: 984-990, 1996