

REVISIÓN

Cuidados críticos de pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático: recomendaciones de la Conferencia de Consenso Multidisciplinaria de la *Neurocritical Care Society*

Michael N. Diringler • Thomas P. Bleck • J. Claude Hemphill III • David Menon • Lori Shutter • Paul Vespa • Nicolas Bruder • E. Sander Connolly Jr. • Giuseppe Citerio • Daryl Gress • Daniel Hänggi • Brian L. Hoh • Giuseppe Lanzino • Peter Le Roux • Alejandro Rabinstein • Erich Schmutzhard • Nino Stocchetti • Jose I. Suarez • Miriam Treggiari • Ming-Yuan Tseng • Mervyn D. I. Vergouwen • Stefan Wolf • Gregory Zipfel

Publicado en línea el 20 de julio de 2011
© Springer Science+Business Media, LLC
2011

Resumen. La hemorragia subaracnoidea (HSA) se define como un evento cerebrovascular agudo que puede tener no solo efectos destructivos sobre el sistema nervioso central, sino también efectos muy graves en muchos otros órganos. Los pacientes afectados ingresan habitualmente en una unidad de cuidados intensivos y son atendidos por un equipo multidisciplinario. La ausencia de datos de buena calidad ha dado pie a la descripción de muchos abordajes para su tratamiento y de pocas directrices que permitan seleccionar entre ellos los más adecuados. Entre estas últimas, se resaltan los factores de riesgo, la prevención general, la evolución natural y la prevención del resangrado pero no se comentan con detalle los aspectos complejos relacionados con los cuidados críticos que implica la asistencia de estos pacientes. Para atender esta necesidad, la *Neurocritical Care Society* organizó una Conferencia de Consenso Multidisciplinaria internacional sobre los cuidados críticos de la HSA en la que participaron expertos en cuidados críticos neurológicos, neurocirugía, neurología, neurorradiología intervencionista y neuroanestesiología procedentes de Europa y Norteamérica, que fueron seleccionados por sus publicaciones y su experiencia. Además, se seleccionó un jurado compuesto por cuatro neurointensivistas con experiencia, también en función de su experiencia en investigaciones clínicas y en el desarrollo de directrices prácticas. Las recomendaciones se definieron a partir de una revisión de la literatura utilizando el sistema GRADE, integrando en el debate las publicaciones existentes y la experiencia colectiva de los participantes bajo la revisión crítica de un jurado imparcial. Finalmente, las recomendaciones se definieron utilizando el sistema GRADE, resaltándose el principio de que debían basarse no solo en la calidad de los datos, sino también en sus pros y contras y en su aplicación práctica. Se puso un especial interés en incluir directrices y recomendaciones relativas a todos los aspectos encontrados en la terapia diaria de los pacientes con HSA, aunque no se dispusiera de datos de buena calidad.

Palabras clave Subarachnoid hemorrhage • Critical care • Aneurysm • Vasospasm • Anticonvulsants • Hyponatremia • Endovascular • Fever

Exención de responsabilidades. Esta declaración se difunde como un servicio formativo de la *Neurocritical Care Society* y se basa en la valoración de las publicaciones actuales y en el consenso de las opiniones de los asistentes y el jurado que participaron en esta conferencia y no pretende incluir todos los métodos asistenciales adecuados posibles para los pacientes con HSA. Tampoco se ha pretendido excluir métodos alternativos razonables. La *Neurocritical Care Society* reconoce que las decisiones asistenciales que se toman ante cada paciente son una prerrogativa del paciente y del médico que le atiende y que se basan en todas las circunstancias presentes. No debe inferirse de estas normas ninguna recomendación práctica formal.

Los nombres del organizador, los miembros del jurado y los participantes en la Conferencia de Consenso Multidisciplinaria internacional sobre cuidados críticos de pacientes con hemorragia subaracnoidea se incluyen en el anexo.

M. N. Diringer (correspondencia)
Neurology/Neurosurgery Intensive Care Unit,
Washington University, St. Louis, MO, USA e-
mail: diringerm@neuro.wustl.edu

T. P. Bleck
Rush Medical College, Chicago, IL, USA

J. Claude Hemphill III
University of California at San Francisco, San
Francisco,
CA, USA

D. Menon
University of Cambridge, Cambridge, UK

G. Citerio
San Gerardo Hospital, Monza, Italy

D. Gress
University of Virginia, Charlottesville, VA, USA
D. Hanggi
Heinrich-Heine University, Diisseldorf, Germany

B. L. Hoh
University of Florida, Gainesville, FL, USA

G. Lanzino • A. Rabinstein
Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

P. Le Roux
University of Pennsylvania, Philadelphia, PA,
USA

E. Schmutzhard
University Hospital Innsbruck, Innsbruck, Austria

N. Stocchetti
Fondazione IRCCS Ca Granda-Ospedale
Policlinico, Milan
University, Milan, Italy

L. Shutter
University of Cincinnati, Cincinnati,
OH, USA

P. Vespa
University of California at Los Angeles, Los
Angeles, CA, USA

N. Bruder
Universite de la Méditerranée,
Marseille, France

E. S. Connolly Jr.
Columbia University, New York, NY, USA

J. I. Suarez
Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

M. Treggiari
University of Washington, St. Louis, MO, USA
M.-Y. Tseng
Nottingham University Hospitals, Nottingham,
UK

M. D. I. Vergouwen
University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands

S. Wolf
Freie Universitat Berlin, Berlin, Germany

G. Zipfel
Washington University, St. Louis, MO, USA

Introducción

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un evento cerebrovascular agudo que puede tener efectos destructivos en el sistema nervioso central, además así como un efecto muy importante en muchos otros órganos. La evolución de esta enfermedad puede ser prolongada, dejando una lesión cerebral secundaria considerable debido a la isquemia cerebral diferida (ICD). Es frecuente que las manifestaciones sistémicas afecten a la función cardiovascular, pulmonar y renal y compliquen la terapia de la ICD.

Los pacientes con HSA son ingresados sistemáticamente en una unidad de cuidados intensivos debido a los efectos importantes de la hemorragia en sí y al riesgo de resangrado precoz e hidrocefalia, y son atendidos por un equipo multidisciplinario compuesto por neurocirujanos, (neuro) intensivistas, (neuro) anestesiólogos y neurorradiólogos intervencionistas. La estancia de los pacientes con HSA en la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) varía de pocos días a algunas semanas, y durante la misma se presentan a menudo muchas complicaciones médicas.

A pesar de que se han hecho grandes esfuerzos, solo se ha demostrado que una intervención (la administración de nimodipino) mejora la evolución en ensayos clínicos controlados y aleatorizados prospectivos [1]. Esta ausencia de datos definitivos de buena calidad ha dado lugar al desarrollo de un gran número de abordajes para el tratamiento, con pocas directrices que orienten la elección entre ellos.

Son relativamente pocas las directrices desarrolladas para el tratamiento de la HSA y en ellas se resalta la importancia de factores de riesgo, prevención general, evolución natural y prevención del resangrado, pero con pocos comentarios sobre los aspectos relacionados con los problemas que plantean los cuidados críticos necesarios para el tratamiento de estos pacientes. Para llevar a cabo una revisión exhaustiva de esos problemas, la *Neurocritical Care Society* organizó una Conferencia de Consenso Multidisciplinaria sobre los cuidados críticos de la HSA. Los temas se eligieron en función de su relevancia para los cuidados críticos de los pacientes con HSA de origen aneurismático. No se plantearon cuestiones relacionadas con los procedimientos utilizados para reparar los aneurismas.

Declaración de objetivos

El propósito de la conferencia de consenso fue desarrollar recomendaciones para los cuidados críticos de pacientes que han sufrido una HSA aguda. La compleja fisiopatología multiorgánica de la HSA presenta una gran cantidad de retos clínicos que exigen nuestra atención. En cada situación deben tomarse las decisiones dependiendo de sí, cuándo y cómo se debe intervenir. Idealmente, cada decisión debe tomarse a partir de datos de buena calidad, aunque, en realidad, solo en contadas ocasiones disponemos de ellos. Aún así, deben tomarse decisiones sobre el tratamiento. Las recomendaciones se desarrollaron a partir de la literatura, tras un debate profundo sobre la interpretación de los trabajos publicados, teniendo en cuenta la experiencia conjunta de los miembros del grupo y tras su revisión por un jurado imparcial.

Proceso

Los temas a tratar se identificaron a partir de los aspectos más importantes de la decisión clínica de los cuidados críticos de los pacientes con HSA. Se llamó a expertos de Europa y Norteamérica procedentes de campos como neurocirugía, cuidados críticos neurológicos, neurología, neurorradiología intervencionista y neuroanestesiología, elegidos por su experiencia en relación con cada uno de los temas. Además, se creó un jurado de cuatro

neurointensivistas con experiencia seleccionados por sus conocimientos en investigación clínica y en desarrollo de directrices prácticas.

Cada participante llevó a cabo una revisión crítica de la literatura; los resultados se resumieron en tablas y se elaboró un resumen general en el que se revisaron los datos y se proporcionaron recomendaciones terapéuticas específicas. Este material se preparó en forma de borrador antes de la conferencia y se distribuyó a todos los participantes.

Para evaluar la calidad de los datos y desarrollar las recomendaciones se utilizó el sistema GRADE [2]. La calidad de la evidencia se clasificó como:

- Buena: es muy improbable que nuevas investigaciones modifiquen nuestra confianza en el cálculo del efecto.
- Moderada: es probable que nuevas investigaciones tengan un efecto importante en nuestra confianza en el cálculo del efecto y lo pueden modificar.
- Mala: es muy probable que nuevas investigaciones tengan un efecto importante en nuestra confianza en el cálculo del efecto y es probable que lo modifiquen.
- Muy mala: cualquier cálculo del efecto es muy impreciso.

El sistema GRADE clasifica las recomendaciones como fuertes o débiles en función del equilibrio entre los beneficios, riesgos, carga y costes, y también en función de la calidad de la evidencia. Mantener esos componentes explícitamente separados es una de las características esenciales y claramente definitorias de este sistema de clasificación. Una de sus ventajas consiste en permitir establecer recomendaciones fuertes en caso de evidencias de mala calidad y, por tanto, es muy adecuado para nuestra situación. Las recomendaciones fueron fuertes o débiles y se basaron en:

- Las ventajas e inconvenientes, teniendo en cuenta el tamaño calculado del efecto para los criterios de valoración principales, los límites de confianza en torno a esos cálculos y el valor relativo que se conceda a cada criterio de valoración
- La calidad de la evidencia
- La aplicación de la evidencia en la práctica en un entorno específico, teniendo en cuenta factores importantes que, según cabría esperar, modificarían el tamaño de los efectos esperados

La conferencia se celebró el 22 y 23 de octubre de 2010 y en ella cada participante presentó un resumen de los datos y sus recomendaciones ante el jurado y los demás participantes. Después de las presentaciones se mantuvo un debate que se centró en perfeccionar las propuestas de recomendaciones terapéuticas. Los debates abarcaron aproximadamente la tercera parte del tiempo.

El jurado se reunió 2 días después de la conferencia y mantuvo con posterioridad otra reunión de 2 días, además de varias conversaciones telefónicas. Sus miembros revisaron los ensayos clave seleccionados, las recomendaciones presentadas por los revisores principales y el debate que tuvo lugar en la conferencia. Se prestó una gran atención a elaborar unas directrices y recomendaciones que abarcasen todos los aspectos encontrados en la terapia diaria de los pacientes con HSA, incluso en ausencia de datos de buena calidad.

Medidas médicas para la prevención del resangrado

Cuestiones planteadas

- ¿Alguna intervención médica reduce la incidencia de resangrado en pacientes que esperan la terapia definitiva de su ruptura aneurismática?

- ¿Las alteraciones de los abordajes en investigación reducen la incidencia de resangrado en pacientes que esperan la terapia definitiva de su ruptura aneurismática?
- ¿La reducción rigurosa de la presión arterial reduce la incidencia de resangrado en pacientes que esperan la terapia definitiva de su ruptura aneurismática?

Resumen de la literatura

El resangrado es frecuente después de una HSA de origen aneurismático. Su incidencia es máxima inmediatamente después de la hemorragia inicial (5-10% en las primeras 72 h) [3], es más alta en pacientes con HSA de bajo grado, aneurismas más grandes, hemorragias centinela y pacientes que se someten a una angiografía con catéter en las 3 h siguientes al ictus. La reparación inmediata del aneurisma roto mediante embolización con “coils” o ligadura con clip mediante microcirugía reduce mucho el riesgo de resangrado, siendo la exclusión microquirúrgica algo más eficaz [4]. No obstante, algunos pacientes están demasiado enfermos para someterse a la reparación inmediata, o requieren el traslado a un centro en el que se pueda realizar esa reparación. Los procedimientos de reparación presentan riesgos importantes y precisan equipos con experiencia para reducir los efectos secundarios graves que induce el propio procedimiento de reparación, lo que lo retrasa aún más y aumenta el riesgo de resangrado. Hemos valorado tres intervenciones que podrían modular este riesgo: terapia antifibrinolítica, angiografía con catéter frente a angiografía con TC y control de la presión arterial.

En nueve estudios de terapia antifibrinolítica efectuados antes de 2002, y en los que participaron 1.399 pacientes, no se demostraron efectos beneficiosos sobre los malos resultados o la muerte a pesar de una reducción muy significativa del resangrado, probablemente debido a la incidencia significativamente mayor de isquemia cerebral en los pacientes tratados [5]. También es digno de mención que en todos esos ensayos la terapia continuó durante semanas (en el período en el que el riesgo de vasoespasma era alto) y al menos en uno de ellos se inició 4 días después del ictus, cuando el riesgo de resangrado se había reducido considerablemente. Más recientemente, en un ensayo aleatorizado (en el que participaron 505 pacientes) [6] y en dos estudios de casos y controles (con 428 pacientes) [7, 8] se exploró si un ciclo corto precoz de terapia antifibrinolítica puede reducir el riesgo de resangrado mientras se organiza la reparación segura. En un tercer estudio también se observó la reducción del resangrado pero con una mayor incidencia de TVP [8]. Estos estudios sugieren la reducción uniforme de las tasas de resangrado desde ~11% al ~2,5%, aunque los ensayos no tenían la potencia adecuada para determinar el efecto de la terapia antifibrinolítica en la evolución global del paciente.

En varios informes de casos o series de casos se describe el resangrado de origen aneurismático cuando la angiografía con catéter se realiza en fases muy tempranas (antes de 3-6 h) después de la HSA de origen aneurismático. Es difícil calcular las tasas específicas de resangrado, ya que muchas de esas publicaciones son informes de casos aislados y el denominador de las series de casos (es decir, el número total de pacientes sometidos a una angiografía precoz) no está bien definido. A pesar de todo, se han citado tasas de hasta el 20%-38,5% [9-13]. No parece justificado llegar a la conclusión de que se trata de un riesgo específico atribuible a la ASD (angiografía con sustracción digital), por varios motivos. En primer lugar, los datos son mucho menores cuando se disponía de un denominador claro para evaluar la incidencia de resangrado (~5%) [11] y, en segundo lugar, no está claro si estos casos de resangrado en la ASD reflejan realmente un riesgo del procedimiento o si simplemente son una manifestación de las tasas de resangrado elevadas que se presentan, como es bien sabido, después de la ruptura inicial del aneurisma. En tercer lugar, no existen cifras comparativas directas satisfactorias de resangrado con y sin ASD o con ATC (angiografía con TC) en las primeras 6 h después de la HSA. En la única serie de casos que se informa de un riesgo dos veces mayor con la ASD se incluyó solo un número pequeño de pacientes [12]. Es muy interesante que los informes de extravasación

del contraste durante una ATC muy precoz [14, 15] se hayan interpretado hasta ahora como que el estudio permite obtener imágenes del proceso de resangrado precoz [13] y no como la causa del mismo.

No existen datos sistemáticos que aborden los niveles de presión arterial en pacientes con aneurismas no asegurados en relación con el riesgo de resangrado. En algunos ensayos de la terapia hipervolémico-hipertensiva en etapas iniciales se describió el resangrado de origen aneurismático o la transformación hemorrágica de las lesiones hipodensas con la elevación de la presión arterial sistólica hasta 160-200 mmHg, si bien en otras series más recientes no se describe el resangrado con presiones sistólicas de este rango y entre los participantes en el seminario el consenso era muy claro en relación con que una elevación pequeña de la presión arterial (presión arterial media < 110 mmHg; presión sistólica <160 mmHg) no se asociaba a resangrado.

Discusión

Para obtener nuevas evidencias definitivas sobre el beneficio de los fármacos antifibrinolíticos será necesario llevar a cabo un ensayo con pacientes identificados en etapas muy tempranas y con la administración muy precoz de ácido tranexámico o ácido aminocaproico, con un tamaño de muestra grande y con una potencia suficiente para detectar un efecto en el resultado funcional. Probablemente, la mejor población para este ensayo esté formada por pacientes con una situación neurológica buena y signos de hemorragia centinela, pérdida de consciencia en el momento del ictus y que sean portadores de aneurismas más grandes en la ATC inicial. Parece que existen pacientes suficientes en Estados Unidos para llevar a cabo tal ensayo, y subrayaríamos el hecho de que nuestras recomendaciones en este aspecto tendrían que ser revisadas cuando se dispusiera de los datos de este ensayo. Como nuestra recomendación para el tratamiento precoz con antifibrinolíticos se basa en una evidencia no tan definitiva, hemos redactado explícitamente varias recomendaciones a modo de advertencia que podrían suavizar tales efectos secundarios de la intervención.

No pensamos que los datos existentes sirviesen de base para atribuir el aumento de riesgo de resangrado a una ASD demasiado temprana. Para proceder a una evaluación formal de la angiografía con catéter respecto a la angiografía con TC en la fase hiperaguda y proporcionar recomendaciones definitivas sería necesario recopilar más datos epidemiológicos sobre la primera de ellas y realizar un ensayo de gran tamaño en el que se comparasen ambos procedimientos. El uso de la ATC está bien establecido, por lo que parece improbable que jamás llegue a materializarse un ECA de gran tamaño en el que se comparen la ASD y la ATC. Sin embargo, y pendientes de la recogida permanente de datos epidemiológicos, se consideró que elegir la ATC frente a la ASD para una angiografía muy temprana era una opción razonable cuando ambas opciones sean accesibles, la calidad técnica de la ATC sea buena y no se haya programado una intervención endovascular en el momento de la angiografía. Sin embargo, en el caso de HSA el objetivo primordial es detectar y asegurar el aneurisma responsable, y no tiene sentido retrasar la investigación (con ATC o con ASD) para reducir el riesgo teórico de resangrado.

Parece que no hay duda de que el resangrado en caso de una elevación pequeña de la presión arterial no es un problema clínico significativo y no hay mucho entusiasmo por estudiar mejor este asunto.

Recomendaciones

- Para prevenir el resangrado se deberá llevar a cabo la reparación temprana del aneurisma cuando sea posible y razonable (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).

- Se considerará administrar un ciclo temprano de corta duración de terapia antifibrinolítica antes de la reparación temprana del aneurisma (comienzo en el diagnóstico; continuar hasta el momento en que el aneurisma esté asegurado o a 72 h después del accidente cerebrovascular, el período más breve entre ambos) (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
- La terapia antifibrinolítica diferida (> 48 h después del accidente cerebrovascular) o prolongada (> 3 días) expone a los pacientes a los efectos secundarios de la terapia cuando el riesgo de resangrado ya se ha reducido mucho, y deberá evitarse (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- La terapia antifibrinolítica está relativamente contraindicada en pacientes con factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- En los pacientes que reciban terapia antifibrinolítica debe realizarse un despistaje minucioso de la trombosis venosa profunda (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- La terapia antifibrinolítica deberá suspenderse 2 h antes de la ablación endovascular programada de un aneurisma (evidencia de muy mala calidad, recomendación débil).
- Cuando se disponga de ATC y de ASD, y la ATC sea de buena calidad, se realizará preferentemente esta prueba si no se ha programado una intervención endovascular en el momento de la angiografía (evidencia de muy mala calidad, recomendación débil).
- Tratar la hipertensión extrema en pacientes con un aneurisma de ruptura reciente aún no asegurado. Las pequeñas elevaciones de la presión arterial (presión arterial media < 110 mmHg) no necesitan tratamiento. Las presiones arteriales basales medidas antes de la enfermedad se utilizarán para optimizar el objetivo. Se evitará la hipotensión (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).

Crisis convulsivas y uso profiláctico de anticonvulsivantes

Cuestiones planteadas

- ¿Cuáles son la incidencia y el efecto de las crisis convulsivas y no convulsivas después de la HSA?
- ¿La profilaxis con anticonvulsivantes influye en esta incidencia?

Resumen de la literatura

Es frecuente ver movimientos anómalos que pueden parecer crisis convulsivas al inicio de la HSA, pero normalmente se desconoce si representan una crisis convulsiva verdadera o si representan el efecto postural en el momento de la ruptura del aneurisma [16, 17]. Las crisis convulsivas clínicas son poco frecuentes después del inicio de la ruptura del aneurisma (se presentan en el 1%-7% de los pacientes), y cuando se presentan cuando el aneurisma no está asegurado son a menudo la manifestación de una rerruptura del aneurisma [4, 18]. Los factores de riesgo de desarrollo de crisis convulsivas en la HSA son la reparación quirúrgica del aneurisma en pacientes >65 años de edad, un coágulo subaracnoideo grueso y un posible hematoma o infarto intraparenquimatoso [16, 17]. Antes, era habitual administrar tratamiento profiláctico con anticonvulsivantes en pacientes con HSA sin crisis convulsivas, si bien no se han efectuado ensayos aleatorizados en los que se aborde específicamente este aspecto. Estudios recientes han indicado que el uso de anticonvulsivantes se asocia a una evolución peor a largo plazo después de la HSA, si bien la mayoría de los pacientes de esos estudios recibió tratamiento con fenitoína [19, 20]. Por tanto, el tratamiento anticonvulsivante profiláctico con fenitoína puede empeorar el resultado, aunque el efecto de otros anticonvulsivantes no está tan claro. Además, en pacientes sin antecedentes de crisis convulsiva parece que un ciclo corto (72 h) de profilaxis anticonvulsiva es tan eficaz como un ciclo más prolongado en la prevención de las crisis convulsivas [21]. En los pacientes comatosos (de grado desfavorable) con HSA, las crisis no convulsivas pueden detectarse en

el EEG continuo (EEGc) en el 10%-20% de los casos [22-24]. Aunque los pacientes con crisis no convulsivas tienen una evolución peor, no se ha estudiado el efecto del tratamiento satisfactorio de esas crisis no convulsivas. Además, tampoco se ha estudiado la influencia de la profilaxis con anticonvulsivantes en la aparición de crisis no convulsivas.

Discusión

Los participantes estuvieron de acuerdo en que las evidencias actuales plantean preocupaciones acerca de que los anticonvulsivantes, específicamente la fenitoína, puedan empeorar el resultado después de una HSA. Por tanto, se alcanzó el consenso de que no debería utilizarse la profilaxis sistemática con fenitoína después del evento. No obstante, se planteó cierta controversia sobre el uso de otros medicamentos anticonvulsivantes y sobre el potencial, desconocido, de que los anticonvulsivantes reduzcan el efecto de las crisis no convulsivas. Además, la posibilidad de que algunos subgrupos, como los ancianos sometidos a una craneotomía, puedan tener un riesgo mayor de crisis convulsivas hizo que el grupo valorase la posibilidad de administrar un ciclo corto (3-7 días) de profilaxis con anticonvulsivantes en determinadas situaciones, en especial si se utilizó un fármaco distinto de fenitoína. Asimismo, se alcanzó el acuerdo de que los pacientes que presentaban una crisis convulsiva clínica clara después del período de ruptura del aneurisma deberían ser tratados con anticonvulsivantes, pero que esos anticonvulsivantes deberían suspenderse después de 3-6 meses si las crisis convulsivas no recurrían. Sin embargo, no se alcanzó un acuerdo respecto a si el EEG debía obtenerse en ese momento y si, en ese caso, los pacientes sin crisis convulsiva y con un foco epileptógeno debían continuar recibiendo los anticonvulsivantes, pero sí hubo consenso sobre la posible infrutilización del EEGc en pacientes de grado desfavorable con HSA y que las crisis no convulsivas son frecuentes. No obstante, se planteó la duda de si esas crisis no convulsivas representaban marcadores de la gravedad de la enfermedad o si eran un objetivo de la terapia. Por tanto, había un cierto desacuerdo sobre la intensidad con que se debe plantear el tratamiento de las crisis no convulsivas. Se alcanzó un acuerdo general de que deberían utilizarse uno o quizás dos anticonvulsivantes para intentar tratar las crisis no convulsivas que se identifican en el EEGc, pero no en relación a un enfoque más intensivo, por ejemplo con infusiones de benzodiazepinas o barbitúricos si las medidas iniciales no tenían éxito.

Recomendaciones

- No se recomienda el uso sistemático de la profilaxis con anticonvulsivantes con fenitoína después de una HSA (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Se puede plantear el uso sistemático de otros anticonvulsivantes para la profilaxis (evidencia de muy mala calidad, recomendación débil).
- Si se utiliza la profilaxis con anticonvulsivantes, se recomienda administrar un ciclo corto (3-7 días) (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
- En pacientes que tienen una crisis convulsiva después de la presentación, se deberá plantear la administración de anticonvulsivantes durante un período definido según la práctica local (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
- Se valorará la monitorización continua con EEG en pacientes con HSA de grado desfavorable que no mejoren o que presenten deterioro neurológico de etiología indeterminada (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).

Complicaciones cardiopulmonares

Cuestiones planteadas

- ¿Qué tipo de monitorización debería utilizarse en los pacientes con HSA con inestabilidad cardiovascular?
- ¿Hay recomendaciones sobre el tratamiento de complicaciones cardiopulmonares en pacientes con HSA?

Resumen de la literatura

El miocardio sufre daños después de una HSA, que parecen estar relacionados con la estimulación simpática y con la descarga de catecolaminas. Se observa elevación de la concentración de troponina I en aproximadamente el 35% de los casos [25, 26], arritmias en el 35% [27] y anomalías de la movilidad parietal en la ecocardiografía en el 25% de los pacientes con HSA [28]. Las anomalías ecocardiográficas son más frecuentes en pacientes con concentraciones de troponina elevadas. Se ha llamado “miocardiopatía neurógena por estrés” y “miocardio alterado” el síndrome clínico que cursa con dolor torácico, disnea, hipoxemia y shock cardiogénico con edema de pulmón y marcadores cardíacos elevados y que se presenta en horas tras la HSA. Este síndrome cursa con un amplio espectro de intensidades y puede contribuir a la muerte súbita en el 12% de los pacientes. Las manifestaciones son habitualmente transitorias y desaparecen tras 1-3 días, cuando la función miocárdica vuelve a la normalidad. La terapia deberá centrarse en el tratamiento sintomático que equilibre las necesidades del corazón y los objetivos neurológicos [29].

En general, las anomalías cardíacas son más frecuentes en pacientes que desarrollan más tarde una ICD y tienen un peor desenlace [30]. Aunque se han propuesto varios mecanismos para explicar las anomalías cardíacas, los datos parecen ser más potentes en relación con un proceso inducido por catecolaminas [29]. La monitorización de la función cardíaca puede ser beneficiosa en caso de inestabilidad hemodinámica o disfunción miocárdica, pero no hay indicios de que mejore el desenlace. El tratamiento de las complicaciones cardíacas es heterogéneo y las intervenciones deberán reflejar la mejor práctica médica actual.

En más del 20% de los pacientes aparecen complicaciones pulmonares sintomáticas después de la HSA [31, 32], aunque se presentan signos de deterioro de la oxigenación hasta en el 80% de los casos [33]. Esas complicaciones se asocian a un grado clínico de HSA peor y a una mayor mortalidad [34-36]. Los pacientes pueden desarrollar edema de pulmón (cardíaco o neurógeno), lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda. El mecanismo de lesión pulmonar también puede estar relacionado con la hiperactividad simpática o con la insuficiencia cardíaca. El tratamiento de los problemas pulmonares sigue los principios generales, aunque prestando atención para evitar la hipovolemia.

Discusión

Todos los participantes estuvieron de acuerdo en que las complicaciones cardiopulmonares son frecuentes después de la HSA y tienen un efecto importante en la asistencia clínica. Con frecuencia complican el tratamiento al aumentar el riesgo de los procedimientos, y exacerban el aporte cerebral de oxígeno al reducir la presión de perfusión y la saturación arterial de oxígeno. Se acordó que la evaluación basal de la función cardíaca mediante ecocardiografía puede ser favorable, en especial si hay signos de disfunción miocárdica. Aunque los datos son escasos, el grupo de trabajo consideró que debería monitorizarse el gasto cardíaco (con métodos invasivos o no invasivos) en los pacientes con disfunción miocárdica o inestabilidad hemodinámica.

Los participantes expusieron la opinión de que el tratamiento de esas complicaciones puede variar en función de la situación clínica del paciente y en presencia de vasoespasmo. Había un acuerdo sólido acerca de que los problemas cardiopulmonares empeoran en caso de hipervolemia, por tanto, el objetivo de la terapia debería ser alcanzar la euvolemia. El grupo de trabajo también coincidió en recomendar que el tratamiento de los problemas cardiopulmonares debería reflejar la mejor práctica médica mientras se equilibran las necesidades de la condición neurológica subyacente.

Recomendaciones

Monitorización

- Se recomienda proceder a una valoración cardíaca en el momento inicial, con enzimas seriadas, electrocardiografía y ecocardiografía, especialmente en pacientes con signos de disfunción miocárdica (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- La monitorización del gasto cardíaco puede ser útil en pacientes con signos de inestabilidad hemodinámica o disfunción miocárdica (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).

Tratamiento

- En caso de edema de pulmón o signos de lesión pulmonar, el objetivo de la terapia debería incluir evitar la ingesta excesiva de líquidos y un uso prudente de diuréticos, buscando siempre la euvolemia (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Está indicado utilizar el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, con la salvedad de que la relación PPC/PAM (presión de perfusión cerebral/presión arterial media) deben mantenerse en los valores más adecuados para el estado neurológico (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Monitorización del volumen intravascular

Cuestiones planteadas

- ¿Qué papel tiene la monitorización del balance de líquidos y de la presión venosa central (PVC)?
- ¿Qué mediciones deben utilizarse para evaluar la volemia?
- ¿Tiene algún sentido utilizar la monitorización hemodinámica no invasiva?
- ¿Tiene algún sentido utilizar catéteres en la arteria pulmonar (CAP)?

Resumen de la literatura

Los pacientes con HSA desarrollan con frecuencia hipovolemia e hiponatremia. En estudios retrospectivos se ha identificado una relación entre la hipovolemia y el aumento de la incidencia de infartos cerebrales y peores desenlaces [37, 38], en particular cuando se restringe la administración de líquidos. Por este motivo, para el control diario es esencial evaluar el volumen intravascular de los pacientes después de la HSA. Por consiguiente, se necesitan directrices relacionadas con el mecanismo causante y el efecto de las alteraciones del balance de líquidos y los métodos utilizados para la monitorización del volumen. En la literatura se describen muchos factores que podrían contribuir a las variaciones del estado de volumen [39, 40].

El balance de líquidos no siempre refleja con precisión el volumen intravascular [41-44], de manera que se han utilizado métodos invasivos y no invasivos como alternativas posibles para monitorizar el volumen. Aunque todos ellos aportan información para dirigir el tratamiento del paciente, ninguno ha demostrado ser mejor que la mera vigilancia de los volúmenes [45-47]. De hecho, la PVC parece ser un indicador poco fiable del volumen intravascular [45, 46] y, aunque parece tener su lugar en pacientes con hemodinámica inestable, las complicaciones asociadas a su uso sistemático parecen ser más importantes que cualquier posible beneficio [48-50].

Discusión

En general, los participantes estuvieron de acuerdo en que debe monitorizarse el estado de volumen de los pacientes después de una HSA, aunque el dato no refleje con precisión el volumen intravascular ni existan datos que indiquen que una monitorización estricta tenga un efecto favorable en el desenlace.

El grupo de trabajo comentó los muchos métodos que se utilizan para monitorizar el volumen y sopesaron las evidencias sobre los riesgos potenciales frente a los beneficios de cada uno de ellos. En general, se tenía la idea de que es necesario integrar los signos físicos y los datos clínicos para evaluar el estado de volumen. Aunque no se dio preferencia a ningún método de monitorización, a menudo se aplica un abordaje jerárquico. La evaluación principal debe consistir en una monitorización estricta de aportes y gastos. Después, pueden utilizarse varios métodos invasivos y no invasivos para obtener información complementaria en función de la situación clínica, pero ninguna herramienta debe utilizarse aisladamente. Asimismo, el grupo de trabajo elaboró un acuerdo sólido contra el uso sistemático de CAP invasivos o de la dependencia de objetivos de PVC.

Recomendaciones

- La monitorización del estado de volumen puede ser beneficiosa (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- La vigilancia del balance de líquidos debe ser la base de la monitorización del volumen intravascular. Aunque se dispone de técnicas de monitorización tanto no invasivas como invasivas, no se puede recomendar una modalidad concreta que sea mejor que la evaluación clínica (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- Las vías venosas centrales no deben implantarse con el único objetivo de obtener mediciones de la PVC y no se recomienda controlar los líquidos basándose exclusivamente en la PVC (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- El uso de CAP tiene riesgos y no existen evidencias de su efecto favorable. No se recomienda utilizarlos sistemáticamente (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Control del volumen intravascular

Cuestiones planteadas

- ¿Debe utilizarse la hipervolemia profiláctica en el tratamiento de los pacientes con HSA?

Resumen de la literatura

Después de la HSA parece existir un defecto en la regulación del volumen intravascular que podría desembocar en una hipovolemia en un número importante de casos, y que se asocia a un peor desenlace [39, 51, 52]. En las primeras publicaciones se proponía que la hipervolemia profiláctica y el aumento de la presión arterial podrían elevar el flujo sanguíneo cerebral en estos pacientes [53]. Esas observaciones plantearon la posibilidad del posible beneficio de una estrategia terapéutica con la administración intensiva de líquidos dirigida a alcanzar la hipervolemia.

En dos ensayos prospectivos controlados y aleatorizados se investigó la utilización de la hipervolemia profiláctica terapéutica después de la reparación quirúrgica de un aneurisma roto [54, 55]. Para dirigir el tratamiento se utilizaron objetivos de presión venosa central o de presión de enclavamiento pulmonar. En ninguno de estos ensayos pudo demostrarse un beneficio en términos de FSC, vasoespasma definido en la EDTC o desenlace clínico, todo

lo contrario, en estos y otros ensayos [56, 57] se identificó una mayor incidencia de complicaciones, principalmente, edema de pulmón, asociado al tratamiento hipervolemante.

En un estudio observacional prospectivo con aumento hemodinámico profiláctico se apreció un aumento del FSC regional y de la presión cerebral de oxígeno [56], el efecto beneficioso se atribuyó en su totalidad a la hipertensión inducida en lugar de a la hipervolemia.

Aunque dirigidos principalmente a la corrección de la hiponatremia, varios ensayos aleatorizados de pequeño tamaño proporcionan información sobre el efecto de la fludrocortisona y la hidrocortisona en el estado de volumen y se especifica que estos fármacos parecen reducir el volumen de líquidos necesarios para mantener la euvolemia [58-62].

Discusión

Existió un amplio acuerdo entre los participantes de que debería evitarse la hipovolemia después de la HSA. Los datos de los ensayos prospectivos que comparan la hipervolemia profiláctica y la euvolemia se consideraron evidencias convincentes respecto a la ausencia de beneficio de la hipervolemia profiláctica. Asimismo, hubo un acuerdo general de que la hipervolemia profiláctica se asociaba a complicaciones cardiopulmonares importantes.

El debate derivó al uso potencial de mineralo- o glucocorticoides para prevenir el desarrollo de hipovolemia. En ensayos prospectivos controlados y aleatorizados con hidrocortisona y fludrocortisona para la prevención de la hiponatremia en la HSA se indica que esos fármacos pueden reducir la cantidad de líquido necesaria para mantener la euvolemia. Aunque se apoyó su utilización cuando la diuresis es excesiva, esta recomendación se atenuó por la duda planteada por el efecto en el control de la glucosa de la dosis alta de hidrocortisona que se utilizó en los ensayos.

Recomendaciones

- El control del volumen intravascular debe tener como objetivo la euvolemia, evitándose el tratamiento hipervolémico profiláctico. Por el contrario, hay evidencias del efecto nocivo producido por la administración intensiva de líquidos con el objetivo de alcanzar la hipervolemia (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- Los cristaloides isotónicos son el medio preferido para la reposición de volumen (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- En pacientes con balance de líquidos negativo persistente se puede plantear el uso de fludrocortisona o hidrocortisona (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).

Control de la glucosa

Cuestiones planteadas

- ¿Existe un intervalo óptimo de glucemia después de la HSA en el que se evite la lesión cerebral secundaria?
- ¿El mantenimiento de la glucemia en ese intervalo con infusiones de insulina mejora el desenlace respecto a un control más liberal?
- Para obtener un control óptimo, ¿aporta la concentración de glucosa cerebral en la microdiálisis una información mejor que la glucemia?

Resumen de la literatura

La hiperglucemia se identifica habitualmente en la evaluación inicial de los pacientes con HSA [63]. En muchos estudios retrospectivos observacionales se ha observado que la hiperglucemia en el momento del ingreso se asocia a un grado clínico y un desenlace peores [64-66]. No obstante, este efecto no fue significativo en algunos ensayos después de ajustar en función de la situación clínica y de la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. Aunque no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados y aleatorizados sobre un control estricto frente a un control más liberal de la glucosa en la HSA, en varios estudios observacionales se han descrito pacientes con HSA cuyo control clínico dependió de varios niveles de glucosa objetivo, incluidos algunos en los que se utilizaron infusiones de insulina [67-69]. El control liberal de la glucosa (>220 mg/dl) se asocia a un aumento del riesgo de infección si bien los pacientes del estudio principal que presentaron este resultado habían recibido dexametasona dentro de su asistencia clínica [68]. En un estudio se observó que la evolución mejoraba cuando se lograba mantener la glucosa dentro del intervalo objetivo de 80-140 mg/dl [70]. La hiperglucemia se ha asociado a la aparición de vasoespasmo [71]. En un estudio de pacientes con HSA tratados con infusiones de insulina para mantener un control estricto de la glucosa (80-110 mg/dl) se observó un aumento de episodios de hipoglucemia que se asoció a un vasoespasmo mayor y a un desenlace menos favorable a los 3 meses [72]. Asimismo, se ha publicado la aparición de crisis metabólicas y glucosa cerebral baja tras la microdiálisis cerebral en casos de HSA tratados con infusiones de insulina, incluso en ausencia de hipoglucemia sistémica [73, 74]. Los métodos actuales de valoración de la glucosa sérica (o cerebral) son intermitentes y no permiten obtener mediciones continuadas.

Discusión

Hubo un acuerdo general de que la hiperglucemia sistémica extrema es tanto un marcador de la gravedad de la HSA como un factor de riesgo de infección. Se plantearon dudas acerca de que un control intensivo de la glucemia utilizando infusiones de insulina pudiera dar lugar a concentraciones de glucosa cerebral inadecuadamente bajas y de que este efecto pasaría desapercibido en la mayoría de las situaciones porque la microdiálisis no es una herramienta de uso extendido para el control clínico. Asimismo, se plantearon dudas acerca de la aparición de concentraciones bajas de glucosa cerebral incluso en caso de concentraciones de glucemia normales o bajas y se reconoció que los episodios de hipoglucemia sistémica son más frecuentes al utilizar infusiones de insulina, en especial cuando se plantea un intervalo estricto de glucosa objetivo y se comentó que en el ensayo NICE-SUGAR se determinó que la evolución era peor en pacientes tratados con esta pauta (aunque no específicamente en la HSA) [75]. En consecuencia, el grupo consideró que la hiperglucemia era una situación frecuente y un motivo importante de preocupación, aunque se desconocía si había algún intervalo específico de glucemia objetivo que permitiera reducir la lesión cerebral secundaria tras la HSA, y que los métodos actuales de valoración intermitente de la glucemia eran, probablemente, insuficientes para lograr un control adecuado de la glucosa.

Recomendaciones

- La hipoglucemia (glucemia < 80 mg/dl) debe evitarse (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- La glucosa sérica debe mantenerse por debajo de 200 mg/dl (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Si se utiliza la microdiálisis, la glucosa sérica debe ajustarse para evitar una glucosa cerebral baja (evidencia de muy mala calidad, recomendación débil).

Control de la fiebre

Cuestiones planteadas

- ¿Debería utilizarse algún tipo de medida para suprimir la fiebre en los pacientes con HSA? ¿En qué período de su evolución?
- ¿Cuáles son los métodos existentes?
- ¿Cómo deberían tratarse los escalofríos?

Resumen de la literatura

Se ha descrito la aparición de fiebre en el 41%-72% de los pacientes que han sufrido una HSA, y con mayor frecuencia en pacientes que presentan un grado desfavorable [76-78], tienen más sangre en el espacio subaracnoideo y tienen sangre intraventricular. En modelos experimentales de isquemia cerebral, la temperatura más alta se asocia a infartos de mayor tamaño y a un peor desenlace, y en estudios retrospectivos de pacientes con HSA también se ha demostrado sistemáticamente que la fiebre se asocia de forma independiente a un peor desenlace [76, 79-81]. Los infartos son más frecuentes en pacientes febriles. La elevación de la temperatura parece formar parte de una reacción inflamatoria sistémica que, con frecuencia, no tiene un origen infeccioso. Los factores predictivos más importantes de fiebre son un grado Hunt-Hess peor y la presencia de hemorragia intraventricular (HIV) [82, 83]. Los episodios de fiebre se pueden asociar a valores de microdiálisis que indican la presencia de estrés metabólico que revierte al reducirse la temperatura [84].

Sin embargo, la supresión de la fiebre infecciosa no está exenta de riesgos. La fiebre es una respuesta adaptativa del huésped ante la infección. En varias situaciones clínicas diversas, el tratamiento de la fiebre prolonga la evolución de la enfermedad [85, 86], si bien no hay ensayos que aborden prospectivamente el efecto del control de la fiebre en la lesión neurológica, la infección o la evolución de los pacientes con HSA [87].

La eficacia de algunos métodos de tratamiento de la fiebre ha sido objeto de evaluación en varios estudios. Paracetamol e ibuprofeno no son muy eficaces, ya que normalizan la temperatura solo en una minoría de pacientes [88, 89]. Las infusiones continuas de AINE pueden ser más eficaces [90]. El uso de ventiladores, enfriamiento por evaporación, esponjas, bolsas de hielo o sábanas de enfriamiento es a menudo ineficaz.

También se han introducido dispositivos más modernos de superficie o intravasculares para el tratamiento de la fiebre [91]. Los dispositivos intravasculares fueron más eficaces en el control de la fiebre que las formas convencionales en ensayos prospectivos controlados y aleatorizados de pacientes con HSA [92]. Se ha demostrado un grado parecido de eficacia con los dispositivos de superficie [93]. En un estudio de pequeño tamaño, los métodos intravasculares mantuvieron una temperatura más estable cuando se compararon con las almohadillas de agua circulante recubiertas de gel [94].

Los métodos agresivos de control de la fiebre pueden provocar escalofríos. Las consecuencias metabólicas incluyen un incremento importante del gasto energético en reposo, producción de dióxido de carbono y consumo sistémico de oxígeno [95] y descenso de la presión tisular de oxígeno en el cerebro [84]. Para reducir los escalofríos se han utilizado varias medidas, como el contracalentamiento de los miembros o el uso de medicamentos como buspirona, magnesio, meperidina, propofol y otros sedantes. Se desconoce la eficacia absoluta y relativa de estas medidas.

Discusión

Existe un amplio acuerdo entre los participantes sobre que la supresión de la fiebre es una medida adecuada en los pacientes con HSA con riesgo de ICD o con ICD activa. Aunque solo es eficaz en una minoría de casos, todos estuvieron de acuerdo en que el primer paso para el control de la fiebre era la administración de antipiréticos. Se plantearon dudas sobre los efectos antiagregantes de ibuprofeno y otros AINE en pacientes que se habían sometido a craneotomías. En el debate que se mantuvo a continuación quedó patente que la mayoría de los presentes se encontraba cómoda administrando AINE para el control de la fiebre después de la craneotomía. Asimismo, se debatió sobre el uso de infusiones intravenosas de AINE como método posiblemente más eficaz que su administración en dosis intermitentes.

Muchos de los participantes describieron el uso sistemático de dispositivos de superficie e intravasculares para controlar la fiebre y todos estuvieron de acuerdo en que son más eficaces eliminando la fiebre y manteniendo la temperatura objetivo de una forma más constante. Se planteó un debate considerable sobre los escalofríos que se inducen con esta técnica y se plantearon dudas sobre la liberación de catecolaminas, el aumento del consumo de oxígeno y el estrés metabólico que causaban los escalofríos. En la mayor parte de los centros que utilizaban dispositivos de enfriamiento de forma sistemática se aplicaban a la vez medidas para reducir los escalofríos, comenzando con el contracalentamiento de la superficie. A menudo se necesitaban otras medidas farmacológicas, con diversos fármacos. Debido a su efecto pequeño sobre el nivel de consciencia, algunos asistentes preferían usar buspirona y magnesio mientras que otros usaban sistemáticamente meperidina.

El uso de dispositivos de superficie frente a los dispositivos intravasculares varió en cada centro. Si bien los segundos parecen mantener una temperatura más estable, no existen datos suficientes para comparar los dos abordajes en términos de escalofríos y complicaciones. No se encontraron diferencias importantes en su rendimiento, en los escalofríos y en otras complicaciones cuando se compararon los métodos en otra situación clínica, la aparición de coma después de la parada cardíaca [96]. En algunas publicaciones se describía la formación de trombosis asociada a los dispositivos intravasculares, pero otros usuarios frecuentes no detectaron dicha asociación.

Recomendaciones

- La temperatura debe monitorizarse con frecuencia. Siempre deben buscarse y tratarse las causas infecciosas de la misma (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- Durante el período de riesgo de ICD es deseable mantener el control de la fiebre. La intensidad de dicho control deberá reflejar el riesgo relativo de isquemia de cada paciente (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Aunque la eficacia de la mayoría de los fármacos antipiréticos (paracetamol o ibuprofeno) es baja, deben usarse como tratamiento de primera línea (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- El enfriamiento de la superficie y los dispositivos intravasculares son más eficaces y deben utilizarse cuando fracasan los antipiréticos y es muy deseable controlar la fiebre (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- El uso de estos dispositivos debe acompañarse de la vigilancia de lesiones cutáneas y trombosis venosas (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Se debe vigilar la aparición de escalofríos, y tratarlos si aparecen (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).

Profilaxis de la trombosis venosa profunda

Cuestiones planteadas

- ¿Debería aplicarse la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de una HSA de origen aneurismático?
- ¿Cuál es el mejor fármaco para ello?
- ¿Cuál es el momento óptimo?

Resumen de la literatura

La HSA induce un estado protrombótico que puede conducir al desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar. La incidencia de TVP en la HSA varía entre el 1,5% y el 18%, demostrándose una incidencia mayor cuando se usa el despistaje prospectivo mediante ecografía de la extremidad inferior en una cohorte de gran tamaño [97, 98]. Los pacientes con HSA de grado desfavorable parecen tener las tasas más altas de TVP. Los métodos convencionales de profilaxis de TVP en pacientes con HSA comprenden el uso de métodos mecánicos como los dispositivos de compresión secuencial (DCS) y de tratamientos médicos como heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes no heparinoides. En un metanálisis, los DCS, la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular mostraron una eficacia parecida en la prevención de la TVP [99], si bien se apreció una tendencia a tasas más altas de hemorragia intracerebral y hemorragia leve no cerebral con heparina de bajo peso molecular comparada con los DCS o con la heparina no fraccionada [99]. El momento en que se aplica la profilaxis de la TVP en relación con la oclusión del aneurisma es motivo de controversia, aunque lo habitual es suspender temporalmente los medicamentos profilácticos hasta que se ha pinzado o embolizado el aneurisma con “coils”.

El riesgo de hemorragia cerebral parece depender del fármaco utilizado. El riesgo más alto de hemorragia parece presentarse con la heparina de bajo peso molecular y el más bajo con los DCS [99]. No se ha estudiado la duración de la profilaxis de la TVP. En este momento, también se desconoce el período de máximo riesgo de desarrollo de TVP.

Discusión

El debate se centró en los riesgos relativos de complicaciones hemorrágicas asociadas a las heparinas en la indicación de aneurismas no protegidos. El consenso fue que los DCS deben comenzar a utilizarse inmediatamente tras el ingreso, pero que la anticoagulación debe aplazarse hasta que el aneurisma esté asegurado, por los riesgos de rerruptura. Algunos participantes consideraron que el riesgo de administrar una heparina de bajo peso molecular era demasiado elevado para recomendar su uso sistemático, mientras que otros la utilizaban sistemáticamente.

Recomendaciones

- En todos los pacientes con HSA deben aplicarse medidas de prevención de la trombosis venosa profunda (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- Los dispositivos de compresión secuencial deben utilizarse sistemáticamente en todos los pacientes (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- El uso de heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada para la profilaxis debe aplazarse en pacientes con aneurismas no protegidos y en los que esté prevista la cirugía (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte)
- El uso de heparina no fraccionada para la profilaxis podría comenzar 24 h después de realizarse la cirugía (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

- La heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular deberían aplazarse durante 24 h antes y después de efectuarse procedimientos intracraneales (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- La duración de la profilaxis de la TVP es incierta en estos momentos, pero puede basarse en la movilidad del paciente (evidencia de mala calidad, recomendación débil).

Estatinas

Cuestiones planteadas

El tratamiento con estatinas en el momento agudo, iniciado inmediatamente después de la HSA de origen aneurismático:

- ¿Reduce la incidencia o intensidad del vasoespasmio cerebral?
- ¿Reduce la aparición de ICD?
- ¿Reduce la mortalidad precoz (intrahospitalaria)?
- ¿Mejora el resultado funcional tardío?

Resumen de la literatura

Las estatinas tienen propiedades biológicas pleótopas, proporcionando una base plausible de su posible beneficio en el contexto del vasoespasmio y la ICD después de una HSA de origen aneurismático. Los datos clínicos que indican el efecto favorable derivan de seis ECA (dos de ellos publicados solo en forma de resúmenes en revistas sin comité de revisión) [100-105], cinco estudios de cohortes [106-109] y un estudio de casos y controles [110], incluyéndose en todos ellos un total acumulado de 1.851 pacientes. No obstante, solo 309 de ellos participaron en ECA (ninguno de los cuales incluyó a más de 100 pacientes). En un metanálisis reciente de datos procedentes de ECA [111], se proponía que las estatinas podrían reducir la ICD, pero se llamaba a la cautela porque los resultados del ensayo ofrecían al menos alguna heterogeneidad, ya que en dos de los cuatro ECA de mayor calidad no se demostraba el beneficio. Además, las definiciones de ICD no fueron homogéneas y los pacientes tratados sin estatinas en esta población agrupada tenían una tasa de ICD inusualmente alta (48% frente al 20%-30% en los trabajos publicados). Por último, el incremento de la potencia estadística que se consiguió al añadir ~1500 pacientes procedentes de estudios observacionales no puso de manifiesto un beneficio estadísticamente detectable en la reducción de la ICD. Cuando se limitó el análisis a cuatro ECA sometidos a la revisión de comités se demostró un beneficio marginal de las estatinas en la mortalidad, que se perdió cuando se incluyeron los dos ensayos no revisados por comités, y el uso de estatinas en los estudios observacionales se asoció a un incremento no significativo de la mortalidad. Los datos aportados sobre el vasoespasmio y el desenlace fueron variables entre los ensayos y no se observó un efecto sistemático de las estatinas en la mortalidad o en el resultado funcional. En otro metanálisis en el que se incluyeron solo cuatro ECA de buena calidad no se demostró ningún beneficio respecto al vasoespasmio detectado en la EDTC, la ICD, el resultado funcional y la mortalidad [112]. No hay datos relacionados directamente con el efecto de continuar o retirar la administración de la estatina en los pacientes que acuden con una HSA de origen aneurismático después de haber estado recibiendo esos fármacos. No obstante, los datos procedentes de pacientes con ictus isquémicos [113] o con isquemia miocárdica [114, 115] indican que la retirada brusca de la estatina puede empeorar el desenlace y son un motivo para fomentar la cautela.

Discusión

Algunos de los participantes pensaban que, dada la seguridad relativa de esos fármacos, ya se disponía de evidencias adecuadas para hacer una recomendación sobre el tratamiento con estatinas en esta indicación. No obstante, la mayoría de ellos no las utilizaba y el

consenso general fue que deberíamos esperar a la aparición de datos definitivos antes de recomendar al uso sistemático de estatinas, aunque podría considerarse que el inicio de la terapia con una estatina en el momento agudo es una opción viable. Se mencionó que recientemente se había reactivado un ensayo multicéntrico en curso sobre el uso de estatinas en la HSA de origen aneurismático (ensayo STASH; <http://www.stashtrial.com/home.html>) después de un paréntesis, con la esperanza de que, una vez completado, podría aportar datos más definitivos que apuntalasen las recomendaciones futuras. Los datos sobre morbilidad cardiovascular derivada de la retirada de un tratamiento prolongado con estatinas, aunque sea fuera de la indicación de la HSA, se consideraron relevantes. No obstante, la indicación de HSA proporcionó un contexto en el que el corazón sería más vulnerable y se consideró adecuado extrapolar la evidencia a partir de otras indicaciones distintas de esa dolencia, y se apoyó la continuación de la terapia con estatinas a largo plazo en los pacientes que ya recibían estos fármacos en el momento de la ruptura del aneurisma.

Recomendaciones

- Los pacientes que reciben estatinas antes de su presentación con HSA de origen aneurismático deberían continuar con esta medicación en la fase aguda (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Se puede plantear el tratamiento con estatinas en el momento agudo en pacientes que nunca han recibido estos fármacos, para reducir la ICD después de una HSA de origen aneurismático, pendiente de los resultados de los ensayos en curso (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).

Magnesio

Cuestiones planteadas

¿Debería administrarse magnesio de forma sistemática para la prevención del vasoespasmio cerebral y la ICD después de una HSA?

Resumen de la literatura

El magnesio es un antagonista no competitivo del calcio que presenta varios efectos vasculares, y posiblemente también neuroprotectores, importantes [116, 117]. Favorece la vasodilatación al bloquear el canal de calcio dependiente de voltaje, disminuye la liberación de glutamato y reduce la entrada de calcio en las células [118]. Además, el magnesio también puede atenuar el efecto de algunos vasoconstrictores potentes, como la endotelina 1, y bloquea la formación de especies reactivas de oxígeno.

Se han llevado a cabo seis ensayos de fase II utilizando varias dosis y diversos criterios de valoración, desde los criterios de valoración dicotómicos definidos siguiendo la escala de valoración de Glasgow (GOS), hasta la frecuencia de vasoespasmio sintomático o ICD y la aparición de acontecimientos adversos [119-124]. En el ensayo de mayor tamaño [125] se administraron 64 mmol/l/día durante 14 días y, si bien la intervención en sí no indujo diferencias en el criterio de valoración principal (riesgo de lesión hipodensa en la TC), sí se redujeron las ICD en un tercio. En la mayoría de estudios se observó que el magnesio es seguro, si bien en uno se identificó que la hipotensión era un problema [122].

En el único ensayo de fase III se incluyeron 327 pacientes en las 48 h siguientes al inicio de su HSA; el criterio de valoración principal fue la GOS extendida (GOSE) de 5-8 a los 6 meses [125]. Este resultado se alcanzó en el 64% de los pacientes del grupo de magnesio y en el 63% en el de placebo. No se detectaron efectos en los criterios de valoración

secundarios o en cualquiera de los subgrupos predefinidos y la incidencia de hipotensión fue parecida en ambos grupos.

Discusión

Se demostró un interés considerable en el posible papel del magnesio en el tratamiento de los pacientes con HSA. Su bajo coste y su seguridad relativa eran atractivos, si bien los resultados del único ensayo de fase III menguaron notablemente el interés por su uso sistemático. Hubo cierto debate sobre la penetración del magnesio en el SNC y sobre si las concentraciones en LCR podrían ser un objetivo más apropiado. La mayoría de los participantes pensaba que sería apropiado no utilizar sistemáticamente magnesio hasta que se dispusiera de los resultados de un segundo ensayo de fase III (MASH-II).

Recomendaciones

1. No se recomienda inducir hipermagnesemia, pendiente de las conclusiones de ensayos aleatorizados actuales (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
2. Debe evitarse la hipomagnesemia (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Definiciones: deterioro neurológico diferido, isquemia cerebral diferida y vasoespasmio

Cuestiones planteadas

- ¿Cuál es la etiología del deterioro neurológico diferido (DND)?
- ¿Qué es el vasoespasmio?
- ¿Qué es la ICD?
- ¿Qué criterio de valoración debe usarse en los ensayos de investigación clínica en HSA?

Resumen de la literatura

El deterioro neurológico diferido (DND) es frecuente después de una HSA. Para los fines de este documento, el DND comprende el deterioro neurológico clínicamente detectable en un paciente con HSA después de la estabilización inicial, pero excluye otras HSA debidas a una hemorragia nueva derivada de la ruptura del aneurisma. Algunas de las causas habituales de DND son ICD, hidrocefalia, edema cerebral, fiebre, crisis convulsivas y anomalías electrolíticas. Aunque con frecuencia resulta difícil determinar cuál de esos mecanismos es el más importante en un paciente y un momento dados, la carga de esos acontecimientos potencialmente adversos puede tener un efecto importante en la mortalidad y en la evolución a largo plazo.

Aunque el vasoespasmio y la ICD son las causas de DND que se comentan con mayor frecuencia, las definiciones que se utilizan para describir esos procesos interconectados, pero diferentes, son muchas y no están estandarizadas. Esta incoherencia hace difícil comparar los resultados entre ensayos de tratamientos o intervenciones, e interfiere con el desarrollo de directrices basadas en la evidencia. Uno de los factores contribuyentes principales a este problema es la tendencia inapropiada a combinar los datos radiográficos del estrechamiento vascular y los datos clínicos en una única definición.

El vasoespasmio es un término que se refiere al estrechamiento arterial después de una HSA, demostrado mediante imágenes radiográficas o ecográficas [126]. Este estrechamiento puede dar lugar a un descenso del flujo sanguíneo cerebral y del aporte de oxígeno, lo que puede producir a su vez isquemia o infarto cerebral. ICD es un término que se refiere a cualquier deterioro neurológico (p. ej., hemiparesia, afasia o alteración de la

consciencia) supuestamente relacionado con la isquemia que persiste durante más de una hora y no puede explicarse mediante otras anomalías fisiológicas apreciadas en los estudios radiográficos, electrofisiológicos o de laboratorio habituales [126]. Además, puede producirse una ICD pero el deterioro neurológico no se reconoce por la situación clínica tan mala de los pacientes o por la administración de sedantes. En ambos casos, puede producirse un infarto cerebral. Por tanto, aunque tanto el vasoespasmo como la ICD se han asociado al deterioro clínico y peores desenlaces, ambos pueden ser asintomáticos. Por desgracia, a menudo se utilizan como marcadores sustitutos uno de la otra, y viceversa, aunque pueden presentarse de manera independiente.

En estudios recientes se ha demostrado que la presencia de un infarto cerebral en el estudio neurorradiológico presentaba la asociación máxima con los resultados funcionales [127-129]. Recientemente, un grupo de investigación multidisciplinario recomendó que en los ensayos clínicos en HSA solo debieran utilizarse el infarto cerebral y el resultado funcional como criterios de valoración principales. El deterioro clínico debido a ICD y el vasoespasmo en la angiografía o la EDTC solo deberían ser criterios de valoración secundarios. Además, el término vasoespasmo solo debe usarse como factor descriptivo en los estudios radiográficos [126].

Discusión

Los participantes en el grupo de trabajo manifestaron un acuerdo general acerca de evitar incoherencias en el uso de los términos vasoespasmo e ICD, y de que es necesario estandarizar las definiciones. Se acordó que “vasoespasmo” es principalmente un factor descriptivo de los resultados obtenidos en los estudios diagnósticos y que “deterioro clínico debido a ICD” debería usarse para describir un resultado clínico. El grupo de trabajo también estuvo de acuerdo en que ninguno de ambos términos debería usarse como criterio de valoración principal en la investigación clínica.

Recomendaciones

En los ensayos clínicos sobre HSA se deberían utilizar únicamente los signos radiográficos de infarto cerebral y el resultado funcional como criterios de valoración principales (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Monitorización de la ICD y factores desencadenantes de una intervención

Cuestiones planteadas

- ¿Hay medicamentos que deberían utilizarse sistemáticamente para prevenir la ICD?
- ¿Cómo debería monitorizarse a los pacientes para detectar las causas reversibles de deterioro neurológico?
- ¿En qué situaciones debería monitorizarse a los pacientes?
- ¿Qué factor pondría en marcha la monitorización o daría lugar a una intervención clínica?

Resumen de la literatura

Monitorización

El propósito de la monitorización de los pacientes con HSA es detectar las causas tratables y reversibles del deterioro neurológico. Las causas del deterioro neurológico son numerosas e incluyen la ICD, hipoxia, trastornos electrolíticos, infección, fiebre, hidrocefalia y crisis convulsivas y no convulsivas. Las exploraciones neurológicas frecuentes y la disponibilidad de estudios neuroimagenológicos urgentes (normalmente, con TC) y del EEG son los estándares de la asistencia de los pacientes con HSA. En muchos ensayos clínicos

aleatorizados se ha demostrado que la administración de nimodipino mejora la evolución después de una HSA de origen aneurismático, presumiblemente al limitar la ICD, y se considera una parte habitual de la terapia de una HSA de origen aneurismático [1,130,131]. E incluso en este caso, la ICD es frecuente después de la HSA y es la causa principal de morbilidad secundaria, una vez asegurado el aneurisma roto. Como las intervenciones que pretenden mejorar la perfusión cerebral, como la hipertensión sistémica inducida o la angioplastia endovascular, podrían rescatar las regiones isquémicas pero aún no infartadas en el cerebro, la detección precoz del deterioro de la perfusión cerebral es el objetivo de la monitorización de la ICD después de una HSA. El período de riesgo más alto de ICD tiene lugar entre 3 y 14 días después de la HSA. Los pacientes de riesgo más alto son los que tienen una HSA más extensa y un grado clínico peor. Las estrategias y herramientas de monitorización de la ICD en la HSA se dividen en tres categorías básicas: clínicas, radiográficas y fisiológicas.

La monitorización clínica de la ICD consiste en realizar valoraciones neurológicas repetidas para identificar nuevos defectos neurológicos que son atribuibles a la isquemia o infarto, si bien no todos los episodios isquémicos se pueden detectar en la exploración física. En dos estudios se observó que la TC identificaba un infarto asintomático en el 10%-20% de los casos, aunque en los pacientes en coma es más frecuente que los infartos pasen clínicamente desapercibidos [132, 133]. En un ensayo con RM se detectaron infartos que no habían reconocidos en la clínica en el 23% de los pacientes [134]. En general, se piensa que la exploración física es adecuada para detectar la isquemia reversible en pacientes de grados favorables, no tanto en los pacientes de grado desfavorable con embotamiento o comatosos.

Las modalidades de monitorización radiográfica consisten en la angiografía con sustracción digital (ASD) convencional, TC (con ATC y PTC) y RM. La ASD se considera la prueba patrón para la detección del estrechamiento arterial y, por tanto, se utiliza habitualmente para definir el vasoespasma. No obstante, esta técnica no permite evaluar si la perfusión es adecuada para cubrir las demandas metabólicas tisulares. La ATC ha sido evaluada en varios estudios y se ha demostrado su correlación importante con la ASD para detectar estrechamientos arteriales grandes [135, 136]. La ATC tiene una especificidad del 87%-95% para el vasoespasma en la angiografía (en comparación con la ASD) pero tiende a sobrestimar el grado de estenosis. Además, tiene una especificidad alta y un valor predictivo negativo del 95%-99%, lo que indica que podría usarse como herramienta de despistaje para limitar el uso de la ASD. El estudio imagenológico de perfusión con TC (PTC) proporciona algunas mediciones de la perfusión tisular que pueden mejorar el valor predictivo de la TC multimodal (sin contraste + ATC + PTC) para la monitorización de la ICD. El hallazgo en la PTC de un tiempo medio de tránsito diferido (TMT) > 6,4 s junto al estrechamiento arterial en la ATC fue más preciso para predecir la necesidad de la intervención endovascular por vasoespasma [137, 138]. No obstante, todos los estudios publicados sobre PTC fueron de pequeño tamaño (menos de 100 pacientes) y, en estos momentos, la PTC no permite evaluar bien la fosa posterior. Actualmente, el número de publicaciones sobre la perfusión con RM es demasiado pequeño para considerar que este método sea una herramienta razonable para monitorizar la ICD.

Las modalidades de monitorización fisiológica son la ecografía con Doppler transcraneal (EDTC), la electroencefalografía (EEG), monitorización del oxígeno tisular cerebral, microdiálisis cerebral, monitorización de la difusión térmica del flujo sanguíneo cerebral (TD-FSC) y espectroscopia en el infrarrojo cercano. La EDTC salva la distancia existente entre los métodos fisiológicos y radiológicos, se ha estudiado con mayor frecuencia en comparación con la ASD, y se ha usado desde hace mucho tiempo para monitorizar pacientes con HSA, aunque la sensibilidad y la especificidad de la EDTC en los ensayos de precisión diagnóstica para la detección del vasoespasma y la ICD son muy variables [139, 140]. En conjunto, se considera que su especificidad es suficientemente elevada, pero su

sensibilidad solo es moderada en comparación con la ASD. Habitualmente, se consideran valores umbral las velocidades del flujo menores de 120 cm/s (ausencia) o >200 cm/s (presencia), un índice MCA/ICA > 6 (presencia) o velocidades que aumentan con rapidez durante varios días (riesgo alto) [140, 141]. En muchos estudios observacionales se ha descrito la monitorización del oxígeno tisular cerebral (PbtO₂) y la microdiálisis cerebral (MDC) para pacientes con HSA [142-146]. Esos parámetros fisiológicos están midiendo directamente el aporte de oxígeno y el metabolismo de los tejidos y, por tanto, aporta información complementaria a la obtenida con los estudios radiográficos más que indicar una correlación directa. En un ensayo se determinó que el deterioro de la autorregulación de la PbtO₂ predecía el infarto diferido [147]. No obstante, no hay estudios que hayan explorado la efectividad de las intervenciones basadas en esas herramientas de monitorización para la prevención o inversión de la ICD. Asimismo, los datos aportados por el EEG, con descenso de la variabilidad alfa, indican la ICD. En un estudio de pequeño tamaño se observó que el EEG intracortical era mejor que el EEG de superficie para detectar la ICD [148]. Igual que sucede con la monitorización de la PbtO₂ y la MDC, tampoco hay ensayos de intervención en los que se haya explorado la terapia de la ICD dirigida mediante EEG. Aunque se han descrito las técnicas de monitorización con TD-FSC y NIRS, esas publicaciones incluyen a un número pequeño de pacientes y solo sirven para indicar la viabilidad de esas técnicas.

Factores desencadenantes de una intervención

En esta sección se pretende identificar los umbrales cuantitativos que deberían poner en marcha pruebas adicionales de confirmación o modificaciones de la terapia. En la mayoría de los casos, es la sospecha clínica la que inicia ambas acciones paralelamente, si bien las formas de tratamiento más invasivas (como el tratamiento endovascular) incluyen, por definición la confirmación mediante una angiografía antes de administrar el tratamiento. La literatura en este campo es escasa y no es fácil acceder a los datos originales, si bien aportamos algunas recomendaciones basadas en la mejor información disponible y el consenso entre el grupo de trabajo y el jurado, agrupados en los siguientes apartados.

Factores desencadenantes de una prueba de confirmación del vasoespasm o la ICD en pacientes con HSA de riesgo bajo y grado favorable. La herramienta principal de monitorización en esta indicación es la repetición de la evaluación clínica, complementada con la monitorización mediante una EDTC periódicamente (p. ej., diariamente). El desarrollo de un defecto focal nuevo, una modificación del nivel de consciencia que no pueda atribuirse claramente a otra causa o el aumento de las velocidades en la EDTC o del índice de Lindegaard deberán poner en marcha pruebas adicionales para detectar o monitorizar la evolución del estrechamiento arterial (ATC o ASD) y demostrar la presencia de defectos de perfusión en la PTC que sean consecuencia del mismo. Cuando no se tenga un acceso directo al estudio seleccionado (en 1-2 h) sería prudente, dependiendo de la situación clínica, iniciar el tratamiento médico de la ICD en espera del estudio radiológico.

Factores desencadenantes de la repetición de ATC/PTC/ASD en pacientes con riesgo alto de vasoespasm o con ICD y grado favorable. Los pacientes que presentan un grado de Fisher alto o un estrechamiento arterial demostrado en la ASD/ATC en el momento de la presentación inicial se pueden beneficiar de la monitorización con esas técnicas en ausencia de consecuencias clínicas detectables. En tales casos, el desarrollo de defectos o variaciones nuevos en el estado sensorial será a menudo un factor directamente desencadenante de intervenciones terapéuticas (p. ej., elevación de la presión arterial, transfusión de eritrocitos o intervenciones endovasculares). Sin embargo, es posible que haya que repetir la ATC + PTC en esta situación cuando:

- Exista una incertidumbre clínica importante respecto a que la variación de la situación clínica se deba realmente a una ICD
- Se esté planteando una intervención endovascular

- Los riesgos de la terapia son particularmente altos (p. ej., elevación de la presión arterial en un paciente con una cardiopatía isquémica importante).

Las dudas sobre la carga de la radiación y los problemas renales limitan el número de veces que se puede realizar una ATC/PTC para el despistaje del vasoespasmo o la ICD. No obstante, la relación riesgo/beneficio es más favorable en el contexto de un vasoespasmo o ICD establecidos durante la monitorización.

Factores desencadenantes de la detección/confirmación del vasoespasmo en pacientes sedados o con un grado desfavorable. En esta indicación, la exploración física puede ser menos útil como herramienta de monitorización pero, aún así, debe realizarse periódicamente porque las variaciones respecto al momento inicial constituyen una indicación de un nuevo estudio o tratamiento. No obstante, en tales casos la sospecha clínica de vasoespasmo o ICD será consecuencia de variaciones en los parámetros de la EDTC, del EEG, de la monitorización cerebral invasiva (PbtO₂ o microdiálisis) o por la detección del vasoespasmo o los defectos de perfusión detectados en las pruebas rutinarias de despistaje mediante ATC/PTC o ASD. Cuando la sospecha clínica de ICD se base en una herramienta no radiológica, es prudente confirmar el diagnóstico mediante ATC + PTC o ASD. Cuando el despistaje mediante ATC o ASD ya haya establecido la presencia de vasoespasmo y el cuadro clínico sea compatible, es razonable iniciar el tratamiento sin realizar más estudios. En los pacientes con grado desfavorable en los que el defecto de perfusión se haya demostrado mediante el despistaje con PTC, es razonable iniciar la terapia de la ICD, a menos que el defecto coincida con un infarto establecido.

Umbrales de suspensión de la terapia de la ICD. En los pacientes de grado favorable, la mejor base de las decisiones terapéuticas es la evaluación clínica combinada con la reducción paulatina y cauta de la terapia. Es importante saber que las consecuencias de una reducción de la presión arterial media pueden retrasarse varias horas. Este abordaje también tiene su sitio en los pacientes con grado desfavorable, pero puede ser necesario complementarlo con otras investigaciones, entre ellas, las tendencias del vasoespasmo en la EDTC, la monitorización continua con EEG, la PbtO₂ o la microdiálisis.

En algunos casos, puede ser adecuado retirar el tratamiento porque no ha tenido éxito y la ICD ha desembocado en un infarto establecido. En caso de duda, puede ser razonable utilizar la PTC mientras se reduce la presión arterial para determinar si provoca defectos de perfusión importantes.

Umbrales específicos en cada modalidad para iniciar, ajustar las dosis o retirar un tratamiento. En opinión del grupo de trabajo, no es prudente basar las decisiones terapéuticas en una sola medición obtenida con una única modalidad o un solo dispositivo de monitorización, excepto en caso de deterioro clínico evidente. Todos y cada uno de los dispositivos y técnicas utilizados adolecen de artefactos técnicos y la variabilidad de su uso entre los centros y los problemas de calibración da lugar a variaciones importantes de los valores absolutos medidos. En muchos casos, los umbrales críticos de cada técnica se han obtenido en indicaciones distintas de la HSA, habitualmente en lesiones cerebrales y accidentes cerebrovasculares isquémicos. Además aunque algunos umbrales fisiológicos pueden guardar relación con el desenlace, no hay datos que demuestren claramente que la corrección de una variable monitorizada hasta la "normalidad" (o casi) mejore realmente la evolución.

Teniendo presente todas estas salvedades, se han publicado algunos umbrales para las técnicas mencionadas anteriormente, y se comentan en el artículo acompañante. Para facilitar la toma de decisiones terapéuticas, lo más útil es integrar los datos de todas las fuentes disponibles con el cuadro clínico y la base que definirá las interferencias entre las

anomalías fisiológicas y las decisiones terapéuticas será más sólida si se utiliza la tendencia de las variables medidas y no los valores aislados.

Cuando se desarrolla un defecto neurológico nuevo y la probabilidad de que se deba a la isquemia es alta, en la mayoría de los centros se inicia el tratamiento médico, en especial cuando otras causas posibles sean improbables o se hayan excluido. Los valores umbral de la EDTC y de otros dispositivos de monitorización que se comentan anteriormente aportan información adicional que apoya el inicio de tal tratamiento. En ocasiones, como en la hipertensión o para optimizar las concentraciones de hemoglobina, el tratamiento puede comenzar a la espera de las pruebas de confirmación. Para otras intervenciones que se utilizan en la ICD, como el tratamiento endovascular, se necesita la angiografía para comenzar el tratamiento y, en esos casos, la confirmación de un diagnóstico de vasoespasma como causa de la ICD precederá automáticamente al tratamiento.

Discusión

El grupo consideró que este tema tenía una gran prioridad, debido al efecto tan importante que tiene el deterioro neurológico, especialmente por una ICD, en la evolución de la HSA, por la importancia de la intervención precoz para detectar y revertir la isquemia antes de la aparición de un infarto permanente y porque la elección del método de monitorización influye en gran medida en los factores desencadenantes específicos que causan una intervención hemodinámica o endovascular futura para tratar el vasoespasma y la ICD. Hubo un consenso importante respecto a que la exploración física es un primer punto importante en la evaluación de los pacientes con HSA y a que los factores desencadenantes de la monitorización y la intervención posterior difieren en función de la situación clínica del paciente. Sin embargo, se expresó un acuerdo general, y una gran preocupación, porque la exploración física sola no era un paradigma de monitorización suficiente para detectar la ICD, en especial en los pacientes de grado desfavorable. También hubo un consenso general de que se debería complementar sistemáticamente la monitorización con técnicas radiográficas o fisiológicas en los pacientes con HSA para detectar la ICD, y que esta monitorización debe realizarse durante el período de tiempo de riesgo de ICD incluso en ausencia de signos clínicos de ICD o antes de su aparición. Además, debe tener lugar en un centro (hospital y unidad de cuidados intensivos) que cuente con la experiencia adecuada para implantar e interpretar esas herramientas de monitorización, debido a los problemas que plantea la monitorización de la ICD.

No obstante, también se reconoció que la elección específica de las herramientas de monitorización radiográficas y fisiológicas utilizadas en la práctica clínica habitual variaba considerablemente entre los diversos miembros del grupo de consenso. Parte de esta variabilidad reflejó las diferencias en la asignación de recursos y en las preferencias entre los participantes procedentes de Europa y EE. UU., y parte representaba la experiencia y el interés específicos de cada miembro del grupo. En concreto, el momento y la utilización de los estudios con EDTC, ATC y ASD repetidos sistemáticamente durante el período de riesgo de ICD variaron ampliamente entre los miembros del grupo de consenso, a pesar de lo cual todos ellos recomendaron el uso de alguna forma de monitorización, aparte de la evaluación clínica repetida. Además, el jurado resaltó la diferencia entre el despistaje del vasoespasma en pacientes con riesgo de ICD y la confirmación de la ICD. La EDTC, la PbtO₂ y la MDC permiten obtener mediciones repetibles o continuas, pero puede necesitarse confirmación mediante ASD o PTC. Ante las dudas crecientes sobre la toxicidad de la radiación, se anima a diseñar protocolos institucionales en los que se logre el equilibrio entre la detección de la ICD y los métodos de reducción de la exposición a la radiación.

Recomendaciones

- La monitorización del deterioro neurológico, y específicamente de la ICD, deberá tener lugar en un entorno que cuente con una experiencia multidisciplinaria importante en el tratamiento de la HSA (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Los pacientes con riesgo alto de ICD deben ser monitorizados estrechamente durante todo el período de riesgo. Para ello, lo mejor es ingresar al paciente en una UCI, donde se puede implantar con rapidez la monitorización y los tratamientos adicionales que se consideren necesarios (evidencia de muy mala calidad, recomendación fuerte).
- Se puede administrar nimodipino oral (60 mg cada 4 h) después de la HSA durante un período de 21 días (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- Se puede utilizar el estudio imagenológico de la anatomía o la perfusión vascular para confirmar el diagnóstico de ICD en pacientes monitorizados de grado favorable que muestren una variación en la exploración neurológica o en las variables de la EDTC (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- Debe utilizarse una estrategia de detección y confirmación de la ICD que, ante todo, incluya la repetición frecuente de la valoración neurológica por personal cualificado. Además, puede usarse el despistaje intermitente o métodos de monitorización más continuados.
 - Se puede usar la EDTC para monitorizar y detectar un vasoespasmio arterial extenso, con sensibilidad variable. Es razonable aplicar unos umbrales de velocidad de flujo sanguíneo medio < 120 cm/s para la ausencia y > 200 cm/s o un índice MCA/ICA > 6 para la presencia de la anomalía (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
 - La ASD es la prueba patrón para la detección de un vasoespasmio arterial grande (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
 - La ATC de buena calidad puede usarse para el despistaje del vasoespasmio y dada su elevada especificidad puede reducir la necesidad de estudios mediante ASD (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
 - El hallazgo en la PTC de un TMT elevado $> 6,4$ s se puede sumar a los hallazgos en la ATC para la predicción de la ICD (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
 - El EEG, la monitorización de la PbtO₂ y la MDC son procedimientos útiles de monitorización fisiológica para la detección de la ICD. Los datos de las sondas deben interpretarse en el ámbito de su escaso campo de visión y de su localización en relación con la patología. Se desconoce el valor relativo de esos procedimientos de monitorización individualmente con respecto a su integración de una estrategia de monitorización multimodal (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
- En pacientes de riesgo alto que tienen un cuadro clínico altamente sospechoso de ICD y en los que el despistaje programado con ATC/PTC o ASD ya haya demostrado el vasoespasmio o la ICD, es razonable iniciar el tratamiento médico sin proceder a más estudios (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- En pacientes en los que exista la incertidumbre clínica respecto a la causa del deterioro neurológico, está indicada la ASD si se ha programado una intervención endovascular (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- El deterioro clínico puede ser difícil de evaluar en pacientes con HSA sedados o de grado desfavorable y la EDTC, el EEG continuo, la monitorización de la PbtO₂ o la MDC son las opciones de monitorización del vasoespasmio y la ICD (evidencia de mala calidad, recomendación débil).
- El despistaje programado con PTC/ATC o ASD puede aportar información adicional (evidencia de mala calidad, recomendación débil).

Tratamiento hemodinámico de la ICD

Cuestiones planteadas

- ¿Los métodos que incrementan el volumen intravascular facilitan la terapia de la ICD?
- ¿Qué efectos tiene la hipertensión inducida en los pacientes con ICD?
- ¿Son útiles los fármacos inótrópos en los pacientes con ICD?
- ¿Es la hemodilución un abordaje útil para mejorar el aporte cerebral de oxígeno?
- ¿Hay algunas dudas específicas respecto al control hemodinámico de los pacientes con aneurismas no asegurados?

Resumen de la literatura

La potenciación hemodinámica, descrita inicialmente con tratamiento triple H, ha sido el pilar de la terapia de la ICD durante décadas. A pesar de su uso extendido, la evidencia que apoya su aplicación solo es de calidad moderada. Gran parte de la literatura consiste en series de casos de pequeño tamaño o revisiones retrospectivas. Solo hay dos ensayos aleatorizados en los que se evaluó el uso profiláctico, y se han comentado anteriormente en este documento.

En las primeras series de casos se refería que la terapia combinada consistía en expansión de volumen, hemodilución e hipertensión inducida, además de diversas medidas auxiliares, con lo que se lograba la mejoría clínica en dos tercios de los pacientes, aproximadamente [53, 149]. En estudios más recientes se utilizaron medidas de resultados fisiológicos (FSC, PbtO₂) y se intentó evaluar los efectos de los componentes de aumento hemodinámico: expansión de volumen, hipertensión inducida, hemodilución y potenciación inótrópa del gasto cardíaco.

De acuerdo con el debate mencionado sobre el control rutinario del volumen intravascular, no parece que la hipervolemia ofrezca beneficios respecto a la euvolemia en la terapia de la ICD. En estudios observacionales prospectivos, la hipertensión inducida aumentó el FSC con independencia del estado de volumen del paciente [56, 150]. Cuando la hipervolemia provoca hemodilución, el FSC aumenta pero el aporte global de oxígeno disminuye, al disminuir el contenido de oxígeno en sangre arterial [151]. Además, la hipervolemia se asocia a una tasa mayor de complicaciones [55, 150].

En series de casos se ha vinculado la hipertensión inducida con la mejoría neurológica en la mayoría de los casos tratados [53, 152-154]. La hipertensión inducida incrementa el FSC según algunos estudios observacionales, y este efecto puede ser mayor en pacientes con vasoespasmo angiográfico o en regiones cerebrales hipoperfundidas [155-157]. En una serie de casos prospectiva se demostró un perfil de seguridad favorable de fenilefrina en dosis altas, y su administración no se asoció a un aumento de riesgo de complicaciones cardíacas [158].

En dos series de casos se ha propuesto que el empleo de fármacos inótrópos era también una forma eficaz de mejorar el FSC y revertir los defectos neurológicos en pacientes que no respondían a vasopresores [47, 159]. Recientemente se ha descrito que la combinación de milrinona intraarterial e intravenosa produce vasodilatación cerebral, aunque también hipotensión sistémica [160, 161]. En informes de casos se propone el posible beneficio de la contrapulsación con bomba con balón intraaórtico [162].

En series de casos retrospectivas no se ha descrito la aparición de episodios de resangrado durante la hipertensión inducida en presencia de aneurismas no rotos no asegurados después de la reparación de un aneurisma que había sangrado [163, 164]. No hay ensayos sobre los objetivos de presión arterial para mejorar la ICD.

Discusión

Todos los participantes utilizaban alguna forma de potenciación hemodinámica para tratar la ICD, normalmente junto a intervenciones endovasculares, pero también querían disponer de datos de mejor calidad que apoyasen su uso. A pesar de todo, la mayoría pensaba que, dado el extenso uso de estas medidas, es improbable que sea viable efectuar ensayos aleatorizados de resultados sobre la potenciación hemodinámica con un grupo de control no tratado.

La mayoría de los participantes buscaba lograr la euvolemia, si bien el empleo de líquido en emboladas grandes se consideraba una medida razonable en espera de iniciar la terapia vasopresora. Una minoría de participantes prefería utilizar coloides, pero la mayoría prefería los líquidos cristaloides. El debate sobre la evaluación del estado de volumen fue considerable y ningún índice aislado (PVC, balance de líquidos, función renal, etc.) se consideró adecuado, alentándose la integración de varios índices.

Los agentes utilizados con mayor frecuencia para inducir la hipertensión fueron fenilefrina y noradrenalina, y una minoría utilizaba dopamina. Para definir los objetivos de presión arterial se describieron dos abordajes diferentes. Aproximadamente la mitad de los asistentes utilizaba objetivos predefinidos, mientras que los demás buscaba un incremento porcentual de la presión arterial respecto al período inicial. Todos mostraron su acuerdo en que los objetivos de presión arterial debían ajustarse posteriormente en función de la respuesta de cada paciente a la elevación inicial de la presión arterial. La vasopresina se consideró un fármaco útil en situaciones en las que era necesario utilizar dosis muy altas de vasopresores para alcanzar los objetivos de presión arterial. Se expresaron dudas sobre los efectos hipotensores del nimodipino.

Algunos asistentes consideraban que el aumento del gasto cardíaco con inótropos era una alternativa a la hipertensión inducida, aunque eran más los participantes que lo utilizaban si la respuesta a la hipertensión era inadecuada. Algunos participantes evitaban usar inótropos porque pensaban que, a menudo, reducían la presión arterial, lo cual sería un problema. Algunos centros tendían a preferir milrinona con respecto a dobutamina, principalmente por su capacidad de infusión por vía intraarterial en los vasos espásticos, seguida por una infusión intravenosa que mantendría la vasodilatación y aumentaría el gasto cardíaco.

La mayoría de los participantes consideró razonable emplear hipertensión inducida en los pacientes en los que se había reparado un aneurisma roto pero aún quedaba otro aneurisma no protegido (pero no roto). Ninguno conocía casos en los que un aneurisma secundario no roto se hubiera roto durante la hipertensión inducida para la terapia de la ICD. En esta situación, algunos utilizaban objetivos más modestos de presión arterial.

Recomendaciones

Volumen intravascular

- El objetivo debería ser mantener la euvolemia, más que intentar inducir hipervolemia (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Considerar una embolada de solución salina para aumentar el FSC en áreas de isquemia como preludeo de otras intervenciones (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).

Presión sanguínea

- En los pacientes con sospecha clínica de ICD debería hacerse una prueba de hipertensión inducida (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- La elección del vasopresor debería basarse en las demás propiedades farmacológicas de los agentes (p. ej., inotropía, taquicardia) (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- El aumento de la presión sanguínea debe avanzar de forma escalonada, con evaluación de la función neurológica en cada nivel de PAM para determinar si es apropiado fijar un objetivo mayor de presión sanguínea (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Si la administración de nimodipino desemboca en hipotensión, se debe modificar los intervalos de administración con la administración de dosis menores y más frecuentes. Si la hipotensión persiste, se puede suspender el fármaco (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).

Inotropía

- Si los pacientes con ICD no mejoran al aumentar la presión sanguínea, se puede considerar una prueba de terapia inotrópica (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Los inótrópos con propiedades beta 2 importantes (p. ej., dobutamina) pueden reducir la PAM y requieren incrementar la dosis de vasopresores (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).
- El aumento mecánico del gasto cardíaco y el flujo sanguíneo arterial (p. ej., con contrapulsación con balón intraaórtico) puede ser útil (evidencia de mala calidad, recomendación débil).

Hemodilución

- La hemodilución no debe provocarse con la intención de mejorar la reología, excepto en casos de policitemia (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Pacientes con ICD que tienen aneurismas no asegurados

- Si el aneurisma que se considera objeto de la ruptura no está asegurado cuando el paciente desarrolla la ICD se puede proceder con cautela a elevar la presión sanguínea para mejorar la perfusión, sopesando los riesgos y beneficios potenciales (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Los aneurismas no asegurados que no se consideren responsables de la HSA aguda no deberán influir en el control hemodinámico (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

Control endovascular de la ICD

Cuestiones planteadas

- ¿Qué papel tienen las terapias de rescate endovascular (con vasodilatadores intraarteriales y angioplastia con balón) en el control de la ICD, y cuándo deberían ser utilizados?

Resumen de la literatura

Definir el momento óptimo y el mejor método de terapia de rescate endovascular es un proceso complejo. Idealmente, la terapia endovascular debe efectuarse antes de que se

desarrolle el daño isquémico permanente, solo en los pacientes con riesgo de isquemia relacionada con el vasoespasmo y utilizando el procedimiento menos invasivo y de menor riesgo. El empleo de las terapias de rescate endovascular disponibles varía considerablemente en los distintos ensayos, tanto por el momento en que debe efectuarse la intervención como por la necesidad de repetir el procedimiento, por la duración global de la terapia o las indicaciones clínicas o de biomarcadores que se utilicen para ponerla en marcha. La presente declaración debe interpretarse con cautela, teniendo en consideración el resumen de los factores desencadenantes. La mayoría de los ensayos son series de casos retrospectivas o ensayos comparativos, con algunos ensayos prospectivos. A raíz de todos ellos, en la literatura se ha demostrado la viabilidad, durabilidad y perfil de seguridad de la terapia intraarterial con vasodilatadores y de la angioplastia, así como de la combinación de ambos, pero no de los métodos más modernos. En la literatura no se incluye información suficiente sobre el momento en que se debe aplicar la terapia de rescate endovascular ni el número óptimo de repeticiones del procedimiento que pueden ser necesarias. No obstante, en el único ensayo controlado y aleatorizado sobre angioplastia profiláctica, efectuada en las primeras etapas tras la HSA y sin la presencia de estenosis arterial angiográfica, se propuso un riesgo más bajo de ICD, si bien con riesgo de ruptura del vaso y muerte por el procedimiento, sin encontrarse, finalmente, diferencias en los resultados [165]. Actualmente, no hay datos suficientes para determinar si alguna opción entre la terapia intraarterial vasodilatadora sola, la angioplastia sola o la combinación de las terapias es mejor que las demás opciones o mejor que el tratamiento médico solo. Los centros que atienden a un número elevado de pacientes y ofrecen terapia endovascular ofrecen resultados globales mejores en comparación con los centros de menor volumen asistencial que carecen de la opción endovascular, si bien difieren también en algunos otros aspectos importantes [166].

Discusión

Existe una variación internacional amplia en la utilización de terapias endovasculares, ya que algunos grupos recomiendan encarecidamente su uso y otros no las utilizan en absoluto. En cuanto a los primeros, el debate se centró en la viabilidad de su uso y en definir los factores desencadenantes. También fue amplia la variabilidad sobre los factores desencadenantes, los tipos de terapias endovasculares y el número de terapias ofrecidas en cada centro. Los factores desencadenantes que se aplicaban consistían en un grado de Fisher alta, el vasoespasmo asintomático, la ICD, el deterioro de la monitorización fisiológica y el fracaso de la respuesta al tratamiento médico. Se resaltó que el índice relativo entre beneficio y riesgo dependió en gran medida de la pericia del equipo endovascular y de los estándares existentes en estos momentos, insuficientes para determinar quién debería realizar esas intervenciones. En el debate se destacaron los riesgos de la angioplastia profiláctica y se llegó a la conclusión de que no debería utilizarse en casos de riesgo inaceptablemente alto de muerte periprocedimiento. En esos debates se mencionó el conflicto inherente que plantea la realización de los ensayos aleatorizados, dados los conflictos éticos que plantea suspender una terapia.

Recomendaciones

- El tratamiento endovascular con vasodilatadores intraarteriales o angioplastia se puede considerar en caso de ICD relacionado con el vasoespasmo (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Aún se desconocen el momento de aplicación y los factores desencadenantes de la terapia endovascular del vasoespasmo, aunque en general se debería considerar la terapia de rescate de los síntomas isquémicos que se mantienen refractarios al tratamiento médico. El momento exacto de aplicación implica una decisión compleja en la que se deben considerar la agresividad de la intervención hemodinámica, la capacidad del paciente de tolerar los procedimientos, las evidencias previas de estenosis arterial

importante y la disponibilidad y disposición para realizarse la angioplastia o la infusión de los agentes intraarteriales (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).

- No se recomienda utilizar rutinariamente la angioplastia cerebral profiláctica (evidencia de buena calidad, recomendación fuerte).

Anemia y transfusión

Cuestiones planteadas

- ¿Cuál es la frecuencia de la anemia en la HSA?
- ¿Hay un intervalo óptimo de concentración de la hemoglobina en los pacientes que padecen una HSA aguda?
- ¿Se deben utilizar transfusiones para mantener una concentración óptima de hemoglobina en los pacientes que padecen una HSA aguda?

Resumen de la literatura

La anemia es muy frecuente después de la HSA. Aparece en aproximadamente la mitad de los pacientes y la concentración de hemoglobina desciende a menos de 11 g/dl en más del 80% de los pacientes [167-169]. Como media, la concentración de hemoglobina desciende en 3 g/dl después de la HSA; la anemia se desarrolla habitualmente en 3-4 días después de la hemorragia [167].

En condiciones normales, el aporte cerebral de oxígeno es mayor que sus necesidades metabólicas. De esta manera, existe una reserva para que el cerebro pueda incrementar la extracción de oxígeno en caso de que disminuya el FSC. No obstante, el aporte cerebral de oxígeno está determinado por el producto del FSC y el contenido arterial de oxígeno, que está relacionado linealmente con la concentración de hemoglobina. Por consiguiente, el FSC debe aumentar considerablemente en caso de anemia para mantener el aporte de oxígeno, lo que hace que los pacientes con HSA sean particularmente vulnerables en caso de anemia.

Se desconoce la concentración objetivo adecuada de la hemoglobina en los pacientes con HSA. En dos estudios de cohortes retrospectivos de gran tamaño, la concentración de hemoglobina más alta se asoció de manera independiente a un buen resultado funcional [170, 171]. Los ensayos con PET en los pacientes con HSA indican que el aumento de la concentración de hemoglobina de 8 a 10 g/dl con una transfusión de eritrocitos mejora el aporte cerebral de oxígeno [172]. De igual modo, la transfusión mejora la tensión cerebral de oxígeno [173]. No hay datos de que las concentraciones más altas de hemoglobina mejoren aún más el aporte de oxígeno.

Aún así, aunque sea deseable alcanzar una concentración más alta de hemoglobina, no está claro que la transfusión sea la forma adecuada de hacerlo. En general, la transfusión de eritrocitos en los pacientes que reciben cuidados críticos se asocia a complicaciones, como inmunosupresión, infecciones en el postoperatorio y neumonía. En un ensayo controlado aleatorizado en el que se compararon los factores desencadenantes de una transfusión "liberal (10 g/dl)" o "restringida (7 g/dl)" se demostró una mortalidad menor en el grupo de administración restrictiva en los pacientes más jóvenes (< 55 años) y menos graves (ensayo TRICC) [174]. Es interesante que la muestra de este ensayo incluyese muy pocos pacientes neuroquirúrgicos. Sin embargo, la transfusión se ha asociado a complicaciones médicas e infección incluso en los pacientes con HSA [168, 175]. Por tanto, aunque pudiera ser deseable alcanzar objetivos más altos en los pacientes con HSA, hay que considerar el aumento de riesgo de la propia transfusión.

Discusión

Existió un amplio acuerdo de que la anemia era frecuente en los pacientes con HSA y que hay una incertidumbre considerable respecto a su tratamiento. Se alcanzó un amplio acuerdo en dos aspectos: en primer lugar, las medidas que reduzcan la pérdida de sangre deben aplicarse rutinariamente y, en segundo lugar, los datos que apoyan la transfusión restrictiva en pacientes que reciben tratamiento médico no son aplicables a la HSA. El acuerdo sobre cuál debería ser el factor desencadenante de la transfusión no fue tan amplio. El concepto de que podría ser apropiado que las concentraciones de hemoglobina fuesen más altas en los pacientes con riesgo alto o que ya tienen una ICD recibió un apoyo considerable. Existe un importante sentimiento generalizado de que se necesitan urgentemente ensayos controlados sobre los diversos factores desencadenantes de la transfusión.

Recomendaciones

- Se deben tomar medidas para minimizar la pérdida de sangre por extracciones de sangre (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- Los criterios de transfusión para los pacientes médicos generales no deberían aplicarse a los pacientes con HSA.
- Los pacientes deberían recibir transfusiones de concentrado de eritrocitos para mantener la concentración de hemoglobina por encima de 8-10 g/dl (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- En pacientes con riesgo de ICD puede ser apropiado que las concentraciones de hemoglobina sean más altas, pero no se puede determinar que la transfusión sea útil a partir de los datos existentes (sin evidencias disponibles, recomendación fuerte).

Control de la hiponatremia

Cuestiones planteadas

- ¿Cuáles son las complicaciones derivadas de la hiponatremia?
- ¿Es eficaz el tratamiento profiláctico para prevenir la hiponatremia?
- ¿Cuáles son las mejores alternativas terapéuticas?
- ¿Cuáles son las complicaciones de la terapia?

Resumen de la literatura

La hiponatremia es el desequilibrio electrolítico más frecuente en pacientes con HSA de origen aneurismático, presentándose en el 30%-50% de los casos [176, 177]. La pérdida cerebral de sal (PCS), descrita por primera vez en 1950 [178], se consideraba la causa de la hiponatremia, pero muchos médicos aceptaron que los pacientes con HSA padecían en realidad un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) cuando se definió este síndrome en 1959. En trabajos más recientes se resalta que para el diagnóstico de PCS se requiere hipovolemia, mientras que el SIADH normalmente provoca euvolemia o una pequeña hipervolemia [40, 177, 179-181]. Parece que en la HSA pueden coexistir ambas entidades en el mismo paciente [40, 177], manifestándose por diuresis excesiva con retención simultánea de agua libre.

En estudios más antiguos se describía la asociación entre hiponatremia y riesgo más alto de infarto cerebral, en especial en una situación con restricción de líquidos [37-39]. En estudios posteriores realizados durante la época de administración intensiva de líquidos a pacientes con HSA no se ha demostrado de forma concluyente que la hiponatremia influya en el pronóstico [27, 176].

Se han llevado a cabo ensayos controlados sobre el uso de los corticoesteroides fludrocortisona [58-60] e hidrocortisona [61, 62] para prevenir la hiponatremia. En conjunto, ambos corticoesteroides fueron sistemáticamente más eficaces limitando la natriuresis e hiponatremia excesivas cuando su administración comenzaba poco después del inicio de la HSA. El uso de corticoesteroides se asoció a una mayor incidencia de hiperglucemia e hipopotasemia, efectos ambos tratables. La incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar no pareció aumentar significativamente. Según los datos, la administración de solución salina al 3% puede ser segura [182] pero son demasiado escasos para evaluar su valor en el tratamiento de la hiponatremia.

Los bloqueadores del receptor de vasopresina, como conivaptan, son eficaces en la hiponatremia asociada a trastornos que cursen con euvolesmia o hipervolemia [183, 184] y pacientes hiponatrémicos con HSA [185]. No obstante, pueden producir un incremento significativo de la diuresis, aumentando la preocupación sobre la contracción del volumen intravascular, especialmente en caso de ICD.

Discusión

Los participantes estuvieron de acuerdo en que todos monitorizaban minuciosamente la concentración de sodio y que tomaban las medidas pertinentes para evitar o tratar la hiponatremia. En general, el factor desencadenante aplicado para iniciar el tratamiento es una concentración de sodio < 135 mEq/l o si el deterioro neurológico se atribuye al descenso de la concentración de sodio. El debate sobre las posibles consecuencias de la hiponatremia fue breve. La práctica actual variaba en cierta medida, siendo los métodos más utilizados la restricción de agua libre, las soluciones salinas hipertónicas y la fludrocortisona. Varios participantes describieron algunos casos aislados en los que las soluciones ligeramente hipertónicas (solución salina al 1,25%-2,0%) fueron eficaces en el control de la hiponatremia leve, cuando se presentaba. Otros administraban fludrocortisona rutinariamente. Se expresaron dudas sobre las dosis altas de hidrocortisona utilizadas en ensayos previos, y sobre su efecto en el control de la glucosa.

Recomendaciones

- La restricción de líquidos no debe usarse para tratar la hiponatremia (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- El tratamiento precoz con hidrocortisona o fludrocortisona puede utilizarse para limitar la natriuresis y la hiponatremia (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- Las soluciones salinas ligeramente hipertónicas pueden usarse para corregir la hiponatremia (evidencia de muy mala calidad, recomendación fuerte).
- Es necesario utilizar extrema cautela para evitar la hipovolemia si se utilizan bloqueadores del receptor de vasopresina para tratar la hiponatremia (evidencia de mala calidad, recomendación fuerte).
- La administración de agua libre por vía intravenosa o su ingestión enteral deben ser limitadas (evidencia de muy mala calidad, recomendación fuerte).

Función endocrina

Cuestiones planteadas

- ¿Se produce disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) en el período agudo después de la HSA?
- ¿Cómo se puede identificar la insuficiencia suprarrenal en los pacientes con HSA?
- ¿Debe implantarse tratamiento con glucocorticoides para mejorar los resultados después de la HSA?

- ¿Debe complementarse el tratamiento con mineralocorticoides para mejorar la evolución después de la HSA?

Resumen de la literatura

En la situación aguda, los datos más sobresalientes indican que las concentraciones de cortisol varían entre normales y supranormales en el período hiperagudo y después tienden a disminuir hasta los valores normales más adelante, durante el ingreso en la UCI [186-190]. Los datos obtenidos en estudios de larga duración en la HSA no son útiles para el tratamiento agudo de la HSA. Hay pocos estudios sobre la reposición hormonal con mineralocorticoides o con corticoesteroides. En conjunto, parece que el uso de fludrocortisona es seguro, aunque mínimamente eficaz en lo que respecta a mejorar el desenlace [58, 59]. Aunque no se ha demostrado el efecto de las dosis moderadas de hidrocortisona, se ha propuesto que la intervención puede facilitar el mantenimiento de la euvolemia y la eunatremia. En dos estudios de dosis moderadas de corticoesteroides se sugiere una tendencia a un mejor desenlace [191, 192]. En un estudio se ha propuesto que los pacientes podrían no responder a los vasopresores durante el tratamiento del vasoespasmo debido a una insuficiencia suprarrenal relativa [193].

Discusión

La disfunción hipotalámica parece producirse en el momento agudo en una minoría de casos de HSA. El diagnóstico de disfunción del eje HHS, en especial de la insuficiencia suprarrenal, es un problema en los cuidados intensivos y para su diagnóstico se utiliza una gran variedad de protocolos. Las concentraciones basales de cortisol, la prueba de estimulación con ACTH y la administración empírica de corticoesteroides en dosis de estrés son abordajes razonables. En concreto, de los datos presentados se desprende que la administración de corticoesteroides en dosis de estrés a pacientes que no responden a vasopresores puede ser muy valiosa. Por el contrario, el uso de dosis altas de corticoesteroides en pacientes con dolencias que requieran cuidados críticos neurológicos cuenta con un historial importante como causante de acontecimientos adversos graves, aumento de la mortalidad y ningún beneficio. Esta valoración negativa se atenúa en la literatura en casos de sepsis, lo que indicaría que los corticoesteroides en dosis de estrés, una dosis menor que las dosis altas que se utilizaron en los ensayos CRASH y NASCIS, pueden mejorar la evolución, en especial en pacientes con shock séptico que no respondan a vasopresores. La preponderancia de las evidencias presentadas ante el grupo de trabajo indica que los corticoesteroides en dosis altas pueden tener un efecto nocivo o ningún efecto en los pacientes con HSA. Es posible que la reposición hormonal mejore la evolución en una situación crónica (de meses o años) después de la HSA, aunque no hay evidencias suficientes, si es que las hay, de que la reposición hormonal en la situación aguda mejore el resultado neurológico.

Recomendaciones

- Se valorará la disfunción hipotalámica en pacientes que no responden a vasopresores. Aún se desconoce el método óptimo de diagnóstico (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- No se recomienda administrar dosis altas de corticoesteroides en la HSA aguda (evidencia de buena calidad, recomendación débil)
- Se debe valorar la reposición hormonal con mineralocorticoides en la HSA aguda para prevenir la hipovolemia y la hiponatremia (evidencia de calidad moderada, recomendación débil).
- Se puede valorar la reposición hormonal con corticoesteroides en dosis de estrés en pacientes con vasoespasmo y que no respondan a la hipertensión inducida (evidencia de mala calidad, recomendación débil).

Centros de gran volumen

Cuestiones planteadas

- ¿Deberían los pacientes con HSA recibir tratamiento solo en centros de gran volumen?

Resumen de la literatura

La mayoría de los pacientes con HSA recibe tratamiento en centros de pequeño volumen que tratan a menos de 18 casos/año, y parece que los centros de gran volumen, que cuentan con la mayor experiencia para el tratamiento de la HSA, están infrautilizados [194, 195]. Apenas el 15% de los casos son transferidos desde los centros con el menor volumen a cualquier otro centro, y solo el 4,5% son enviados a los centros de volumen más grande [196]. La mortalidad es considerablemente mayor (en un 10-20%) en los centros de pequeño volumen en comparación con los de gran volumen [197]. En proporción, los buenos resultados a largo plazo son considerablemente menos frecuentes (en un 18-29%) en los centros de pequeño volumen [195, 198]. La transferencia de pacientes a centros de gran volumen comporta un riesgo bajo y es un proceso rentable, incluso en pacientes con grado desfavorable [196]. Los centros de gran volumen tienen muchas características que pueden contribuir a los mejores resultados, como son la disponibilidad de neurocirujanos vasculares, la unidad especializada en cuidados neurointensivos sostenida por neurointensivistas y los neurorradiólogos intervencionistas. En ensayos preliminares se ha propuesto que la existencia de unidades de terapias críticas neurológicas dirigidas por neurointensivistas reduce la mortalidad en pacientes con HSA en los centros de gran volumen [195].

Discusión

La HSA es una dolencia compleja con una evolución prolongada que se define por la necesidad de cuidados expertos en muchas subespecialidades, incluidos los cuidados críticos neurológicos, la neurorradiología intervencionista y la neurocirugía vascular. La reparación y detección de los aneurismas y el tratamiento oportuno de la ICD son las características fundamentales de la asistencia de la HSA y se proporcionan mejor en centros que atienden a un gran volumen de pacientes. Se comentó el número umbral de casos/año necesarios para que se considere un centro de gran volumen, y se revisaron detenidamente los artículos más importantes. Los datos disponibles indican que los centros de gran volumen (definidos como > 60 casos al año) tenían los mejores resultados, mientras que los de bajo volumen, con < 20 casos/año, tenían los peores. La tasa de transferencia a centros de gran volumen es demasiado baja, dada la naturaleza compleja de la terapia que se requiere. Se necesita con urgencia establecer mecanismos que faciliten la transferencia de pacientes y que aumenten la conciencia pública de la necesidad de los pacientes con HSA de recibir tratamiento en centros de gran volumen.

Recomendaciones

- Los pacientes con HSA deben ser tratados en centros que atiendan a un número elevado de casos (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte).
- Los centros que atienden a un volumen elevado de casos deberían contar con las especialidades apropiadas de unidad de neuroterapias intensivas, neurointensivistas, neurocirujanos vasculares y neurorradiólogos intervencionistas, para proporcionar los elementos asistenciales esenciales (evidencia de calidad moderada, recomendación fuerte)

Conclusiones

La Conferencia internacional de consenso sobre cuidados críticos de pacientes que han sufrido una hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático se diseñó para abordar el vacío que dejan las recomendaciones existentes en la actualidad. Nuestro objetivo fue aportar recomendaciones terapéuticas fruto de una valoración minuciosa de aquellos aspectos que surgen rutinariamente durante la asistencia de estos pacientes. Sabíamos que estaríamos limitados por la escasez de datos de buena calidad que pudieran apoyar estas recomendaciones. Aún así, el dilema al que se enfrentan todos los médicos que atienden a pacientes con HSA es que aún se deben tomar muchas decisiones clínicas. Esas limitaciones se abordaron utilizando varias estrategias.

Se utilizó el sistema GRADE porque las recomendaciones se basan no solo en la calidad de la evidencia, sino que también incorporan el balance entre beneficios, riesgos, carga y coste. Además, se tuvo en cuenta la opinión de consenso de expertos reconocidos en este campo. Para garantizar un abordaje equilibrado, un jurado revisó los datos, las opiniones de los revisores principales y los debates del grupo para elaborar las recomendaciones finales. Aunque este abordaje nos permitió elaborar recomendaciones fuertes en caso de datos de mala calidad, el lector debe reconocer las recomendaciones como lo que son: el consejo que un profesional recibiría de un grupo de expertos con una amplia experiencia y familiarizados con la literatura, y no una declaración preceptiva.

Se debe destacar la necesidad de disponer de más investigaciones que aporten una base racional al tratamiento clínico en esta indicación. Muchos de los participantes identificaron cuestiones específicas de investigación que deberían ser abordadas para aclarar el tratamiento óptimo de los pacientes con HSA. Los resultados de los ensayos clínicos en curso con estatinas y magnesio deberían mejorar significativamente nuestros conocimientos sobre la utilidad de esas terapias, así como la fuerza de las recomendaciones sobre su uso. Asimismo, se necesita un ensayo aleatorizado fundamental sobre la terapia antifibrinolítica precoz en el que se valore la seguridad y la eficacia de esta intervención antes de la terapia definitiva del aneurisma mediante clipaje o "coiling". En estudios de mayor tamaño y diseño correcto se evaluó el intervalo óptimo de temperatura y los objetivos de glucemia. También es necesario definir los objetivos del control de la hemoglobina y los umbrales de transfusión. Se necesitan estudios multicéntricos con EEG continuo para la monitorización de la isquemia y la terapia de las crisis no convulsivas para confirmar o refutar los resultados de los primeros estudios monocéntricos. Finalmente, se necesitan más estudios sobre los factores desencadenantes clínicos y de neuromonitorización o neuroimagenología para la intervención aguda en la ICD, en especial para pacientes con grado desfavorable.

No es realista esperar que se puedan financiar o llevar a cabo ensayos clínicos definitivos que aborden muchas de las cuestiones para las cuales las decisiones clínicas deben basarse en estos momentos en los escasos datos disponibles. Además de utilizar los ensayos clínicos para evaluar las intervenciones, la complejidad de la dolencia y la amplia variedad de cuestiones de investigación indican la necesidad de poner en práctica nuevas metodologías de investigación. Un abordaje que podría ser particularmente útil para desarrollar soluciones pragmáticas para casos reales consistiría en utilizar la metodología de investigación de eficacia comparativa [199]. En particular, el estudio de la heterogeneidad de la asistencia clínica, tanto dentro como fuera de los EE. UU., sería útil para comprender su relación con el desenlace de los pacientes y podría aportar información valiosa para mejorar la asistencia.

Uno de los puntos fuertes más importantes de este trabajo fue su carácter multidisciplinario y la contribución internacional, que aportaban una amplia variedad de perspectivas y daban lugar a opiniones de consenso bien informadas. Los problemas clínicos no respetan las fronteras profesionales o nacionales, y quisiéramos recomendar que

en los pasos futuros que se dirijan a abordar este problema se siga utilizando esta amplia variación de fuentes de información.

Esta población de pacientes presenta muchos problemas clínicos. Nuestros conocimientos sobre la fisiopatología y los cuidados críticos siguen avanzando, y tendrán un efecto importante en la asistencia de los pacientes. Por tanto, las recomendaciones que se presentan en este documento deberían revisarse periódicamente para determinar si está justificada su modificación.

Agradecimientos. Este trabajo ha sido patrocinado por la *Neurocritical Care Society* con la ayuda de una beca libre de Actelion Pharmaceuticals, que no participó en ninguno de los aspectos de la conferencia, incluidos la selección de temas y participantes o el desarrollo y elaboración de las actas.

Anexo

Organizador

Michael N. Diringer MD, FCCM, Washington University

Miembros del jurado

Thomas P. Bleck MD FCCM; Rush Medical College

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS, University of California at San Francisco

David Menon, MD, PhD, University of Cambridge

Lori Shutter, MD, University of Cincinnati

Paul Vespa, MD, University of California at Los Angeles

Participantes en la conferencia

Nicolas Bruder, MD, Universite de la Mediterranee

E. Sander Connolly, Jr., MD, Columbia University

Giuseppe Citerio, MD, San Gerardo Hospital

Daryl Gress, MD, University of Virginia

Daniel Hanggi, MD, Heinrich-Heine University

Brian L. Hoh, MD, University of Florida

Giuseppe Lanzino, MD, Mayo Clinic

Peter Le Roux, MD, University of Pennsylvania

Alejandro Rabinstein, MD, Mayo Clinic

Erich Schmutzhard, MD, University Hospital Innsbruck

Nino Stocchetti, MD, Fondazione IRCCS Ca Granda-

Ospedale Policlinico, Milan University

Jose I. Suarez, MD, Baylor College de Medicine

Miriam Treggiari, MD, PhD, University of Washington

Ming-Yuan Tseng, MD, Nottingham University Hospitals

Mervyn D. I. Vergouwen, MD, PhD, University of Utrecht

Stefan Wolf, MD, Freie Universitat Berlin Gregory Zipfel, MD, Washington University

Declaración de intereses financieros relevantes

Se consideran relaciones financieras relevantes aquellas en las que una persona (o su cónyuge o compañero) ha mantenido en los últimos 12 meses una relación económica personal (en cualquier cantidad) con un interés comercial para producir bienes o servicios sanitarios.

Autor	Lugar de trabajo	Consultor	Honorarios	Oficina del portavoz	Beca o ayuda de investigación	Acciones	Otros
Thomas P. Bleck	Rush Medical College	No	No	No	No	No	No
Nicolas Bruder	Université de la Méditerranée	Actelion Pharmaceuticals	Nycomed	No	No	No	No
E. Sander Connolly Jr.	Columbia University	No	No	No	No	No	No
Giuseppe Citerio	San Gerardo Hospital	No	No	No	No	No	No
Daryl Gress	University of Virginia	No	No	No	No	No	No
Daniel Hanggi	Heinrich-Heine University	No	No	No	No	No	No
J. Claude Hemphill, III	University of California at San Francisco	Ornim	No	No	No	Ornim	No
Brian L. Hoh	University of Florida	No	Codman Neurovascular	No	No	No	No
Giuseppe Lanzino	Mayo Clinic	No	No	No	No	No	Beca de formación EV3
David Menon	University of Cambridge	No	No	No	No	No	No
Peter Le Roux	University of Pennsylvania	Codman, Cerebrotech	No	No	Intergra, Neurologica, CMA	No	Edge Therapeutics
Alejandro Rabinstein	Mayo Clinic	No	No	No	CardioNet Inc.	No	No
Erich Schmutzhard	University Hospital Innsbruck	No	Actelion Pharmaceuticals	No	Actelion Pharmaceuticals	No	No
Lori Shutter	University of Cincinnati	No	No	No	No	No	No
Nino Stocchetti	Milan University	No	No	No	No	No	No
Jose I Suarez	Baylor College de Medicine	No	Actelion Pharmaceuticals	No	No	No	No
Miriam Treggiari	University of Washington	No	No	No	No	No	No
MY Tseng	Nottingham University Hospitals	No	No	No	No	No	No
Mervyn D. I. Vergouwen	University of Utrecht	No	No	No	No	No	No
Paul Vespa	University of California at Los Angeles	Edge Pharma	No	No	No	No	No
Stephan Wolf	Freie Universitat Berlin	No	Pulsion Medical Systems AG	No	No	No	No
Gregory Zipfel	Washington University	No	No	No	No	No	No

