



## CAPÍTULO 7

### GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

J. Vivancos, F. Rubio, L. Soler y N. Vila; por el comité ad hoc del Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es el ictus que cualitativamente presenta una mayor morbimortalidad. Es uno de los tipos de hemorragia intracraneal que se localiza en el espacio subaracnoideo. Representa entre el 4% y el 7% de todos los ictus y, a pesar de la considerable evolución de los procedimientos diagnósticos y las técnicas quirúrgicas, endovasculares y anestésicas, sigue caracterizándose por su elevada morbimortalidad: el 45% de los pacientes fallece en los primeros 30 días y en el 50% de los supervivientes queda algún tipo de secuela irreversible (1, 2).

El objetivo de este trabajo es revisar las pautas de tratamiento de la HSA, estableciendo para cada medida terapéutica y/o diagnóstica recomendaciones actualizadas basadas en los distintos niveles de evidencia científica obtenidos de los resultados de grandes estudios prospectivos de cohortes y de ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos realizados en pacientes con HSA (3).

Las recomendaciones referidas a las medidas diagnósticas se basan en la experiencia acumulada de la práctica clínica, debido a la ausencia de ensayos clínicos que validen cada una de las exploraciones complementarias analizadas.

Este capítulo se centra en el tratamiento de la HSA no traumática o espontánea, y fundamentalmente en la de etiología aneurismática, puesto que ésta constituye la causa más frecuente, con una incidencia del 80% del total. Siempre hay que considerar al paciente de forma individual, pues existen situaciones clínicas específicas que requieren medidas terapéuticas diferentes a las propuestas en el presente trabajo.

La incidencia de la HSA no traumática se estima en torno a 10 casos por 100.000 habitantes/año (1), aunque los diferentes estudios de cohorte de base poblacional encuentran tasas de incidencia muy variables (6-16 casos por 100.000 habitantes/año) (4-6). Las tasas más elevadas corresponden a los estudios realizados en Finlandia y Japón. En este último país se han publicado tasas de incidencia que llegan hasta los 25 casos por 100.000 habitantes (7).

Al contrario de lo que ha sucedido con otros tipos de enfermedades cerebrovasculares, en los últimos años no se ha observado un descenso en el número de casos (8). La causa fundamental en casi el 80% de los casos de HSA es la rotu-

ra de un aneurisma intracraneal, el 20% restante se reparte entre malformaciones arteriovenosas (MAV) (3%-7%), HSA perimesencefálica o idiopática, tumores, discrasias sanguíneas, trombosis venosas, infecciones del sistema nervioso central (SNC), uso de fármacos, angiéitís granulomatosa, etc. (9). Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una rotura aneurismática tienen distinto pronóstico, mayores dificultades de tratamiento terapéutico y más probabilidades de presentar complicaciones que los que sufren HSA de distinta etiología (10), lo cual debe considerarse a la hora de diseñar nuevos estudios clínicos (11).

Un importante porcentaje de los casos de HSA no son diagnosticados (12). Hasta el 12% de los pacientes fallecen antes de llegar al hospital (1, 13). La mortalidad a los 30 días alcanza entre el 42% y el 57%, aunque la mayoría se produce en la primera semana, en relación con complicaciones neurológicas (6, 13-17).

La incidencia de HSA aumenta con la edad (edad media alrededor de los 50 años) y es mayor en mujeres que en varones (1).

Entre los factores de riesgo, además de la edad, el sexo y la raza, se encuentran la hipertensión arterial (HTA) y el consumo de tabaco y de alcohol (18). El tratamiento quirúrgico o endovascular es el de elección en la mayoría de los aneurismas, por lo que el control de los factores de riesgo pasa a un segundo plano.

Estudios de cohorte sugieren que la HTA es un factor de riesgo, aunque, por otra parte, los estudios de casos y controles no han podido demostrar esta relación (18). En un reciente trabajo que revisó 26 cohortes de casos incidentes de la región Asia-Pacífico, que incluyeron más de 300.000 participantes, se estableció que el consumo de tabaco (cociente de probabilidad [*odds ratio*, OR]: 2,4; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,8-3,4) y la HTA sistólica (OR: 2,0; IC 95%: 1,5-2,7) son los factores de riesgo modificables más importantes (19). En los últimos años ha mejorado de manera significativa el control de la HTA en la población general, a pesar de lo cual no se ha observado una reducción paralela en la incidencia de HSA (20).

El tabaquismo se considera, junto con la HTA, uno de los principales factores de riesgo modificables de la HSA (19). La certeza de que abandonar el hábito tabáquico disminuye el riesgo de HSA es indirecta. En un estudio de casos y controles, los ex fumadores tenían un riesgo relativo menor que los fumadores poco importantes o moderados y se apreció una relación indirecta entre el tiempo en que se había abandonado el tabaco y el riesgo de presentar HSA (21).



En un estudio prospectivo que valoró 117.006 mujeres se observó que aquellas que eran ex fumadoras también presentaban un riesgo relativo menor de HSA que las que seguían fumando y que, cuanto más tiempo hubiese pasado desde que dejaron de fumar, menor era el riesgo (22).

Se han publicado variaciones en la tasa de incidencia potencialmente atribuibles a diferencias raciales o étnicas. Así, además de la mayor frecuencia de HSA en las poblaciones finlandesas o japonesas, referidas anteriormente (4, 5, 7), también se ha calculado en algún estudio una incidencia dos veces mayor en afro-americanos que en blancos (6).

Igualmente se ha estudiado la influencia de factores meteorológicos y cronológicos, como las estaciones del año, la temperatura y la humedad ambiental, la presión atmosférica, la higrometría, las fases lunares o el período del día, sin que con los datos disponibles en la actualidad se pueda establecer una clara asociación con ninguno de estos factores (23).

## Sistemática diagnóstica en la HSA

---

Uno de los problemas fundamentales que se observan en este proceso patológico es el retraso en su diagnóstico, ya que hasta el 10% de los pacientes no reconocen la naturaleza de sus síntomas y no acuden al neurólogo (24). El diagnóstico médico inicial es incorrecto hasta en el 25% de los casos (24, 25), lo cual puede llevar a retrasar el inicio del tratamiento adecuado hasta 4 días (24, 26).

El cuadro clínico es característico: intensa cefalea de comienzo brusco que en ocasiones se asocia a náuseas, vómitos, pérdida de conciencia y/o déficit neurológicos focales. La rigidez de nuca asociada es característica, aunque no siempre está presente. La tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste es el primer escalón diagnóstico (27). Cuando la TC se realiza en las primeras 24 horas del inicio de los síntomas se puede observar en el 92% de los casos la hiperdensidad de señal de la sangre en el espacio subaracnoideo (28). La sensibilidad diagnóstica de la TC decrece a medida que se va reabsorbiendo la sangre del espacio subaracnoideo, por lo que, ante la sospecha clínica y si la TC es negativa, se ha de realizar una punción lumbar (PL). Si ésta fuera negativa, la sintomatología tuviera menos de 12 horas de evolución y persistiera una gran sospecha de HSA, determinadas secuencias de resonancia magnética (RM) pueden resultar diagnósticas. Esta técnica no se utiliza mucho para el diag-

nóstico de HSA en la fase aguda porque, hasta hace poco, mostraba una relativa insensibilidad para detectar sangre subaracnoidea (29); por el contrario, se ha mostrado bastante útil para casos con TC y punción lumbar negativos con cefalea intensa y déficit neurológicos focales, identificar el origen de la HSA cuando se encuentran varios aneurismas en la angiografía y detectar la etiología de la HSA antes de la angiografía, en aquellos pacientes con contraindicaciones para la misma o en pacientes con HSA perimesencefálica y una primera angiografía normal (9). En la actualidad, se dispone de equipos de alto campo magnético y secuencias de exploración (especialmente ecografía con gradiente T2 y FLAIR) que son capaces de detectar sangre en el espacio subaracnoideo desde fases muy iniciales y con una sensibilidad y especificidad superponibles, y en ocasiones superiores, a las de la TC (30, 31). Las limitaciones están determinadas por el alto coste y la menor disponibilidad de estos recursos en relación con la TC, teniendo en cuenta las ventajas que sobre ésta ofrece la RM en este aspecto diagnóstico.

La angiografía constituye la prueba diagnóstica de elección para detectar la etiología de la HSA. La rápida realización de una angiografía precoz aumenta el riesgo de resangrado, por lo que es preferible realizarla una vez estabilizado el paciente, pasadas 24 horas, salvo que se vaya a realizar un tratamiento quirúrgico o endovascular precoz del aneurisma (32). Los estudios con TC por angiografía y RM por angiografía también son útiles para el diagnóstico etiológico, aunque no son tan sensibles ni dan tanto detalle de la circulación cerebral, necesaria a la hora de la intervención quirúrgica, como la angiografía convencional. No obstante, y como ha ocurrido con el diagnóstico de la HSA en su fase aguda, las características técnicas de los nuevos equipos de TC y de RM y, sobre todo, el desarrollo de nuevos programas que incluyen nuevas secuencias de exploración, están permitiendo una aproximación cada vez mayor de estas pruebas diagnósticas a la sensibilidad y especificidad del, hasta ahora, patrón estándar: la angiografía digital intraarterial (33). Entre el 20% y el 25% de los casos en los que se realiza un estudio angiográfico no se detecta un aneurisma. Una segunda angiografía identificará el aneurisma en aproximadamente el 19% de los casos, por lo que se recomienda repetirla en aquellos casos de HSA no perimesencefálica con una primera angiografía negativa, transcurridas al menos 2 semanas (34).

El Doppler transcraneal (DTC) es un método no invasivo y bastante útil a la hora de diagnosticar y llevar a cabo el seguimiento del vasoespasmo. La dificultad



para reconocer este proceso en las ramas más distales y la carencia de una buena ventana ultrasónica hasta en el 10% de los pacientes son las limitaciones de esta técnica, que presenta la ventaja de una buena correlación angiográfica (35). Hay que tener en cuenta que esta técnica debe practicarla una persona experimentada y que para un buen diagnóstico son necesarios varios estudios secuenciales. La RM por angiografía también es una buena técnica para la detección, localización, cuantificación, seguimiento y diagnóstico de las repercusiones (isquemia) del vasoespasmo; sus valores de especificidad, sensibilidad y predicción de falsos positivos y negativos se sitúan como promedio entre el 92% y el 98% con respecto a la angiografía convencional (36).

## Recomendaciones

- ❑ Ante la sospecha clínica de HSA, el paciente debe derivarse inmediatamente a un centro especializado (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se recomienda realizar una TC cerebral ante la sospecha de HSA, y una punción lumbar en caso de que ésta sea negativa. La RM realizada con algunas secuencias de exploración (ecografía de gradiente T2, FLAIR, combinaciones de secuencias) puede ser una alternativa, que también es de gran ayuda en situaciones iniciales con TC y punción lumbar negativas (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ La angiografía cerebral selectiva es de primera elección en el diagnóstico de la HSA. Cuando esté contraindicada se puede sustituir por una RM por angiografía o una TC helicoidal con contraste (TC por angiografía) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ En los casos de HSA no perimesencefálica en los que la primera angiografía haya resultado negativa, se recomienda realizar una segunda angiografía, transcurridas al menos unas 2 semanas (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).
- ❑ El DTC se recomienda para el diagnóstico y la determinación del vasoespasmo (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).

## Tratamiento de los pacientes con aneurismas cerebrales no rotos

El tratamiento de los aneurismas no rotos sigue siendo objeto de importante discusión y controversia. Hasta la fecha no existen estudios clínicos que comparen algún tipo de tratamiento activo frente a la actitud expectante y es poco probable que este tipo de estudios se diseñe en un futuro próximo. Por ello, las recomendaciones que se efectúen a este respecto se basan en los datos derivados de los escasos estudios sistemáticos que han contribuido al actual conocimiento de su historia natural; de éstos, el más relevante es el International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) (37). Por este tipo de estudios sabemos que la evolución de un aneurisma no roto se ve influida por tres tipos de factores: los relacionados con el paciente (edad, historia de HSA previa, comorbilidad), los relacionados con el aneurisma (tamaño, localización y morfología) y los relacionados con su tratamiento (actitud intervencionista o expectante, experiencia quirúrgica y/o endovascular del centro). Pero la certeza disponible sólo alcanza los niveles IV y V, lo cual sólo puede avalar un grado de recomendación C. Por otra parte, la mayoría de los trabajos abordan únicamente el tratamiento quirúrgico como única posibilidad de intervención, por lo que se desconoce si sus conclusiones serían aplicables en caso de contemplar la terapia endovascular como alternativa de tratamiento. Hasta el momento, se han tratado más de 20.000 pacientes en todo el mundo con aneurismas rotos y no rotos con el único método aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como terapia endovascular (Sistema Guglielmi de *coils* electrolargables, GDC) (38). Las series abiertas publicadas apuntan a una menor tasa de complicaciones relacionadas con el procedimiento, comparado con la intervención quirúrgica, pero sus resultados a largo plazo aún no se han establecido claramente (39, 40). Se necesita un estudio clínico aleatorizado, controlado y prospectivo que compare esta alternativa terapéutica con el clipaje quirúrgico para poder sustentar recomendaciones más firmes.

En cualquier caso, con la certeza disponible se puede afirmar: a) el riesgo de rotura de los aneurismas íntegros de cualquier tamaño coexistentes en pacientes que ya han sufrido una HSA es mayor que el de los de tamaño equivalente, en pacientes que nunca han tenido una HSA (37, 41-42), y b) los aneurismas de tamaño igual o superior a 10 mm tienen un riesgo superior de rotura que los de tamaño inferior. En este último caso debe considerarse el tratamiento quirúrgico



individualizadamente en algunos subgrupos en los que el riesgo es superior. Este es el caso de los aneurismas íntegros con un tamaño entre 6 y 9 mm que se presentan en pacientes jóvenes y/o con un saco aneurismático lobulado (42) y/o historia familiar de aneurismas íntegros o con HSA y/o localizados en el ápex de la arteria basilar (41).

Debe considerarse el tratamiento quirúrgico o endovascular de los aneurismas intradurales e intracavernosos sintomáticos en razón del efecto de masa ejercido sobre estructuras vecinas, especialmente los de gran tamaño (41).

En todos los casos, la actitud intervencionista debe adoptarse de forma individualizada, teniendo en cuenta la edad, la historia médica del paciente y la experiencia del centro en la técnica elegida.

¿Se debe realizar un cribado de la población con alto riesgo de presentar aneurismas intracraneales? Este grupo comprendería familiares de pacientes con aneurismas intracraneales y de aquellas familias con síndromes de riñón poli-quístico, de Marfan o de Ehlers-Danlos. El riesgo bajo de rotura del aneurisma, el riesgo inherente de la angiografía y el escaso porcentaje de aneurismas detectados han llevado a la recomendación de no realizar una angiografía en estos grupos de pacientes (43). Un último estudio de Ronkainen et al. (44) en que se realizó RM por angiografía a 698 familiares asintomáticos, mayores de 30 años, de pacientes con aneurismas intracerebrales encontró que el riesgo de presentar un aneurisma es cuatro veces mayor en familiares cercanos que en la población general, lo que hace que la RM por angiografía se considere una buena técnica de cribado, con valores de sensibilidad que oscilan entre el 69% y 93%, habiéndose mostrado especialmente útil en la detección de aneurismas mayores de 3 mm.

No obstante, un programa de cribado poblacional debe realizarse con criterios de rendimiento. No se han realizado estudios de este tipo, por lo que el grado de recomendación es C. En todo caso, estas exploraciones no están justificadas en la población general.

No hay suficientes datos que permitan aconsejar la realización sistemática de RM por angiografía a pacientes con los síndromes genéticos antes mencionados ni a familiares en primer grado de pacientes con HSA aneurismática (45).

Aunque se precisan más datos para poder afirmarlo con mayor rotundidad, en dos subpoblaciones podría estar indicada la detección sistemática de aneuris-

mas íntegros: personas con dos o más familiares en primer grado diagnosticados de aneurismas intracraneales o HSA aneurismática (síndrome de aneurismas intracraneales familiares) y los pacientes ya tratados de HSA aneurismática, ya que la tasa de formación de nuevos aneurismas es muy elevada, del 1%-2% (41, 46).

Existen varias escalas para la valoración de la HSA. Una de las más aceptadas y empleadas es la de Hunt y Hess (1968), posteriormente modificada por Hess (47), con seis niveles de estratificación que puntúan de 0 a 5, siendo 0 el aneurisma asintomático y 5 la situación de coma profundo con rigidez de descerebración. Se ha comprobado que la puntuación en la escala de Hunt y Hess en el momento del ingreso constituye un valor predictivo de mortalidad (48). Otras escalas bastante aplicadas en la valoración clínica de la HSA son la WFNS (49) y la de Glasgow.

Existen escalas que valoran la localización y magnitud de la HSA en la TC, como la de Fisher (50) y la de Hijdra (51). Son menos empleadas que las clínicas.

## Recomendaciones

- ❑ La RM por angiografía constituye una buena prueba de detección para los aneurismas íntegros (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se puede recomendar el tratamiento endovascular o quirúrgico de los aneurismas no rotos asintomáticos en pacientes jóvenes (< 45 años), sin enfermedades asociadas, con un tamaño mayor de 10 mm y con historia personal o familiar previa de HSA (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ Se considerará también tratamiento quirúrgico o endovascular en los aneurismas intradurales o intracavernosos de gran tamaño que ejercen un efecto compresivo sobre estructuras vecinas (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).
- ❑ En el resto de supuestos, la valoración debe ser individualizada



## Tratamiento médico de la hemorragia subaracnoidea

Entre las complicaciones neurológicas que pueden surgir tras una HSA se encuentran: el resangrado, el vasoespasmo, el edema cerebral, la hidrocefalia y las crisis comiciales. Entre las complicaciones médicas, se hayen la hipertensión, la hipotensión, el infarto agudo de miocardio, las arritmias cardíacas, el síndrome de dificultad respiratoria, el edema pulmonar, la neumonía, la hemorragia gastrointestinal, la anemia, la tromboembolia venosa, la hiponatremia, la hipernatremia, etc. (52). Anticiparse a la aparición de las mismas tomando las oportunas medidas profilácticas y aplicar el tratamiento correcto son factores fundamentales para el pronóstico del paciente con HSA.

### Resangrado

Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en las 2 semanas siguientes al inicio del episodio. La mortalidad entre los pacientes que resangran es el doble que la de aquellos en los que no se presenta esta complicación. El período de mayor riesgo para el resangrado es en las primeras 24 horas tras el episodio y se produce en el 4% de los pacientes; en los 14 días siguientes el riesgo acumulado de resangrado se mantiene en torno al 15%-25%, para posteriormente disminuir al 0,5%/día durante los días 15 a 30 (52, 53). Por lo tanto, ante la urgencia de un correcto diagnóstico y una rápida instauración del tratamiento se recomienda remitir a un centro especializado cualquier sospecha de HSA. Los pacientes que permanecen con un bajo nivel de conciencia tras el episodio, los de más edad, las mujeres y los que presentan una presión arterial sistólica (PAS) mayor de 170 mmHg son los que corren un mayor riesgo de resangrado (54).

Es obligatorio repetir la TC craneal para confirmar el diagnóstico. La prevención del resangrado es, por lo tanto, uno de los principales objetivos del tratamiento médico.

### Reposo en cama

En el Cooperative Aneurysm Study Group el reposo en cama por sí solo fue inferior que la intervención quirúrgica para prevenir el resangrado en el análisis global y también fue inferior al tratamiento antihipertensivo, intervención quirúrgica y ligadura carotídea en los grupos que completaron el tratamiento (55). Aunque el

reposo en cama hoy en día se contempla en todos los protocolos de HSA, debe ser combinado con otras medidas terapéuticas más eficaces en la prevención del resangrado.

El paciente debe estar en una habitación tranquila, con pocas visitas; la cabeceira a 30° para facilitar el drenaje venoso. Es importante evitar los esfuerzos que producen un aumento de la presión intracraneal (tratamiento sintomático de la tos, las náuseas y los vómitos, y del estreñimiento) (32, 56).

### ***Tratamiento antihipertensivo***

El tratamiento de la HTA para prevenir el resangrado constituye un tema controvertido. La hipotensión producida puede resultar perjudicial, sobre todo si existe vasoespasmo o hipertensión endocraneal, pues disminuye la perfusión cerebral (52). En un estudio aleatorizado con agentes antihipertensivos y antifibrinolíticos, Nibbelink (57) describió un mayor porcentaje de resangrado en los grupos tratados con antihipertensivos, aunque hay que tener en cuenta que el resangrado en estos pacientes estaba más relacionado con la presencia de la HTA que con su tratamiento. Además, este estudio fue realizado hace 20 años. Si se realizase hoy día con los nuevos antihipertensivos existentes, más seguros y eficaces, probablemente los resultados serían diferentes (55) En un estudio observacional realizado por Wijdicks (58) se observó que existía un mayor porcentaje de resangrado en los pacientes que no recibían tratamiento antihipertensivo, a pesar de presentar tensiones más bajas, comparados con los pacientes que sí recibieron tratamiento antihipertensivo, lo que indica que el resangrado puede estar más relacionado con cambios bruscos de tensión que con un valor específico de presión arterial (PA).

Se recomienda utilizar la analgesia precisa para el tratamiento adecuado de la cefalea y la agitación que pueda presentar el paciente y evitar así elevaciones bruscas de la PA. En principio, y si no hay contraindicación, se puede administrar metamizol o paracetamol, por vía oral o intravenosa, y si estos fármacos no son suficientes se pueden emplear derivados opioides vigilando la posible aparición de hipotensión (56).

### ***Tratamiento antifibrinolítico***

El papel que desempeña el tratamiento antifibrinolítico en la prevención del resangrado se ha estudiado desde 1967. Su empleo se basa en que el coágulo peri-



aneurismático formado en el lugar de la rotura actúa como refuerzo para prevenir posteriores resangrados y tras una HSA existe una estimulación de la actividad fibrinolítica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que podría facilitar no sólo la lisis de la sangre extravasada al espacio subaracnoideo, sino también la de este coágulo.

Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico [ATX] y  $\epsilon$ -aminocaproico [AEAC]) inhiben la activación del plasminógeno a plasmina estabilizando el coágulo (52). Atravesan la barrera hematoencefálica, pero sus concentraciones terapéuticas en LCR son menores que en el plasma y se alcanzan con posterioridad. Cuando se administran como una perfusión continua intravenosa, sin bolo inicial, las concentraciones en el LCR pueden tardar en alcanzarse hasta 36 horas, por lo que actuaría al final del período de máximo riesgo de resangrado. Entre sus efectos secundarios se encuentra la diarrea en el 24% de los casos (9), también la aparición de hidrocefalia es entre un 13% y un 25% más frecuente en estos pacientes, pues se ve dificultada la lisis de la sangre subaracnoidea, obstruyendo la libre circulación del LCR (59, 60), y un incremento de la enfermedad cerebral isquémica, sobre todo a partir del séptimo día de tratamiento, debida a alteraciones de la viscosidad y de las vías de la coagulación inducidas por los antifibrinolíticos (60, 61).

Gibbs y O’Gorman realizaron el primer estudio clínico con fibrinolíticos. Se trata de un estudio controlado pero no aleatorizado, y no se encontraron diferencias en el tratamiento con fibrinolíticos en cuanto a mortalidad y resangrado (62), aunque estimuló el estudio sobre su posible utilidad. Nibbelink et al. (63) compararon la evolución de 502 pacientes tratados con AEAC o ATX con un grupo de controles históricos no tratados, y hallaron el doble porcentaje de mortalidad y resangrado entre los no tratados frente al 11,65 de mortalidad y el 12,7% de resangrado a los 14 días en el grupo que recibió tratamiento. En este estudio no se hace referencia a la incidencia de vasoespasmo.

Adams et al. (60, 64) revisaron la experiencia con antifibrinolíticos en tres estudios, dos aleatorizados y uno prospectivo en fase IV, en los que se demostraba una reducción significativa del resangrado entre los pacientes tratados con antifibrinolíticos, aunque existía un aumento de isquemia cerebral retrasada e hidrocefalia. No se encontraron diferencias en la mortalidad en el primer mes.

Vermeulen et al. (61) llevaron a cabo un estudio con ATX, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se incluyeron 479 pacientes. Sólo 285 de los pacientes

aleatorizados presentaron signos angiográficos de aneurisma. La mortalidad fue del 28% en los pacientes tratados con ATX y del 32% entre los pacientes que recibieron placebo, diferencia no significativa. El resangrado entre el grupo ATX fue del 9%, mientras que en el grupo placebo fue del 24%. Este beneficio se ve disminuido por una mayor incidencia de isquemia cerebral en el grupo tratado (24% frente a 15%). Dentro del grupo placebo, el 51% de la mortalidad se debió a resangrado y el 27% a enfermedad isquémica, al contrario que en el grupo ATX, en el que la mortalidad por resangrado fue del 23% frente al 45% de enfermedad isquémica.

Pinna et al. (65), en un estudio retrospectivo en el que estudiaron 260 pacientes que recibieron ATX frente a 90 controles, obtuvieron resultados similares y apuntaron la posibilidad de asociar tratamiento antivasoespasmódico para mejorar los resultados con los antifibrinolíticos.

La mayoría de los estudios clínicos con antifibrinolíticos se realizaron antes de la introducción de los antagonistas del calcio en la prevención del vasoespasmio. Beck et al. (66) demostraron que la combinación de nicardipino y AEAC mejoraba los resultados, disminuyendo no sólo el resangrado sino también la incidencia de isquemia cerebral retardada.

Debido a que los antifibrinolíticos se asocian a una mayor incidencia de isquemia cerebral, su beneficio no repercute en cuanto a resultados finales.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio STAR, estudio aleatorizado y amplio, con 462 pacientes. Este estudio ha sido negativo para demostrar que el tratamiento antifibrinolítico (ATX) combinado con antagonistas del calcio e hipervolemia aportara beneficios sobre el tratamiento con hipervolemia y antagonistas del calcio solamente, cuando se valora el pronóstico medido con la Glasgow Outcome Scale, a pesar que se obtuviera una reducción significativa de los resangrados (67).

## Vasoespasmio

El vasoespasmio cerebral consiste en el estrechamiento del calibre arterial con disminución de la perfusión cerebral demostrada en el territorio distal de la arteria afectada. Puede afectar a uno o más vasos. Se manifiesta característicamente entre 3 y 5 días después de la HSA, como máximo entre 5 y 14 días después, y se resuelve de forma gradual en 2-4 semanas (68). Es la principal causa de morbimortalidad retardada. Con frecuencia se asocia con etiología aneurismática.



ca, aunque en ocasiones puede presentarse en la HSA de otras etiologías (52). El 30% de los pacientes con HSA presentan vasoespasmo clínico (9). En el 50% de los casos, éste se manifiesta como la aparición tardía de un nuevo déficit neurológico que puede resolverse o progresar hacia un infarto cerebral. En las últimas series analizadas, entre el 15% y el 20% de los pacientes presentan un infarto cerebral o fallecen a consecuencia del vasoespasmo (69). La progresión hacia un infarto cerebral sucede en el 50% de los casos sintomáticos y la recuperación sin déficit en el otro 50% puede suceder incluso con la persistencia angiográfica de vasoespasmo (68).

La cantidad de sangre extravasada al espacio subaracnoideo se correlaciona con la aparición de vasoespasmo. Los glóbulos rojos se hemolizan y se produce oxihemoglobina, que induce la aparición de radicales libres; éstos dan lugar a una peroxidación lipídica, lo cual implica un desequilibrio de la regulación del tono vasomotor del endotelio y generan la aparición de vasoespasmo. Durante todo este proceso se produce una activación del sistema de complemento (70, 71).

La intensidad del vasoespasmo se correlaciona con la aparición de síntomas isquémicos y con una mala evolución. La localización del aneurisma no influye en el desarrollo del vasoespasmo, pero los vasos adyacentes presentan vasoespasmo con mayor frecuencia (52). Suele ser más frecuente en mujeres, en pacientes con gran deterioro neurológico y, por lo tanto, alta puntuación en las escalas clínicas y en aquellos que presentan alteraciones electrocardiográficas (70). Sin embargo, el principal predictor de la aparición de vasoespasmo es la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo (72). El diagnóstico definitivo es angiográfico, pero ante la sospecha clínica de vasoespasmo y apoyándose en el estudio con DTC, una prueba fácilmente aplicable a la cabecera del enfermo, se deben emplear todas las medidas terapéuticas con utilidad demostrada existentes en la actualidad para evitar la progresión hacia el infarto cerebral.

### ***Hipertensión, hipervolemia y hemodilución (triple H)***

Hay varios estudios no controlados (73-75) que describen la mejoría y la resolución de déficit neurológicos asociados al vasoespasmo tras producir un aumento inducido de la PA, expandir el volumen y/o hemodiluir. Cuando estos resultados se comparan con controles históricos, se observa una mejora en los resultados finales atribuida a estas medidas terapéuticas. La eficacia de la terapia tri-

ple H no se ha demostrado en estudios controlados y los estudios realizados en cuanto al flujo cerebral tras el inicio de la terapia son contradictorios. Tampoco hay estudios que determinen cuál de las tres medidas es más eficaz. Con esta terapia la mortalidad y la progresión a infarto cerebral es del 15% en las series que consiguen mejores resultados (73).

En un estudio aleatorizado reciente, con una serie corta de 82 pacientes, no se demostró eficacia de la hipervolemia en la prevención del vasoespasmio, al no incrementar el flujo cerebral. Se considera que es importante mantener la normovolemia y evitar la hipovolemia (76).

El inicio de este tratamiento se asocia a un elevado riesgo de insuficiencia cardíaca, alteraciones hidroelectrolíticas, edema cerebral, alteraciones de la coagulación y resangrado (74) y ha de comenzarse una vez clipado o embolizado el aneurisma. El tratamiento se prolonga hasta superar el período de riesgo de aparición de vasoespasmio o hasta la desaparición de éste según parámetros clínicos o a partir de DTC.

Son precisos nuevos estudios clínicos para ampliar la documentación de la eficacia de este tratamiento.

### ***Antagonistas del calcio***

La presencia de calcio intracelular es un elemento importante a la hora de mantener la contracción del músculo liso y, a la vez, es un elemento crítico en el proceso de la muerte celular. Los fármacos antagonistas del calcio evitan la entrada del calcio en la célula bloqueando los canales transportadores de éste y, por lo tanto, pueden prevenir el vasoespasmio y sus consecuencias (77).

El nicardipino es un fármaco bastante soluble, lo cual facilita su administración parenteral en dosis de 0,075 mg/kg/h a 0,15 mg/kg/h durante 14 días. Los primeros en emplearlo como tratamiento preventivo del vasoespasmio cerebral en la HSA fueron Flamm et al. (78), que observaron que la perfusión continua de nicardipino en dosis elevadas disminuía la frecuencia de vasoespasmio e infarto cerebral. Posteriormente, en un gran estudio (79) aleatorizado doble ciego se trataron 449 pacientes con nicardipino y 457 con placebo; aunque los resultados finales a los 3 meses fueron similares en ambos grupos, se produjo un 30% de descenso en la incidencia de vasoespasmio sintomático en el grupo que recibió nicardipino. En este estudio se permitía el tratamiento sintomático del vasoes-



pasmo con la terapia triple H observándose el 26% más de uso de esta terapia en el grupo placebo.

El nimodipino es un fármaco bastante seguro y la mayoría de los pacientes lo toleran bien. Angiográficamente no se ha demostrado que afecte el calibre vascular (54). Disminuye la PA y esto, a su vez, reduce el riesgo de resangrado y la mortalidad tras HSA de forma independiente del momento en que se realice la intervención quirúrgica (80). La respuesta hipotensora frente al nimodipino es distinta en cada paciente. En algunos casos es necesario retirar el tratamiento en algunos pacientes por hipotensión grave, con la consiguiente disminución del flujo cerebral (81). La cefalea es otro de sus efectos secundarios más frecuentes. Su metabolismo es hepático, por lo que las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia hepática. Una de las pautas habitualmente empleadas consiste en iniciar una perfusión intravenosa continua a través de una vía central aumentando las dosis de forma progresiva y con un control estricto de la PA. Se inicia a un ritmo de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso/h. Según la PA se va incrementando a un ritmo de 0,2 mg = 1 ml/h hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso/h. El nimodipino por vía intravenosa se mantiene 14 días, pasando entonces a la administración oral de 360 mg/día hasta el día 21 de evolución. Existe más experiencia que con nicardipino.

Allen et al. (82) observaron que el nimodipino administrado por vía oral reducía la gravedad de los déficit causados por isquemia, lo cual condujo a realizar estudios más amplios, como los de Philippon, Mee y Petruk (83-85). Todos estos estudios demostraron la eficacia del nimodipino y disminuyeron la morbilidad secundaria a isquemia cerebral retardada, pero no demostraron influir en la mortalidad. El estudio de Pickard (86) consiguió demostrar por primera vez una reducción de la mortalidad, confirmada posteriormente por Öhman et al. (87). En el metaanálisis realizado por Barker et al. (88), que analizó 1.202 pacientes procedentes de siete estudios clínicos, entre los que se incluyeron los anteriormente mencionados, resulta estadísticamente significativa la mejoría clínica en el grupo tratado con nimodipino frente a placebo ( $p = 0,004$ ). Un estudio reciente indica que el nimodipino produce un aumento de actividad fibrinolítica en plasma (89). El mecanismo de acción consiste en una disminución del inhibidor del activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA). El trabajo demuestra que existen diferencias significativas entre los pacientes tratados y no tratados con nimodipino. Se trata, sin embargo, de una muestra corta.

## **Otras terapias**

El mesilato de tirilazad es un 21-aminoesteroide no glucocorticosteroide que presenta una acción antioxidante, quelante de hierro e inhibidora de la peroxidación lipídica. Kassel et al. (90) realizaron un estudio clínico aleatorizado comparando placebo y nimodipino intravenoso frente a nimodipino intravenoso y tirilazad en dosis de 0,2 mg/kg de peso o 6 mg/kg de peso en 1.023 pacientes. Observaron que el grupo tratado con tirilazad en dosis de 6 mg/kg de peso disminuía el vasoespasmo, la mortalidad y mejoraba la situación funcional a los 3 meses, aunque estos resultados sólo fueron significativos en hombres, sin encontrar diferencias en los otros grupos.

En otro estudio, llevado a cabo por Haley et al. (91), se analizaron 897 pacientes distribuidos en tres grupos en los que se comparó placebo, tirilazad 2 mg/kg de peso y 6 mg/kg de peso, y todos ellos recibieron además nimodipino oral. El tratamiento se inició en las primeras 48 horas y se mantuvo durante 10 días. No se encontraron diferencias en cuanto a morbimortalidad o en la incidencia de isquemia cerebral retrasada en los tres grupos ni a los 14 días ni a los 3 meses, excepto una disminución en la frecuencia de vasoespasmo en el grupo de 6 mg/kg de peso de tirilazad en pacientes varones con grados IV y V de Hunt y Hess. Los resultados diferentes en ambos estudios han intentado explicarse por los distintos criterios de inclusión de los pacientes y por los protocolos de tratamiento, fundamentalmente por el uso o no de anticonvulsivos.

Posteriormente se han publicado los resultados de otros dos grandes estudios con dosis altas de tirilazad (15 mg/kg); sólo uno de ellos ha demostrado beneficio en las mujeres con HSA aneurismática y grados de Hunt y Hess altos (IV y V) (92, 93).

El ácido acetilsalicílico (AAS) se mostró como un medicamento seguro y posiblemente efectivo en un estudio corto de 50 pacientes realizado para comparar AAS frente a placebo después de la intervención quirúrgica del aneurisma y valorar la situación funcional a los 4 meses. Se necesitan estudios más amplios para poder corroborar estos resultados (94).

Las reacciones desencadenadas por los radicales libres pueden ser inhibidas por la superóxido dismutasa y los derivados del tropolone (U88999E), y actualmente se están desarrollando estudios en modelos animales (95, 96).

Otro captador de radicales libres, en este caso sin efecto vasoactivo, es el nicaraven (AVS [+/-]-N, N'-propilenodinicotinamida). Asano et al. (97) realizaron un



estudio multicéntrico doble ciego en el que se incluyeron 162 pacientes con HSA a los que se administraron 4 g de AVS por vía intravenosa o placebo en los primeros 5 días tras el episodio hasta completar 10-14 días. La isquemia cerebral retrasada se redujo en el 34,5% ( $p < 0,05$ ); hubo una mejoría en la escala de Glasgow significativa a los 30 días y una reducción en la mortalidad a los 3 meses. Estudios preliminares en animales han demostrado la eficacia del FUT-175, mesilato de nafamostatato, un inhibidor del sistema de complemento, en la prevención del vasoespasmó tras HSA (98). En un estudio no aleatorizado, el nitroprusiato sódico administrado por vía intratecal demostró ser efectivo y seguro en el tratamiento del vasoespasmó resistente en pacientes con HSA de grados III-V. Son resultados provisionales que necesitan ser ampliados (99).

Hay un estudio prospectivo y aleatorizado en marcha para comprobar la eficacia del rt-PA intratecal en la prevención del vasoespasmó (100), dado que existe suficiente certeza clínica y experimental de que la gravedad del vasoespasmó se correlaciona con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo (71) (niveles de evidencia III-V, grado de recomendación C).

En otro estudio se administró urocinasa intratecal tras el clipaje del aneurisma en un grupo de 28 pacientes en el grupo 3 de Fisher, y se observó vasoespasmó sintomático en sólo 3 de los casos (101).

Otras futuras terapias consisten en: bloqueadores de los receptores de la endotelina (BQ-123), inhibidores de la proteincinasa C (71) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (102).

Varios estudios no controlados demuestran una importante mejoría de la situación neurológica tras angioplastia transluminal en aquellos pacientes con vasoespasmó resistente al tratamiento farmacológico. Existe mejoría en el 60-80% de los pacientes y en la gran mayoría no se observa recurrencia del vasoespasmó. El 5% de los casos puede complicarse con rotura vascular (103, 104). Es necesario todavía realizar estudios controlados.

### **Recomendaciones**

El reposo en cama o el tratamiento antihipertensivo son útiles como medidas coadyuvantes (niveles de evidencia II y III, grado de recomendación B).

No se recomienda el uso de antifibrinolíticos (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

La terapia triple H no se recomienda de forma generalizada, aunque en algunos casos puede ser útil para el tratamiento del vasoespasmio, aplicada una vez excluido el aneurisma (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).

Se recomiendan los antagonistas del calcio, en particular nimodipino, para la prevención del vasoespasmio (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).

El tratamiento con angioplastia transluminal puede ser eficaz en el tratamiento del vasoespasmio resistente al tratamiento convencional (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C).

## **Complicaciones médicas relacionadas con la HSA**

Dentro del grupo de pacientes que tras una HSA presentan una mala evolución, en el 40% de los casos ésta es consecuencia de complicaciones médicas, distintas al vasoespasmio o resangrado, surgidas tras el episodio de hemorragia inicial, por lo que es importante diagnosticarlas y tratarlas precozmente. Analizar el tratamiento de las muchas complicaciones médicas que pueden surgir queda fuera del alcance de esta guía, por lo que se comenta brevemente el tratamiento de la hidrocefalia y las convulsiones.

### ***Hidrocefalia***

La presencia mantenida de sangre en el espacio subaracnoideo puede producir un bloqueo en el mecanismo de reabsorción, dando lugar a la aparición de hidrocefalia, por lo que los tratamientos encaminados a disminuir la sangre subaracnoidea producirán a su vez una disminución en la frecuencia de la hidrocefalia. La HSA es una de las principales etiologías del cuadro de hidrocefalia normotensiva.

La incidencia es variable dependiendo de los criterios elegidos para el diagnóstico y corre paralela al grado de afectación clínica, pero es más frecuente en pacientes con grados IV-V de Hunt y Hess. Basados en criterios de TC la hidrocefalia en la fase aguda está presente en el 63% de los casos (105); según criterios clínicos (disminución del nivel de conciencia, déficit motor bilateral, miosis y



desviación ocular inferior) la incidencia oscila en torno al 14%-34%(106) y la frecuencia de la hidrocefalia inicialmente sintomática es aún menor, del 13,2% (107).

Parece existir una asociación entre la presencia de hidrocefalia y la aparición de vasoespasmos (103). Su tratamiento es controvertido y no existen estudios clínicos al respecto. Aunque en la fase aguda la hidrocefalia suele resolverse de manera espontánea, muchos pacientes requieren la implantación de una derivación y entre el 50% y el 80% presentarán una mejoría (106, 108) (niveles de evidencia IV-V, grado de recomendación C). Existe un aumento del riesgo de resangrado y/o infección, meningitis/ventriculitis asociado a este procedimiento. Se recomienda llevar a cabo un seguimiento con técnicas de neuroimagen para valorar la evolución de la hidrocefalia y tomar una actitud expectante frente a la implantación de una válvula, excepto cuando el paciente presente un gran deterioro clínico. Entre las medidas médicas encaminadas al tratamiento de la hidrocefalia se encuentran el empleo de esteroides, manitol o punciones lumbares de repetición (108).

### **Convulsiones**

Aproximadamente el 25% de los pacientes con HSA desarrollarán crisis convulsivas y la mayoría en las primeras 24 horas (52). Las crisis durante el período de hospitalización son infrecuentes pero en el caso de producirse incrementan el riesgo de resangrado. Los factores de riesgo para presentar crisis tras una HSA incluyen: aneurismas en el territorio de la arteria cerebral media, infarto, hematoma intraparenquimatoso y antecedentes de hipertensión arterial (110, 111). No se han realizado amplios estudios controlados para responder a la cuestión del uso de antiepilépticos de forma profiláctica en la fase aguda tras HSA. Estudios recientes incluso los desaconsejan al haber observado una peor evolución cognitiva en los pacientes tratados con fenitoína tras una HSA (112).

### **Recomendaciones**

Se recomienda la implantación de un drenaje de derivación ventriculoperitoneal en la hidrocefalia secundaria a HSA en pacientes con deterioro clínico evidente y estudio de neuroimagen compatible (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C).

No existen datos concluyentes que permitan recomendar el uso profiláctico de anticomiciales en la HSA aneurismática.

## Terapia endovascular en la hemorragia subaracnoidea

La principal etiología de la HSA, si se exceptúa la traumática, es la rotura de un aneurisma (65%-70% de casos). Existen otras muchas causas de HSA, pero en este apartado sólo se tratará el tratamiento endovascular de los aneurismas rotos. El hecho fundamental del tratamiento en esta enfermedad, es prevenir el resangrado del aneurisma. Clásicamente se ha realizado clipando el cuello del aneurisma mediante tratamiento neuroquirúrgico, tanto en los aneurismas rotos como en los íntegros. En los últimos 20 años el desarrollo de las técnicas endovasculares ha ido invirtiendo la situación, fundamentalmente a partir del año 1991, en el que Guglielmi introdujo los *coils* (Guglielmi DeTachable Coil), como un método alternativo a la intervención quirúrgica, para tratar aneurismas seleccionados. La finalidad del tratamiento endovascular con *coils* es impedir el flujo de sangre en el interior del saco aneurismático mediante la introducción de éstos, produciendo una trombosis y una exclusión del aneurisma. Un hecho ventajoso fundamental respecto a la intervención quirúrgica es que la embolización se puede realizar en el mismo acto diagnóstico, al practicar el estudio angiográfico craneal.

La embolización mediante técnicas endovasculares ha evolucionado de forma muy rápida en los últimos años. En el momento actual existen microcatéteres y microguías que permiten a un neurorradiólogo experto llegar a prácticamente todos los aneurismas; esto, junto a los nuevos materiales de embolización, excluye de la circulación a la gran mayoría de aneurismas. El advenimiento de los *coils* GDC constituyó un avance definitivo en el tratamiento de la HSA por rotura de aneurisma (113, 114). El *coil* de platino se suelta mediante un mecanismo de electrólisis, y se adapta al fondo de saco aneurismático. Este tratamiento se emplea tanto en los aneurismas rotos como íntegros, con resultados muy satisfactorios (115-121). Los resultados de las series quirúrgicas se han mantenido muy estables en los últimos 20 años, constatando que sólo un tercio de los pacientes recuperan el estado neurológico previo a la enfermedad (115). El tratamiento endovascular intenta reducir la morbimortalidad de la técnica y aumentar el beneficio del tratamiento precoz de la HSA.

Actualmente, las técnicas que se emplean para la oclusión de los aneurismas son fundamentalmente dos que se exponen a continuación.



### ***Técnicas de oclusión del aneurisma mediante el sacrificio de la arteria portadora***

Esta técnica se utiliza para la obliteración de aneurismas grandes o gigantes, y para algunos aneurismas fusiformes (122), localizados tanto en la circulación carotídea como vertebrobasilar. La presentación clínica de dichos aneurismas puede ser de HSA si existe rotura, efecto de masa, isquemia o crisis comiciales. Antes de decidir sacrificar la arteria portadora (carotída o vertebral) del aneurisma, debe realizarse un estudio de la anatomía del mismo, (tamaño, localización, calcificaciones y trombos), de la circulación colateral y de la perfusión y función cerebral.

El estudio de la anatomía del aneurisma puede realizarse mediante las diferentes técnicas de neuroimagen (TC, RM, TC por angiografía, RM por angiografía) y por angiografía digital y angiografía tridimensional.

La circulación colateral debe estudiarse mediante angiografía digital. La RM por angiografía puede dar una idea aproximada de las características del polígono de Willis, pero no de los aspectos dinámicos. Durante la angiografía, la oclusión mecánica temporal de las arterias del cuello informa de manera fehaciente del funcionalismo de las arterias comunicantes anteriores y posteriores como arterias colaterales de la circulación cerebral.

La función y perfusión cerebral puede ser estudiada mediante electroencefalograma (EEG), tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT) y parenquimografía cerebral. El DTC en manos expertas también constituye un elemento de gran valor para el estudio de la circulación colateral.

Para evitar una lesión isquémica cerebral tras el sacrificio de la arteria portadora se realiza una oclusión temporal, durante 20-30 minutos, de dicha arteria, mediante un balón. Durante este tiempo se realiza un seguimiento clínico, con EEG y/o SPECT del paciente. Si el paciente tolera la oclusión temporal, se realiza la oclusión definitiva de la arteria portadora, mediante un balón que se coloca de forma proximal, en la mayoría de casos, o distal, inmediatamente después del aneurisma, en los casos restantes. Los partidarios de esta última colocación quieren evitar las posibles embolias distales, cuando se trombosa el aneurisma.

Los balones siguen siendo el material más usado para la oclusión definitiva de una arteria portadora. En manos expertas, el procedimiento es rápido, fácil y barato. Estos balones son de látex o silicona. El balón es colocado, «largado», en

el lugar preciso; si el paciente tolera la oclusión temporal de la arteria y la angiografía se demuestra que existe una buena circulación colateral. En la mayoría de los casos se coloca un balón de seguridad proximal al primero, para evitar problemas en caso de que un balón se deshinch. En ciertos aneurismas gigantes se usan *coils* además de sacrificar la arteria.

El seguimiento a largo plazo del tratamiento de estos aneurismas mediante RM por angiografía o angiografía digital demuestra una oclusión progresiva y una disminución del tamaño del aneurisma, mejorando el efecto de masa.

Para evitar el sacrificio de una arteria, en los últimos años, se han desarrollado técnicas alternativas, como el *remodelling* o reconstrucción del aneurisma (123), que consiste en la introducción de *coils* en el saco aneurismático y su compactación mediante un balón que se hincha durante unos segundos en el cuello del aneurisma. Otra técnica que se está imponiendo de forma clara es la colocación de una prótesis vascular (*stent*) intracraneal en los aneurismas que tienen las características descritas en este apartado.

### ***Técnicas de obliteración del aneurisma conservando la luz de la arteria portadora***

La introducción de los *coils* GDC en 1989 (113, 114) relegó el uso de otros tipos de materiales anteriores (balones, alcohol) y dio un impulso definitivo al tratamiento endovascular. La técnica consiste en la cateterización endovascular del aneurisma y la introducción de los *microcoils* de platino en su interior, que se sueltan mediante un mecanismo eléctrico hasta conseguir la oclusión del saco. Habitualmente se utilizan varios *coils* de diferente diámetro y longitud para rellenar el aneurisma. Los fenómenos trombóticos posteriores excluyen el aneurisma de la circulación.

Los resultados anatómicos de la embolización con *coils* GDC están relacionados directamente con el diámetro del cuello del aneurisma; si el cuello está bien formado y es estrecho el resultado de la embolización es mejor. La localización del aneurisma y el estado clínico del paciente tienen menor importancia en relación con el resultado anatómico. Durante los primeros años del tratamiento endovascular en las series publicadas predominaban los aneurismas vertebrobasilares, debido a que los aneurismas de esta localización eran los que se trataban con *coils*, por la elevada mortalidad de las series neuroquirúrgicas. El paso del tiempo



po y los resultados obtenidos han llevado a que en la actualidad se traten aneurismas de cualquier localización y que este tratamiento constituya la primera posibilidad terapéutica.

Una de las grandes ventajas del tratamiento endovascular lo constituye el hecho de que permite la embolización en el momento de la angiografía diagnóstica, lo cual redundaría en un tratamiento más efectivo del vasoespasmio secundario a la HSA, y que aparece posteriormente. Otra ventaja es que puede realizarse la embolización de más de un aneurisma en una única sesión.

En los pacientes que han sido embolizados se realizan controles angiográficos periódicos (6 meses, 1 año, 2 años) para volver a embolizar en aquellos casos en los que ha habido una reapertura del cuello del aneurisma. En una serie de Viñuela et al. (124) un control angiográfico a los 6 meses, demostró que existía una reapertura parcial, secundaria a la compactación del *coil* en el fondo de saco del aneurisma (3,6% en los aneurismas de cuello con diámetro pequeño; 12,2% en los aneurismas pequeños de cuello ancho; 23% en los aneurismas mayores de 10 mm y en el 37% de los aneurismas gigantes. En el 5,2% de los aneurismas embolizados fue necesaria una intervención quirúrgica para clipar el cuello. Es frecuente que sean precisas varias sesiones de embolización para conseguir la oclusión completa de un aneurisma.

Las complicaciones más frecuentes en el acto terapéutico son: la perforación del aneurisma (2,4%), la embolia cerebral (2,7%), la oclusión de la arteria portadora (2,4%), la disección de la arteria o del cuello del aneurisma (0,61%) y la rotura del *coil* (0,9%). Cabe mencionar que la mayor parte de estas complicaciones pueden ser resueltas en el mismo momento de la técnica.

Otras complicaciones son las nuevas hemorragias del aneurisma cuando no se ha ocluido perfectamente y el efecto del tratamiento en la incidencia del vasoespasmio.

Las series quirúrgicas han demostrado el potencial resangrado de los aneurismas, cuando no han quedado perfectamente clipados (125). Por ello, la finalidad fundamental del tratamiento endovascular es la oclusión total del aneurisma, que se consigue en el 75%-85% de los casos (116, 124, 126, 127) y que con frecuencia requiere más de una sesión de embolización. La oclusión completa es más fácil cuando el aneurisma presenta un cuello bien delimitado y con un diámetro pequeño (128, 129). En el estudio de Kuether et al. (130) en el que se inclu-

yeron 74 pacientes, de los mismos pudieron ocluirse de forma total (100%) el 40% de los aneurismas, en el 52% de los casos la oclusión fue del 90%-99% y en el 8% fue incompleta. Al cabo de 1,9 años de seguimiento no se produjo ningún resangrado de los aneurismas que se ocluyeron totalmente; hubo una incidencia de resangrado del 2,6% (tasa de 1,4% anual) en los que la oclusión fue del 90%-99% y en aquellos en los que la oclusión fue incompleta, la incidencia de resangrado fue del 16,7% (1 de cada 6 pacientes) después de 2,4 años, con una tasa anual del 7,3%. En otras series de la literatura médica, en aneurismas rotos, el resangrado después del tratamiento endovascular varía entre el 6,25% y el 27% (116, 120, 127).

Por otra parte, el reconocimiento de una mayor incidencia de vasoespasmos en los pacientes tratados de forma endovascular es controvertido (131).

El debate en cuanto al tratamiento de elección (quirúrgico o endovascular) frente a un aneurisma que ha sangrado se ha zanjado con la publicación del estudio ISAT (132). Se seleccionaron 2.143 pacientes con aneurismas que habían sangrado y se distribuyeron de forma aleatoria para tratamiento neuroquirúrgico ( $n = 1.070$ ) o endovascular ( $n = 1.073$ ). Se realizó un seguimiento clínico a los 2 meses y al año. El objetivo principal del estudio era la evaluación del estado clínico de los pacientes mediante la escala de Rankin para aquellos que se hallaban en estado de dependencia o muerte, 3-6. El estudio se interrumpió por el Steering Committee al realizar un análisis intermedio de los resultados. El 23,7% de los pacientes en los que se aplicó tratamiento endovascular eran dependientes o habían fallecido al año de seguimiento, frente al 30,6% de los pacientes que fueron operados ( $p = 0,0019$ ). La reducción del riesgo relativo y absoluto en cuanto a dependencia y muerte era del 22,6% (IC 95%: 8,9-34,2) en el grupo de tratamiento endovascular y del 6,9% (2,5-11,3) en el grupo de tratamiento neuroquirúrgico. Dos pacientes de 1.276 tratados de forma endovascular habían vuelto a presentar hemorragia al año de seguimiento, y ninguno de los 1.081 tratados con cirugía. La interpretación del estudio es que el tratamiento endovascular es mejor que el quirúrgico para los aneurismas que han sangrado y que el riesgo de volver a sangrar a largo término es muy bajo, aunque algo más frecuente en los pacientes en los que el tratamiento ha sido endovascular.

Por otra parte, el tratamiento endovascular sigue mejorando de forma muy rápida en innovaciones técnicas. Existen nuevos *coils* que han incorporado materiales bioactivos como el factor de crecimiento de los fibroblastos (133), el coláge-



no (134) y el ácido láctico poliglicólico (135), que potencian el crecimiento celular para conseguir la cicatrización y la oclusión del aneurisma. Para el tratamiento de los aneurismas con cuello ancho y aneurismas de morfología compleja se está imponiendo el uso de la técnica del remodelamiento (136) y de *stents* (137). El nuevo *stent* Neuroform (Boston Scientific) diseñado específicamente para uso intracraneal se usa cada vez más para el tratamiento de estos aneurismas (137).

Asimismo, las nuevas técnicas de imagen como la angiografía digital tridimensional definen con mayor precisión la morfología y el volumen de los aneurismas para el tratamiento endovascular con los nuevos *coils* (138), y existen más referencias en la literatura médica del seguimiento a largo plazo de los aneurismas tratados con *coils*, con una recurrencia media del 21% (139). Los factores de predicción de recurrencia incluyen el tamaño (diámetro >10 mm), oclusión inicial incompleta, tiempo de seguimiento y tratamiento en la fase aguda (139). También es evidente que los resultados del tratamiento endovascular son mejores cuando la técnica es realizada por equipos de neurorradiología expertos con un volumen importante de casos tratados anualmente (140).

## Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la HSA tiene como objetivo reducir el riesgo de resangrado del aneurisma subyacente mediante el pinzamiento de éste, disminuir el efecto de masa de la hemorragia y del vasoespasmo arterial mediante la evacuación de la sangre intracraneal, así como prevenir y resolver el deterioro neurológico asociado a la hidrocefalia con la colocación de un drenaje ventricular (141).

Diversos estudios prospectivos demostraron hace más de cuatro décadas que la intervención quirúrgica del aneurisma conseguía mejores resultados en la prevención del resangrado que el tratamiento médico conservador en pacientes con HSA (142). Posteriormente, el Estudio Cooperativo de Aneurismas demostró que la cirugía directa del aneurisma (pinzamiento o *wrapping*) realizada en los primeros 3 meses tras la HSA se asociaba con una reducción significativa del riesgo de resangrado en comparación con el reposo en cama, la ligadura carotídea o la hipotensión (143).

El momento idóneo (cirugía temprana o cirugía diferida) para la realización de la operación del aneurisma es un aspecto debatido, pues las decisiones se fundamentan en estudios clínicos no aleatorizados. En el Estudio Cooperativo

Internacional sobre el momento en el que debe practicarse la intervención quirúrgica del aneurisma se observó que el resangrado prequirúrgico era inferior en los pacientes con cirugía precoz (5,7% si eran tratados en los primeros 3 días) comparado con los tratados de forma diferida (12,7% y 21,5% si eran tratados a partir de la primera y segunda semana, respectivamente) (144, 145). Sin embargo, la evolución clínica a largo plazo de los pacientes fue similar en ambos grupos. En un estudio prospectivo no aleatorizado se observó una menor mortalidad en los pacientes con cirugía precoz (146). En otro estudio retrospectivo no se observaron diferencias en la mortalidad de los pacientes tratados con cirugía precoz o diferida excepto en el subgrupo de pacientes con estado clínico deteriorado (grados IV-V de Hunt y Hess) (147).

En general, se practica la cirugía temprana del aneurisma en aquellos pacientes con buena situación clínica (grados I-III de Hunt y Hess) (147, 148). La morbimortalidad quirúrgica depende de factores como la complejidad, el tamaño y la localización del aneurisma, así como del estado neurológico prequirúrgico (145, 148). La morbimortalidad quirúrgica en la HSA depende también de la experiencia del centro hospitalario en el tratamiento de este tipo de proceso patológico. Las decisiones sobre el momento adecuado para practicar la intervención quirúrgica, el abordaje quirúrgico o la posibilidad del tratamiento previo del aneurisma con técnicas endovasculares deben analizarse particularmente en cada caso (141, 148). La utilización de corticosteroides antes de la intervención no está apoyada por ningún estudio clínico (148). La duración de la hipotensión durante la cirugía debe limitarse al máximo, mientras que otras medidas, como la oclusión temporal de la arteria aferente del aneurisma durante la disección de éste, la derivación transitoria o el empleo de la hipotermia debe estudiarse en cada caso (141, 148). Algunos aneurismas, en particular los fusiformes y los gigantes, no pueden ser pinzados y se emplean otras técnicas como el pinzamiento, la aneurismorrafia o la escisión y posterior reconstrucción vascular (141, 148). La oclusión permanente de la arteria aferente del aneurisma o la ligadura carotídea puede estar indicada en casos seleccionados.

Existe evidencia clínica y experimental que relaciona la intensidad del vasoespasmo con la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. Aunque no existen estudios aleatorizados, en algunos casos de HSA con hematomas parenquimatosos y deterioro clínico del paciente puede estar indicado el drenaje quirúrgico del mismo (141, 148). Algunos autores proponen asociar hemicraniectomía descompresiva si la HSA se acompaña de hematomas de gran tamaño (149).



En los pacientes con hidrocefalia aguda obstructiva y deterioro del nivel de conciencia se recomienda la colocación de un drenaje ventricular, aunque puede incrementar el riesgo de resangrado e infecciones (148). En los pacientes con hidrocefalia crónica sintomática se puede colocar un drenaje ventricular permanente (148).

A pesar del gran avance de las técnicas neuroquirúrgicas de los aneurismas cerebrales, la introducción de las técnicas endovasculares como alternativa terapéutica ha suscitado gran controversia sobre qué técnica era la idónea y en qué clase de aneurismas. Se ha publicado un estudio aleatorizado con pocos pacientes en el que no se observaron diferencias en cuanto al pronóstico funcional entre ambos procedimientos (150, 151). Tampoco se ha demostrado que la incidencia de vasoespasmos sea diferente en los pacientes tratados con cirugía precoz o tratamiento endovascular, ya que algunos estudios comunican una mayor incidencia de vasoespasmos y complicaciones isquémicas tras emplear técnicas endovasculares (152) y otros tras procedimientos quirúrgicos (153).

No obstante, gran parte de estas cuestiones se han analizado en el International Subarachnoid Aneurysm Treatment Study (ISAT), un estudio prospectivo y aleatorizado que comparó la intervención quirúrgica frente al tratamiento endovascular en 2.143 pacientes con HSA y aneurismas intracraneales susceptibles de ser tratados con cualquiera de las dos técnicas (154). Se incluyeron pacientes con aneurismas de circulación anterior (97%), de tamaño medio (92% menores de 10 mm) y con HSA en buena situación clínica (88% grados 1-2 de la WFNS). Ambos procedimientos se realizaron de forma temprana tras la aparición de la HSA con un tiempo medio inferior a 2 días aunque el tratamiento endovascular se practicó significativamente antes que el quirúrgico. El estudio se interrumpió de forma prematura tras la realización de un análisis intermedio en el que se demostró una clara superioridad del tratamiento endovascular sobre el tratamiento quirúrgico en términos de incapacidad funcional o fallecimiento al cabo de un año de seguimiento. El porcentaje de pacientes con dependencia o muerte a los 2 meses en el grupo de pacientes con terapia endovascular fue significativamente menor (25,4%) comparado con el observado en los pacientes asignados a cirugía (36,4%). Estas diferencias de pronóstico funcional se mantuvieron en el análisis a un año con porcentaje del 23,7% en el grupo de tratamiento endovascular y del 30,6% en el grupo quirúrgico (reducción del riesgo absoluto del 6,9%; reducción del riesgo relativo del 22,6%). La mortalidad anual fue similar en ambos grupos terapéuticos: del 8,1% en el tratamiento endovascular y del 10,1% en el quirúrgico. El resangrado del aneurisma tras el procedimiento se observó en el 3,2%

de los pacientes tratados con *coils* y en el 1,3% de los tratados con cirugía debido a cierre incompleto del mismo en la mayoría de los casos (155). Solamente se observaron resangrados después del primer año en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular. Para evaluar los resultados de resangrado, especialmente en el grupo no quirúrgico, es necesario un seguimiento al menos hasta el quinto año, pues el cierre incompleto del aneurisma suele ser más frecuente con este tratamiento (155).

En el estudio ISAT más del 90% de los aneurismas incluidos se localizaron en la circulación anterior y, por lo tanto, los aneurismas de territorio posterior estaban poco representados pues se seleccionaban de forma mayoritaria a tratamiento endovascular (155). Un estudio retrospectivo sugiere que las técnicas endovasculares consiguen mejores resultados que la cirugía del aneurisma en la punta de la basilar (156), mientras que otros obtienen buenos resultados quirúrgicos en aneurismas rotos de la misma localización (157). Del mismo modo, los pacientes con aneurismas de la arteria cerebral media con localización y anatomía complicada se seleccionaron de forma no aleatorizada para tratamiento quirúrgico. Estudios no aleatorizados sugieren un mayor beneficio de la cirugía en este tipo específico de aneurismas (158).

En ocasiones, al realizar la arteriografía cerebral se detectan aneurismas intracraniales que no son la causa de la HSA y se consideran asintomáticos. El tratamiento de este tipo de aneurismas que todavía no han provocado síntomas de HSA es debatido en la actualidad, pues no existen estudios clínicos aleatorizados comparativos. Los resultados del estudio ISAT en aneurismas con HSA no son extrapolables a los aneurismas no rotos.

Se han publicado dos metaanálisis con más de 3.000 pacientes intervenidos quirúrgicamente en los que se describe una mortalidad entre el 1% y el 2,6% y una morbilidad del 4%-10,9% (159, 160). Sin embargo, el estudio más importante por su diseño es el International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) en el que se evaluó en dos series, una retrospectiva y otra prospectiva, el riesgo asociado a la intervención quirúrgica de los aneurismas asintomáticos (161). La morbimortalidad asociada a la intervención evaluada con la escala de Rankin en 1.172 pacientes fue del 15% en el primer año en pacientes sin historia de HSA por un aneurisma diferente y del 13% en el primer año en pacientes con historia de HSA por un aneurisma diferente. La edad fue el único factor predictivo de la morbimortalidad quirúrgica. El riesgo de complicaciones fue del 32%



en pacientes mayores de 64 años mientras que en aquellos menores de 45 años el riesgo fue del 6%. El riesgo quirúrgico de un aneurisma asintomático menor de 10 mm en pacientes sin historia previa de HSA fue el doble del riesgo de rotura (7,5%). Otros factores que afectaban al riesgo quirúrgico son la localización del aneurisma (mayor riesgo en la circulación posterior), la experiencia del equipo quirúrgico y la presencia de síntomas por efecto masa.

Recientemente se han publicado los resultados prospectivos de morbimortalidad quirúrgica y endovascular del estudio USUIA (162). Los factores predictivos de mal pronóstico tras la intervención quirúrgica fueron la edad, el diámetro superior a 12 mm, la localización en el territorio posterior y la presencia de síntomas diferentes a la rotura del aneurisma (cefalea, compresión, etc.). En la serie quirúrgica de aneurismas no rotos, la morbimortalidad en el primer año fue del 12,6% en los pacientes con HSA previa por otro aneurisma roto y del 10,1% en los pacientes sin HSA previa. La mortalidad del grupo 1 fue del 2,7% y del 0,6% en el grupo 2. El 6% presentaron rotura del aneurisma durante la intervención, el 4% presentaron hemorragia cerebral y el 11% infarto cerebral.

Aunque no se trata de un estudio aleatorizado y los pacientes con tratamiento endoluminal presentaban mayor afectación neurológica, en el estudio prospectivo USUIA se encontró un aumento del riesgo relativo en la morbimortalidad en los pacientes con aneurismas no rotos quirúrgicos comparado con los endovasculares del 22,2% en los pacientes del grupo 1 y del 29,7% en los pacientes del grupo 2 (162). A pesar de ser unas cifras similares a las descritas en el estudio ISAT, los resultados del estudio USUIA no son comparables al no ser un estudio aleatorizado (163).

Otros estudios recientes prospectivos pero no aleatorizados demostraron una menor morbimortalidad con el tratamiento endovascular comparado con el pinzamiento en aneurismas asintomáticos (164-167), probablemente por un exceso de la morbimortalidad hospitalaria del 18%-25% en pacientes tratados con intervención quirúrgica comparado con el 8%-10% en los tratados con técnicas endovasculares. No obstante, otros estudios encuentran resultados opuestos, es decir, mejor evolución en los aneurismas no rotos tratados con cirugía (168).

En general, se puede recomendar el tratamiento quirúrgico en pacientes jóvenes, sin enfermedades concomitantes, con aneurismas mayores de 7-10 mm, con historia personal o familiar previa de HSA o que tienen síntomas por otros mecanismos, y en aquellos con crecimiento del aneurisma demostrado (169-171).

## Recomendaciones

- ❑ Se recomienda la exclusión del aneurisma mediante técnica endovascular o quirúrgica (nivel de evidencia I, grado de recomendación A).
- ❑ En general, las técnicas endovasculares mediante la utilización de *coils*, en los pacientes en los que esto sea posible, deben ser el tratamiento de primera elección (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ No se recomienda como primera posibilidad terapéutica el clipaje quirúrgico de los aneurismas de circulación anterior rotos en aquellos pacientes con buena situación funcional (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).
- ❑ En los casos en los que no está indicada la terapia endovascular, la cirugía precoz (< 72 horas) disminuye el riesgo de resangrado. Se recomienda la cirugía precoz en pacientes con buena situación clínica y aneurismas no complicados. En los demás casos depende de las características del paciente y del centro en que se encuentre (niveles de evidencia II-V, grado de recomendación B).
- ❑ El drenaje ventricular se recomienda en casos de hidrocefalia aguda o hidrocefalia crónica sintomática (niveles de evidencia IV y V, grado de recomendación C).
- ❑ Se debe realizar un seguimiento de al menos 2 años de los pacientes tratados con técnicas endovasculares para la detección de la reperfusión del aneurisma (nivel de evidencia II-V, grado de recomendación C).

## Bibliografía

---

1. Ingall TJ, Wiebers DO. Natural history of subarachnoid hemorrhage. En: Whisnant JP, ed. Stroke: Populations, cohorts, and clinical trials. Boston: Butterworth Heinemann; 1993. p. 174-186.
2. Graves EJ. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1990. Vital Health Stat 13 1992; 113: 1-225.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. Chest 1992; 102 (S4): 305-311.



4. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, Kaarsalo E, Harva EV, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 1991; 22: 848-853.
5. Kiyohara Y, Ueda K, Hasuo Y, et al. Incidence and prognosis of subarachnoid in Japanese rural community. *Stroke* 1989; 20: 1150-1155.
6. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of Subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 1992; 326: 733-736.
7. Inagawa T, Tokuda Y, Ohbayashi N, Takayama M, Moritake K. Study of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Izumo City, Japan. *Stroke* 1995; 26: 761-766.
8. Phillips LH II, Whisnant JP, O'Fallon WM, Sundt TM. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 1980; 30: 1034-1040.
9. Kopitnik TA, Samson DS. Management of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 947-959.
10. Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 463-468.
11. Adams HP Jr, Gordon DL. Non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 461-462.
12. Mayberg MR. Warning leaks and subarachnoid hemorrhage. *West J Med* 1990; 153: 549-550.
13. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke* 1989; 20: 718-724.
14. Bamford J, Sandercock P, Denis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project – 1981-1986: 2. Incidence, case fatality rates, and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.
15. Whisnant JP, Sacco SE, O'Fallon WM, Fode NC, Sundt TM. Referral Bias in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78: 726-732.
16. Saveland H, Sanesson B, Ljunggren B, et al. Outcome evaluation following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1986; 64: 191-196.
17. Kassell NF, Adams HP Jr, Torner JC, Sahas AL. Influence of timing of admission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on overall outcome: report of the Cooperative Aneurysm study. *Stroke* 1981; 12: 620-623.

18. Feigin V, Parag V, Lawes CMM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific Region. An overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005; 36: 1360-1365.
19. Feigin V, Parag V, Lawes CMM, et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific Region. An overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005; 36: 1360-1365.
20. Cooper R, Sempos C, Hsieh SC, Kovar MG. Slowdown in the decline of stroke mortality in the United States 1978-1986. *Stroke* 1990; 21: 1274-1279.
21. Longstreth WT jr, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1992; 23: 1242-1249.
22. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993; 269: 232-236.
23. Lejeune JP, Vinchon M, Amouyel P, Escartin T, Escartin D, Christiaens JL. Association of occurrence of aneurysmal bleeding with meteorologic variations in the north of France. *Stroke* 1994; 25: 338-341.
24. Schievink WI, Van der werf DJM, Hageman LM, Dreissen JR. Referral pattern of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1988; 29: 367-371.
25. Adams HP Jr, Jergenson DD, Kasell NF, Sahs AL. Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 1980; 244: 794-796.
26. Kassell NF, Kongable GL, Torner JC, Adams HP Jr, Mazuz H. Delay in referral of patients with ruptured aneurysms to neurosurgical attention. *Stroke* 1985; 16: 587-590.
27. Vermeulen M, Van Gijn J. The diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 365-372.
28. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery, I: Overall management results. *J Neurosurg* 1990; 73: 18-36.
29. Atlas SW. MR imaging is highly sensitive for acute subarachnoid hemorrhage... not! *Radiology* 1993; 186: 319-322.
30. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 205-211.



31. Weismann M, Mayer TE, Medele R, Bruckmann H. Diagnosis of acute subarachnoid hemorrhage at 1.5 Tesla using proton-density weighted FSE and MRI sequences. *Radiologe* 1999; 39: 860-865.
32. Alonso de Leciana M, Díez Tejedor E, Frank A, Barreiro P. Guía para el manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. *Rev Neurol* 1995; 23 (120): 363-369.
33. Jager HR, Mansmann U, Hausmann O, Partzsch U, Moseley IF, Taylor WJ. MRA versus digital subtraction angiography in acute subarachnoid haemorrhage: a blinded multireader study of prospectively recruited patients. *Neuroradiology* 2000; 42: 313-326.
34. Kaim A, Prose M, Kirsch E, Von Weymann A, Radü EW, Steinbrich W. Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 366-373.
35. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989; 39: 1514-1518.
36. Grandin CB, Cosnard G, Hammer F, Duprez TP, Stroobandt G, Mathurin P. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnosis with MR angiography. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 1611-1617.
37. ISUIA Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risk of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733.
38. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Hieshima GB. Intracranial aneurysm: Evolution and future role of endovascular techniques. *Neurosurg Clin N Am* 1994; 5: 413-425.
39. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999; 52: 1799-1805.
40. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: comparison risks. *Ann Neurol* 2000; 48: 11-19.
41. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2300-2308.
42. Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, et al. Treatment of unruptured cerebral aneurysms; a multicenter study at Japanese national hospitals. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 94: 77-85.

43. Levey AS, Pauker SG, Kassirer JP. Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: when is cerebral arteriography indicated? *NEJM* 1983; 308: 986-994.
44. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, et al. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997; 349: 380-384.
45. The Magnetic Resonance Angiography in Relatives of Patients with Subarachnoid Hemorrhage Study Group. Risk and benefits of screening for intracranial aneurysms in first-degree relatives of patients with sporadic subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1999; 341: 1344-1350.
46. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 91: 396-401.
47. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. *Clinical Neurosurg* 1974; 21: 79-89.
48. Botía E, Vivancos J, León T, Segura T, Fernández-García C, López-López F. Factores predictores de mortalidad y de desarrollo de complicaciones neurológicas en la hemorragia subaracnoidea no traumática. *Rev Neurol* 1996; 24 (126): 193-198.
49. Report of the World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988; 68: 985-986.
50. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9.
51. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, Van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1990; 21: 1156-1161.
52. Adams HP Jr, Love BB. Medical Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. En: Barnett HJM, Mohr JP, et al., eds. *Stroke*. Vol. III. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1992. p. 1029-1054.
53. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm study. *Neurosurgery* 1981; 9: 506-513.
54. Mayberg MR, Batjer H, Dacey R, et al. Guidelines for the management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328.



55. Torner JC, Nibbelink DW, Burmeister LF. Statistical comparisons of end results of a randomized treatment study. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore: Urban& Schwarzenberg; 1981. 249-276.
56. Álvarez-Sabin J, Sumalla-Suñé J, Molins-Girbau M, Molina-Cateriano C. Guía para el manejo diagnóstico y terapéutico de la HSA. Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
57. Nibbelink DW. Antihypertensive and antifibrinolytic therapy following subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. En: Sahs AL, Nibbelink DW, Torner JC, eds. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Report of the Cooperative Study. Baltimore: Urban& Schwarzenberg; 1981. p. 287-296.
58. Wijdicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, Van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clin Neurol Neurosurg 1990; 92: 111-117.
59. Park BE. Spontaneous subarachnoid hemorrhage complicated by communicating hydrocephalus: Epsilon amino caproic acid as a possible predisposing factor. Surg Neurol 1979; 11: 73-80.
60. Kassell NF, Torner JC, Adams HP Jr. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. J Neurosurg 1984; 61: 225-230.
61. Vermeulen M, Lindsay KW, Murray GD, et al. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1984; 311: 432-437.
62. Gibbs JR, O'Gorman P. Fibrinolysis in subarachnoid hemorrhage. Postgrad Med J 1967; 43: 779-784.
63. Nibbelink DW, Torner JC, Henderson WG. Intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. A cooperative study. Stroke 1975; 6: 622-629.
64. Adams HP Jr, Nibbelink DW, Torner JC, Sahs AL. Antifibrinolytic therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm study. Arch Neurol 1981; 38: 25-29.
65. Pinna G, Pasqualin A, Vivenza G, Da-Pian R. Rebleeding, ischaemia and hydrocephalus following antifibrinolytic treatment for ruptured cerebral aneurysm: a retrospective clinical study. Acta Neurochir Wien 1988; 93: 77-87.
66. Beck DW, Adams HP jr, Flamm ES, Godersky JC, Loflus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1988; 19: 63-67.

67. Roos Y, for the STAR study group. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54: 77-82.
68. Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol* 1983; 14: 599-608.
69. Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koespell TD, Van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: A population-based study in King County, Washington. *Neurology* 1993; 43: 712-718.
70. Kassell NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 562-572.
71. Hans P. Pharmacological therapeutic prospects of cerebral vasospasm. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 374-381.
72. Pasqualin A, Rosta L, Da Pian R, Cavazzani P, Scienza R. Role of computed tomography in the management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1984; 15: 344-353.
73. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 1987; 18: 365-372.
74. Levy M, Giannotta S. Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1991; 75: 27-31.
75. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, et al. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337-343.
76. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on Cerebral Blood flow after subarachnoid hemorrhage. A randomized controlled trial. *Stroke* 2000; 31: 383-391.
77. Harris RJ, Branston NM, Symon L, Bayhan M, Watson A. The effects of a calcium antagonist, nimodipine, upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischaemia. *Stroke* 1982; 13: 759-766.
78. Flamm ES, Adams HP Jr, Beck DW, Pinto Rs, Marler RJ, Walker MD, et al. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1988; 68: 393-400.
79. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-547.



80. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 1989; 70: 55-60.
81. Adams HP Jr. Prevention of brain ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: *Cerebral ischemia: treatment and prevention*. Neurologic Clinics 1992; 10: 251-268.
82. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm- a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *NEJM* 1983; 308: 619-624.
83. Philippon J, Grobb R, Dageou F, Guggiani M, Rivierez M, Viars P. Prevention of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir* 1986; 82: 110-114.
84. Mee E, Dorrance D, Lowe D, Neil-Dwyer G. Controlled study of nimodipine in aneurysm patients treated early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1988; 22: 484-491.
85. Petruk KC, West M, Mohr G, et al. Nimodipine treatment in poor grade aneurysm patients. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 1988; 68: 505- 517.
86. Pickard JD, Murray JD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J* 1989; 298: 636-642.
87. Öhman J, Servo A, Heiskanen O. Long-term effects of nimodipine on cerebral infarcts and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 1991; 74: 8-13.
88. Barker II FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84: 405-414.
89. Roos YBWEM, Levi M, Carrol TA, Beenen LFM, Vermeulen M. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with subarachnoid cerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1860-1862.
90. Kassel NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle- controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in Europe, Australia and New Zealand. *J Neurosurg* 1996; 84: 221-228.
91. Haley EC Jr, Kasell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle- controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86: 467-474.

92. Lanzino G, Kassell Nf, Dorsch NW, et al. Double blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg* 1999; 90: 1011-1017.
93. Lanzino G, Kassell Nf. Double blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999; 90: 1018-1024.
94. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J. Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 54: 872-878.
95. Takahashi S, Kassell NF, Toshima M, Dougherty DA, Foley PL, Lee KS. Effect of U88999E on experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery* 1993; 32: 281-288.
96. Goto Y, Kassell NF, Hiramatsu K, Hong SC, Soleau SW, Lee KS. Effects of two dual-function compounds, U92798 and U92032, on transient focal ischemia in rats. *Neurosurgery* 1994; 34: 332-337.
97. Asano T, Takakura K, Sano K, et al. Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg* 1996; 84: 792-803.
98. Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S. Effects of protease inhibitor and immunosuppressant on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol* 1994; 42: 382-387.
99. Thomas JE, Rosenwaser RH, Armonda RA, Harrop J, Mitchell W, Galaria I. Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke* 1999; 30: 1409-1416.
100. Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, et al. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1991; 75: 189-196.
101. Sasaki T, Kodama M, Kawakami M, Sato M, Asari J, Sakurai Y. Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of Symtomatic Vasospasm after Aneurysmal Subaracnoid Hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 1256-62.
102. Inoue T, Shimizu H, Kaminuma T, Tajima M, Watabe K, Yoshimoto T. Prevention of cerebral vasospasm by calcitonin gene-related peptid slow-



- release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 1996; 39: 984 -990.
103. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1989; 71: 654-660.
  104. Eskridge JM, Newell DW, Pendleton GA. Transluminal angioplasty for treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 387-399.
  105. Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptures intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1986; 18: 12-16.
  106. Hasen D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, Van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 747-753.
  107. Graff-Radford NR, Torner JC, Adams HP Jr, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol* 1989; 46: 744-752.
  108. Van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, Van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1985; 63: 355-362.
  109. Brandt L, Sonesson B, Ljunggren B, Saveland H. Ruptured middle cerebral artery aneurysms with intracerebral hemorrhage in younger patients appearing moribund: emergency operation? *Neurosurgery* 1987; 20: 925-929.
  110. Rose FC, Sarnier M. Epilepsy after ruptured intracranial aneurysm. *Br Med J* 1965; 1: 18-21.
  111. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurg* 1990; 27: 578-581.
  112. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau Ch, et al. Phenytoin exposure is associated with Functional and Cognitive Disability After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2005 36: 583-587.
  113. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Marcellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part I: electrochemical basis, technique and experimental results. *J Neurosurg* 1991; 75: 1-7.
  114. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach, part II: preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 1991; 75: 8-14.
  115. Bryan RN, Rigamonte D, Mathis JM. The treatment of acutely ruptured aneurysms : endovascular therapy versus surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1826-1830.

116. Byrne JV, Molyneux AJ, Brennan RP, Renowden SA. Embolisation of recently ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 616-620.
117. Miyaoka M, Sato K, Ishii S. A clinical study of the relationship of timing to outcome of surgery for ruptured cerebral aneurysms. a retrospective analysis of 1622 cases. *J Neurosurg* 1993; 79: 373-378.
118. Spetzger U, Reul J, Weis J, Bertalanffy H, Gilsbach JM. Endovascular coil embolization of microsurgically produced experimental bifurcation aneurysms in rabbits. *Surg Neurol* 1998; 49: 491-494.
119. Bavinski G, Killer M, Ferraz-Leite H, Gruber A, Gross CE, Richli: Endovascular therapy of idiopathic cavernous aneurysms over 11 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 559-565.
120. Casasco AK, Aymard A, Gobin YP, et al. Selective endovascular treatment of 71 intracranial aneurysms with platinum coils. *J Neurosurg* 1993; 79: 3-10.
121. Martin D, Rodesh G, Alvarez H, Lasjaunias P. Preliminary results of embolisation of non-surgical intracranial aneurysms with GD coils: the 1 st year of their use. *Neuroradiology* 1996; 38: 142-150.
122. Debrun G, Fox A, Drake CG, Peerless S, Girvin J, Ferguson G. Giant unclipable aneurysms: Treatment with deTChable balloons. *AJNR Am J Neuroradiol* 1981; 2: 167-173.
123. Moret J, Cognard C, Weill A, Castaings L, Rey A. La technique de reconstruction dans le traitement des anéurismes intracrâniens à collet large. Résultats angiographiques et cliniques à long terme. A propos de 56 cas. *J Neuroradiol* 1997; 24: 30-44.
124. Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi deTChable coil embolization of acute intracranial aneurysm: Perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 475-482.
125. Lin T, Fox AJ, Drake CG. Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. *J Neurosurg* 1989; 70: 556-560.
126. Debrun GM, Aletich VA, Kehri P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi deTChable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery* 1998; 43: 1281-1295.
127. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 41: 1235-1246.
128. Moret J, Pierot L, Boulin A, Castaings L, Rey A. Endovascular treatment of anterior communicating artery aneurysms using Guglielmi deTChable coils. *Neuroradiology* 1996; 38: 800-805.



129. Maurice-Williams RS, Kitchen ND. Ruptured intracranial aneurysms: Learning from experience. *Br J Neurosurg* 1994; 8: 519-527.
130. Kuether TA, Nesbit GM, Barnwell SL. Clinical and angiographic outcomes, with treatment data, for patients with cerebral aneurysms treated with Guglielmi deTChable coils. A single center experience. *Neurosurgery* 1998; 43: 1016-1025.
131. Gruber A, Ungersbock K, Reinprecht A, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42: 258-268.
132. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
133. Matsumoto H, Terada T, Tsuura M, Itakura T, Ogawa A. Basic fibroblast growth factor released from a platinum coil with a polyvinil alcohol core enhances cellular proliferation and vascular wall thickness: an in vitro and in vivo study. *Neurosurgery* 2003; 53: 402-407.
134. Kallmes DF, Fujiwara NH, Yuen D, Dai D, Li ST. A collagen based coil for embolization of saccular aneurysms in a new Zealand White rabbit model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 591-596.
135. Murayama Y, Tateshima S, González NR, Viñuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 2004; 34: 2031-2037.
136. Baldi S, Mounayer C, Pötin M, Spelle L, Moret J. Balloon-assisted coil placement in wide-necked bifurcation aneurysms by use of a new, compliant balloon microcatheter. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1222-1225.
137. Benítez RP, Silva MT, Klem J, Vezneddaroglu E, Rosenwasser RH. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and deTChable coils. *Neurosurgery* 2004; 54: 1359-1367.
138. Pötin M, Gailloud P, Bidault L, et al. CT angiography, MR angiography and rotational digital subtraction angiography for volumetric analysis of intracranial aneurysms: An experimental study. *Neuroradiology* 2003; 45: 404-409.
139. Raymond J, Guilbert F, Well A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with deTChable coils. *Stroke* 2003; 34: 1398-1403.

140. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54: 268-280.
141. Zabramski JM, Spetzler RF. Intracranial aneurysms. Surgical management. En: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, eds. *Stroke: pathophysiology, diagnosis, and management*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 1263-1298.
142. McKissock W, Richardson A, Walsh L. Middle cerebral aneurysms: further results of controlled trial of conservative and surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Lancet* 1962; 2: 417-421.
143. Kassell NF, Boarini DJ, Adams HP, et al. Overall management of ruptures aneurysm: comparison of early and late operation. *Neurosurgery* 1981; 9: 120-128.
144. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73: 37-47.
145. Torner JC, Kasell NF, Wallace RB, Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery* 1981; 9: 506-513.
146. Whitfield PC, Moss H, O'Hare D, Smielewski P, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. An audit of aneurysmal subarachnoid heamorrhage: earlier resuscitation and surgery reduces patient stay and deaths from rebleeding. *J Neurol Neurosug Psychiatry* 1996; 60: 301-306.
147. Miyaoka M, Sato K, Ishii S. A clinical study of the relationship of timing to outcome of surgery for ruptured cerebral aneurysms. A retrospective analysis of 1622 cases. *J Neurosurg* 1993; 79: 373-378.
148. Mayberg MR, Batjer H, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2315-2328.
149. Smith ER, Carter BS, Ogilvy CS. Proposed use of prophylactic decompressive craniectomy in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients presenting with associated large sylvian hematomas. *Neurosurgery* 2002; 51: 117-124.
150. Vanninen R., Saari T, Herneniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically deTChable coils. A prospective randomized study. *Radiology* 1999; 211: 325-336.



151. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study. *Stroke* 2000; 31: 2369-2377.
152. Gruber A, Ungerbock K, Reinprech A, et al. Evaluation of cerebral vasospasm after early surgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42: 258-268.
153. Hohlrieder M, Spiegel M, Hinterhoelzl J, et al. Cerebral vasospasms and ischemic stroke in coiled and clipped in intracranial aneurysm patients. *Eur J Neurol* 2002; 9: 389-399.
154. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274.
155. Ogilvy CS. Neurosurgical clipping versus endovascular coiling of patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2003; 34: 2540-2542.
156. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PCG, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 591-593.
157. Lozier AP, Kim GH, Sciacca RR, Connolly ES, Solomon RA. Microsurgical treatment of of basilar apex aneurysms: perioperative and long term clinical outcome. *Neurosurgery* 2004; 54: 286-296.
158. Regli L, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coil placement compared with surgery for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 90: 1025-1230.
159. King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a meta-analysis. *J Neurosurg* 1994; 81:837-842.
160. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, et al. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 1531-1538.
161. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms. Risk of rupture and risk of surgical intervention. *N Engl J Med* 1998; 339: 1725-1733.
162. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome and risk of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 2003; 362: 103-110.

163. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 2003; 30: 336-350.
164. Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, et al. Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms: Comparisons of risk. *Ann Neurol* 2000; 48: 11-19.
165. Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L. Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 1999; 52: 1799-1805.
166. Gruber DP, Zimmerman GA, Tomsick TA, Loveren HR, Link MJ, Tew JM, Jr. A comparison between endovascular and surgical management of basilar artery apex aneurysms. *J Neurosurg* 1999; 90: 868-874.
167. Johnston SC, Shao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR. Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 2001; 32: 597-605.
168. Raftopoulos C, Goffete P, Vat G, et al. Surgical clipping may lead to better results than coil embolization: results from series of 101 consecutive unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2003; 52: 1280-1287.
169. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Clarhe-Haley E, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31: 2742-2750.
170. Brennan JW, Schwartz ML. Unruptured intracranial aneurysms: Appraisal of the literature and suggested recommendations for surgery, using evidence-based medicine. *Neurosurgery* 2000; 47: 1359-1372.
171. Juvela S. Treatment options of unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2004; 35: 372-374.