

Casos Clínicos

A propósito de un traumatismo encéfalo craneano con isquemia cerebral retardada

en el Servicio de Neurointensivo del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Néstor Ríos Vigil¹, Juan Cam Paucar², Alizandra Chagua Torres³, María Chumbe Mendoza⁴,
Victor Juárez Escobar⁵, María Pacheco Vargas⁶, Manuel Palomino Tomas⁷, Alfredo Laguna Urdanivia⁸

Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) constituye una de las principales causas de muerte e incapacidad permanente en la población adulta joven. Sus características epidemiológicas, que lo sitúan como un problema grave de salud pública en el mundo desarrollado y en los países en vías de desarrollo; la visión pesimista sobre el resultado final que predice la actuación aguda médica con esta patología se ha modificado a partir de los años setenta, coincidiendo con la introducción de la monitorización aguda de la presión intracraneal (PIC), de la tomografía axial computarizada (TAC), del concepto y tratamiento de la lesión aguda secundaria y de los sistemas de emergencia extrahospitalaria, de tal forma, que hoy en día no existe duda, que un manejo precoz; y especializado del TCE se traduce en un descenso de la mortalidad sin aumento paralelo de secuelas invalidantes. En un futuro próximo, el mejor conocimiento de los mecanismos bioquímicos implicados en la génesis del edema cerebral, de los trastornos de la autorregulación cerebral, la muerte neuronal, permitirán disponer de nuevos fármacos que mejoren los resultados actuales. Quizá uno de las cuestiones más difíciles a la hora de abordar el TCE sea tener una adecuada información epidemiológica, ya que no existe todavía un consenso absoluto sobre los requerimientos mínimos para definir un TCE. En el estudio epidemiológico prospectivo realizado en San Diego (USA), se definió al TCE como cualquier lesión física o deterioro funcional del contenido craneal secundario a un intercambio brusco de energía mecánica⁽¹⁾.

Esta definición incluía causas externas que pudiesen provocar conmoción, contusión, hemorragia o laceración del cerebro, cerebelo, y tallo encefálico hasta el nivel de la primera vértebra cervical⁽²⁾. La carencia de estudios epidemiológicos es aún más acusada en España, donde no existe un registro nacional de traumatismos. No obstante, la incidencia estimada de TCE se sitúa en 200 casos nuevos por 100.000 habitantes, de los cuales aproximadamente un 80% serán considerados graves, un 10% moderados y leves el 80% restante. Aunque el TCE no respeta grupo alguno de edad o sexo, sigue teniendo mayor incidencia entre los varones, con una relación

varón/mujer de 3/1, y sobre todo en el grupo de edad comprendido entre los 15 y 29 años de edad. En cuanto a la causa externa, los accidentes de tráfico representan el mayor porcentaje causal, alrededor del 73%, seguidos por las caídas (20%) y lesiones deportivas (5%), con destacadas las diferencias según el grupo de edad y sexo. Así los atropellos y las caídas son más frecuentes en niños y adultos mayores de 65 años. En cambio, los accidentes de motocicleta se centran en el grupo de jóvenes menores de 25 años y los de automóvil en el de adultos, pero con diferencias según sexo: entre los varones predominan los conductores que colisionan o pierden el control del vehículo, y entre las mujeres predominan los acompañantes⁽³⁾. Si bien la mortalidad del TCE, en los centros hospitalarios de alto nivel, se sitúa entre el 20% al 30%, existen, asimismo, notables diferencias de mortalidad según la edad. En general, el mayor porcentaje de fallecidos aparece entre los menores de 10 años y los mayores de 65 años, siendo el TCE la primera causa absoluta de muerte en los individuos con edad inferior a los 45 años. El impacto mecánico sobre las estructuras encefálicas provoca la lesión del tejido nervioso mediante dos mecanismos básicos, complejos y estrechamente interrelacionados, que describimos de forma sumaria.

Es responsable de todas las lesiones nerviosas y vasculares que aparecen inmediatamente después de la agresión mecánica. El modelo de impacto puede ser de dos tipos: estático, cuyo ejemplo más característico podría ser la clásica pedrada, o dinámico, cuyo paradigma es el accidente de tráfico. En el modelo de impacto estático, la importancia viene dada por la magnitud de la energía cinética aplicada por el agente externo al cráneo o bien de éste mismo cuando colisiona con otra estructura. Siendo la energía cinética proporcional a la masa y al cuadrado de la velocidad, serán estos últimos los determinantes de la intensidad de las lesiones resultantes. En general este tipo de impacto es responsable de fracturas de cráneo y hematomas extradurales y subdurales. En la práctica clínica, sin embargo, el modelo de impacto más frecuente y de mayor trascendencia es el dinámico. En este modelo, el movimiento generado por el impacto es de dos tipos: De tensión, que provoca elongación y de tensión corte, que conlleva una distorsión angular. En el modelo dinámico,

¹Médico Neurólogo del Servicio de NeuroUCI del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. nriosvigil@yahoo.com ²Médico Jefe de Servicio del Servicio de NeuroUCI del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. ^{3,4,5,6,7}Médicos Intensivistas del Servicio de NeuroUCI del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. ⁸Médico Jefe del Departamento de Emergencia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.

además de la energía absorbida por el cuero cabelludo y el cráneo, que sufre deformación y/o fracturas, el impacto origina dos efectos mecánicos sobre el cerebro: 1) movimiento de traslación que causa el desplazamiento de la masa encefálica respecto al cráneo y otras estructuras endocraneales como la duramadre e induce, además, cambios en la PIC y 2) un movimiento de rotación, en el que el cerebro se retarda con relación al cráneo, creándose fuerzas de inercia sobre las conexiones del cerebro con el cráneo y la duramadre (venas de anclaje) y sobre el propio tejido cerebral. Las lesiones anatómicas que resultan de este tipo de impacto son la degeneración axonal difusa, paradigma y sustrato fundamental del coma postraumático, las contusiones, laceraciones y hematomas intracerebrales⁽⁴⁾. Genéricamente se entiende por tal las lesiones cerebrales provocadas por una serie de insultos, sistémicos o intracraneales, que aparecen en los minutos, horas e incluso primeros días postraumatismo. Dado que la lesión primaria carece, en la actualidad, de tratamiento específico, la reducción de la mortalidad y secuelas del TCE, constatado en los últimos años, obedece al mejor control y prevención de la lesión secundaria⁽⁵⁾.

En el apartado de mecanismos sistémicos, la hipotensión arterial es la etiología más frecuente y de mayor repercusión en el pronóstico del TCE. Se ha podido demostrar que la hipotensión arterial, aún por breves períodos de tiempo, afecta negativamente al resultado, pasando la mortalidad del 27% al 50% en los TCE que mostraron hipotensión arterial⁽⁶⁾. Se piensa que estando la autorregulación cerebral comprometida y el acoplamiento flujo sanguíneo cerebral / consumo de O₂ cerebral alterado en la fase aguda del TCE, el mecanismo nocivo de la hipotensión arterial debe guardar relación con el descenso consiguiendo de la presión de perfusión cerebral (PPC) y la génesis de isquemia cerebral global⁽⁵⁾ (PPC=Presión arterial media-PIC). Estudios previos han demostrado que la hipoxemia es una complicación, asimismo, frecuente y que se asocia a un incremento de la mortalidad en el TCE. Resultados recientes extraídos del Traumatic Coma Data Bank por Chesnut et al.⁽⁷⁾, informan que mientras la hipoxemia aislada solo incrementa la mortalidad en torno al 2%, ésta asciende de modo considerable cuando la hipoxemia se asocia a hipotensión arterial, hecho no infrecuente en la clínica. Otros mecanismos secundarios de origen sistémico como hipertermia, anemia, desórdenes electrolíticos, etc., han sido implicados como inductores de peores resultados en el TCE, sin embargo, es difícil demostrar la influencia negativa de estos mecanismos, como factores independientes, en el pronóstico del TCE. Jones et al.⁽⁸⁾, solo pudieron añadir a la hipoxemia e hipotensión arterial, la piroxia prolongada como factor que de modo independiente afectase al pronóstico del TCE.

Entre las causas de origen intracraneal de lesión secundaria, la hipertensión endocraneal es la más frecuente y la que más afecta de forma adversa el pronóstico del TCE. Se ha demostrado una estrecha relación entre valores más elevados de PIC y resultados vitales y funcionales, así como entre duración de la HEC y evolución final del TCE^(5,9). Independientemente del mecanismo que la ocasione, la HEC

ejerce su efecto nocivo creando conos de presión que resultan en herniación cerebral, en caso de no revertirse tal situación, y provocando isquemia cerebral global por descenso de la PPC. De hecho, la HEC sostenida, sin evidencia de herniación cerebral, es responsable de lesiones anatómicas isquémicas en la región del hipocampo, área límbica, amígdalas cerebelosas y región calcarina. Por otra parte, los conos de presión que generan enclavamiento cerebral pueden comprimir las arterias cerebrales creando o potenciando la isquemia cerebral. La isquemia, bien por aumento de la PIC y/o por descenso de la presión arterial media, se considera en la actualidad la lesión secundaria de origen intracraneal más grave, lo que ha llevado a autores como Rosner et al.⁽¹⁰⁾ a un replanteamiento de los objetivos terapéuticos, poniéndose más el acento en conseguir PPC >70 mmHg que en conseguir a toda costa controlar la PIC.

La incidencia y significado clínico real del vasoespasm cerebral (VC), causado por la hemorragia subaracnoidea traumática (HST), era desconocido hasta fechas relativamente recientes, dada la enorme invasividad de su constatación mediante la panangiografía cerebral. La disponibilidad de un método no cruento, fiable como el Doppler Transcraneal junto a diversos estudios clínicos dirigidos a conocer el impacto de la hemorragia subaracnoidea traumática y el vasoespasm cerebral sobre el resultado final, han puesto de relieve varios hechos: 1) La incidencia de la HST es elevada (12% al 53%), así como del VC (alrededor del 25%); 2) Se evidencia el VC, generalmente, a partir de las 48 horas postrauma, alcanzando su máxima intensidad al séptimo día; 3) El VC guarda relación, aunque no tan estrecha, con la cantidad de sangre visible en la TAC; 4) La asociación del VC con PPC inferior a 70 mmHg puede provocar infarto cerebral; 5) Algunos estudios han demostrado un mejor pronóstico de la HST cuando se empleó la nimodipina⁽¹¹⁻¹³⁾. Con una incidencia estimada, durante la fase aguda del TCE, de un 6% para adultos y un 8% para niños menores de 5 años, las convulsiones, generalizadas o focales, producen lesión secundaria aumentando considerablemente el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y el consumo cerebral de oxígeno. El incremento del FSC, sobre todo en presencia de una distensibilidad cerebral disminuida, puede inducir aumento de la PIC que se evidencia en forma de elevación sostenida o, como se ha descrito⁽¹⁴⁾, en forma de ondas A de Lundberg continuas. En los últimos años, la posibilidad de conocer indirectamente el metabolismo cerebral ha puesto de relieve la frecuencia de desacoplamiento entre FSC y consumo cerebral de oxígeno. La traducción clínica de este fenómeno son los estados de hipoperfusión cerebral, principal causa de lesión secundaria, y de hiperemia cerebral menos difundida. La hiperemia cerebral se considera, hoy día, un inductor, *per se*, de lesión secundaria, que además un juego un papel importante en la fisiopatología de la HEC, así como en la del "swelling" cerebral y edema maligno del niño⁽¹⁵⁾. Para algunos autores, la hiperemia no sería más que un mecanismo vasodilatador reactivo a descensos previos de la PC. Como se discutirá en el apartado de tratamiento, es muy importante conocer el estado metabólico cerebral para individualizar la terapéutica.

Como respuesta inespecífica ante una gran variedad de insultos cerebrales, el edema cerebral está habitualmente

presente, de forma focal o difusa, en la fase más aguda del TCE. Prácticamente todos los tipos de edema cerebral descritos (Vasogénico, Citotóxico, Neurotóxico, Intersticial, Hidrostático, Osmótico) pueden estar presente en algún período del TCE, si bien los más frecuente serán el cito y neurotóxico y el vasogénico. Se acepta, que en las primeras fases, coincidiendo con los períodos de isquemia cerebral y despolarización generalizada e intensa que ocasiona el impacto mecánico, son los edemas cito y neurotóxico los que acompañan a la lesión primaria, jugando, adquiriendo, posteriormente, mayor relevancia el edema vasogénico una vez que la barrera hematoencefálica (BHE) ha sido dañada⁽¹⁶⁾. Aunque la causa principal por la que el edema origina alteraciones neurológicas es la HEC, en el cerebro traumático el edema lesiona al cerebro por otros mecanismos que no tienen relación alguna con la génesis de HEC.

En concreto, en el edema vasogénico la permeabilidad alterada de la BHE permite el paso de ciertos metabolitos que propician lesiones de las membranas celulares y crean un círculo vicioso, dada la alta capacidad edematógena de estas sustancias. Por otra parte, el edema cerebral separa los capilares de las células cerebrales, perturbando el aporte de oxígeno y nutrientes a las células encefálicas⁽¹⁷⁾. La disección carotídea, cuya incidencia como causa de mecanismo lesional secundario no está bien establecida, es una complicación que debe temerse, sobre todo, cuando el TCE está acompañado de lesiones en la región cervical. Ya sea debido a efectos hemodinámicos, ya a la generación de fenómenos embólicos, que algunos autores han estimado en cifras próximas al 60%⁽¹⁸⁾, la disección carotídea es responsable de la aparición de infartos cerebrales, no relacionados con contusiones en el TCE.

En general, independientemente, del origen intracraneal o sistémico, los mecanismos lesionales secundarios operan en un entorno que se ha hecho más vulnerable a la agresión. A pesar de que no se conozca con exactitud la causa última de las alteraciones vasculares y celulares que tornan al encéfalo más lábil ante injurias secundarias, existe cada vez mayor acuerdo sobre una vía común que explique el daño cerebral retardado. Esta vía comprende una serie de procesos neuroquímicos complejos, que en el modelo traumático parece estar desencadenado por una liberación masiva, no controlada de aminoácidos excitatorios, tipo aspartato y glutamato, inducida por la despolarización neuronal que sigue al impacto. La liberación presináptica de estos neurotransmisores estimula receptores postsinápticos tipo NMDA y AMPA, que permiten el acumulo intracelular de Ca⁺⁺, Na⁺, Cl⁻ y agua, siendo la muerte precoz, probablemente, producto tanto del impacto primario como de la severa hinchazón y lisis de las membranas celulares por cambios osmóticos bruscos⁽¹⁹⁾. La entrada celular masiva de calcio se considera la causa fundamental de muerte neuronal relacionada con la lesión secundaria. El aumento del Ca⁺⁺ intracelular produce la activación de diferentes enzimas como fosfolipasas, proteasas, lipo y ciclooxigenasas que provocan la liberación de ácidos grasos desde las membranas celulares y la activación de la cascada del ácido araquidónico con la generación de tromboxano, prostaglandina PG2, leucotrienos y

prostaciclina, responsables últimos de fallo en la síntesis proteica, generación de radicales libres de oxígeno, disrupción de membranas y muerte celular neurotóxica⁽²⁰⁾.

Relato

Paciente varón de 54 años, que ingresa por presentar traumatismo craneano grave luego que es encontrado por personal de bomberos en una chacra a 5 minutos de su casa, sin respuesta a estímulos y con signos de agresión física, a las 3 am del día 10-12-2017, luego es trasladado a Clínica San Juan Bautista de Huaral, a las 8am con diagnóstico de Politraumatismo y TEC Grave, le sacan una TEM Cerebral: contusión cerebral múltiple y fractura con hematoma subdural laminar y hemorragia subaracnoidea, llega al Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas al Servicio de UCI con alteración del estado de conciencia y signos vitales: PA: 147/100, FC: 92 x min. FR: 18 x min. T:39.5°C.

Antecedentes: Tabaquismo desde hace 20 años. Alcoholismo moderado. Consume ansiolíticos.

Exámen Clínico: Signos Vitales: PA:144/82. FC: 93 x min. FR: 19 x min. T: 39.5°C. Sat O2: 97% Paciente en AMEG, AMEN, AMEH. Hemorragia subconjuntival bilateral. Respiración ruda en ACP. Crepitos en base de HTI. En Ventilación Mecánica Modo A/C x Presión: PEEP: 5. V.T: 560. FiO2: 25%. RC rítmicos, no soplos, con soporte vasopresor, RC rítmicos, no soplos. PRU (-). Abdomen blando, depresible, No VCM. PPL (+) bilateral. Flujo urinario alto. Bajo sedonalgesia, reflejo tusígeno débil, rigidez de nuca. Pupilas midriáticas arreactivas. Parálisis mirada conjugada. Hipotonía generalizada. Babinski bilateral. ROT +++/+.

Exámenes auxiliares: L:22,230, E:0, B:0.1, N:80.9, Hb:13.8, Hto:39.40. L:4, M:4.5. Plaquetas: 90,000. TGO:32, TGP:25. FA:152, pH:7.28, pO2:44.8, pCO2:70.5, Hto:32, Na: 167, K:3.9, HCO3:22.4, Cl:137, Glucosa:221. Lactato:1.8.

Evolución: Paciente que cursa con vasoespasmio cerebral que llega a isquemia cerebral retardada y alza térmica a 38°C por lo que se le indica agua helada por varios días y antipiréticos, lo que aumentaba la glicemia, teniéndose que usar insulina NPH y Cristalina en escala móvil, pudiendo ser el foco central, asimismo se encuentra cultivo de secreción bronquial (+) a *Staphylococcus Aureus*, por lo que se le indica Vancomicina 3gr/d en infusión y Ceftriaxona 2gr /d , por 10 días , bajando la temperatura y normalizándose la isquemia cerebral , asimismo presenta aumento de las vel, con un aumento del índice de pulsatilidad lo que indica velocidades de la arteria cerebral media bilateral con un índice de Lindegard mayor de 3, que se presentó el día 13, lo que indica un vasoespasmio cerebral, por lo que recibe Sulfato de Magnesio en infusión, flora bacteriana en sobres y soluciones hipertónicas .

Tratamiento: Dieta enteral 1,200KCl fraccionada en 6 tomas, Ceftriaxona 2gr c/8h, Amikacina 1gr c/12h, Ranitidina 50mg c/8h EV, Fenitoína 100mg c/8h, MIDazolam 50mg (2



Figura 1. Focos de isquemia cerebral a nivel temporo -parietal bilateral más edema cerebral (día 11).

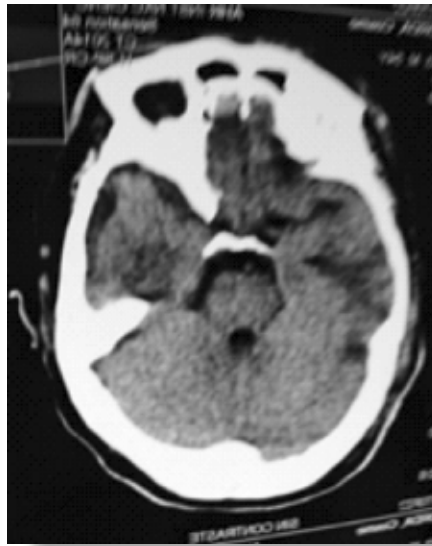


Figura 2. Focos de isquemia cerebral a nivel temporo -parietal bilateral más edema cerebral (día 13).

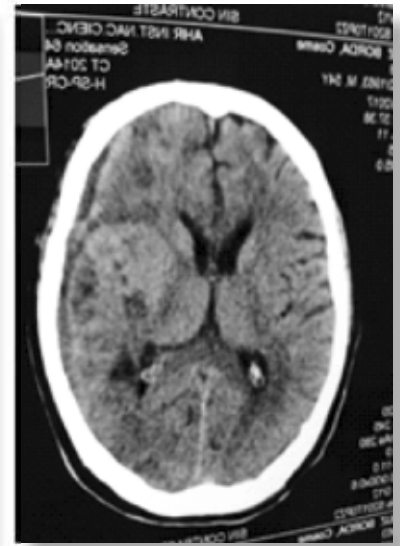


Figura 3. Focos más atenuados de isquemia cerebral a nivel temporo -parietal bilateral más edema cerebral (día 15), con hematoma subdural subagudo izquierdo.

amp) +ClNa0.9% 100cc = 13cc/h, Fentanilo 0.5ug (2 amp) + 100ccClNa0.9% 1000cc = 4cc/h, Noradrenalina 4mg +ClNa0.9%1000cc = 11cc/h, Diclofenaco 75mg (2 amp)+ Metamizol 1gr +ClNa0.9% 100cc = 5cc/h, Nimodipino 60mg c/8h x SNG.

Diagnósticos: TEC Grave. Fractura Craneal. Hematoma Subdural Frontal izquierdo. IRA tipo I. Contusión Hemorrágica. Infarto Cerebral Múltiple.

Discusión

Este trabajo concuerda con J. Skjøth-Rasmussen, M. Schulz, S.R. Kristensen, P. Bjerre, quienes en 2004 en Dinamarca detectaron déficit isquémico tardío en pacientes con hemorragia subaracnoidea traumática en 17 de 18 pacientes, que presentaron lesiones isquémicas en la tomografía cerebral y que se resolvieron espontáneamente con el uso de nimodipino y sulfato de magnesio en infusión. Asimismo con J.B. Springborg, H.J. Frederiksen, V. Eskesen, N.V. Olsen en Reino Unido en 2015, quienes detectaron isquemia cerebral tardía en pacientes con HSA traumática con el uso de doppler transcraneal y microdiálisis cerebral, así como elevación de la presión intracranial, que disminuyó con el uso de diuréticos osmóticos y drenaje intraventricular externo.

Todas las recomendaciones actuales referidas al manejo del TCE están de acuerdo en ingresar en UCI a todos los pacientes con GCS < 9 puntos y a los intervenidos de una LOE, independientemente de su nivel de conciencia. La discrepancia, fruto, en general, de la diversidad de recursos asistenciales, surge en torno al TCE moderado y al que hemos denominado potencialmente grave. En nuestro hospital el criterio aceptado es ingresar, también, en UCI a aquellos TCE con GCS < 14

puntos que presenten LOE y/o desplazamiento de la línea media ventricular.

Una vez superadas las causas de muerte precoz (primeras horas), el TCE tiene dos enemigos para su supervivencia: la hipertensión intracraneal y el fracaso multiorgánico, consecuencia de respuesta inflamatoria sistémica excesiva y/o sepsis. Por ello, en este apartado solo nos dedicaremos al manejo de la hipertensión endocraneal, y más brevemente a las complicaciones infecciosas y desórdenes electrolíticos. Posiblemente no haya existido en la historia de la medicina una polémica, a la vez tan considerable y estéril, como la surgida y todavía lamentablemente presente sobre si la monitorización de la PIC mejora el pronóstico del TCE. Sería igual que preguntarnos si la capnografía mejora el pronóstico del paciente con tromboembolismo pulmonar. Por supuesto ninguna monitorización, *per se*, mejora el resultado de un proceso patológico; lo que verdaderamente puede mejorar el pronóstico es la decisión terapéutica guiada por la información fisiopatológica que ofrece la monitorización. Así pues el registro continuo de la PIC es una fuente valiosa de información de los cambios en la dinámica intracraneal y una importante guía para una terapéutica racional. Los signos de hipertensión endocraneal como cefaleas, bradicardia, somnolencia, etc., son tardíos y demasiado imprecisos. Las medidas empleadas en el control de la PIC pueden tener efectos adversos, por lo que su uso indiscriminado y empírico puede acarrear en ocasiones más problemas que beneficios.

Aunque la TAC predice bastante bien el porcentaje de HEC según el tipo de lesión no nos indica que paciente individualmente la padecerá y, por otro lado, hasta un 13% de TCE sin lesiones visibles en la TAC presentan HEC. Como conclusión podemos afirmar tras más de 20 años de monitorización de la PIC que: 1) la HEC incontrolada es la

primera causa de muerte de cualquier tipo de TCE; 2) que los resultados funcionales empeoran de acuerdo a las cifras de PIC y duración de la HEC; 3) la incidencia de HEC en el TCE alcanza el 70%, siendo más frecuente en los pacientes con LOE intervenidas o no y en aquellos con lesiones difusas que muestran desplazamiento del eje medio; 5) que la monitorización de la PIC es el único método actual que nos muestra que paciente tiene HEC, en que cuantía y cuál es su respuesta a las medidas terapéuticas. Existe consenso casi unánime en que deben ser monitorizados todos los TCE con GCS < 9 puntos. La opinión del neurocirujano debe marcar qué otros TCE con GCS > 8 puntos deberían ser monitorizados. En nuestro centro, el protocolo actual de monitorización de PIC señala como candidatos, además de los anteriormente reseñados a: 1) intervenidos de LOEs complejas, independientemente de su GCS; 2) CCS entre 9-13 puntos con LOE intracerebrales no intervenidas o con compresión de las cisternas basales; 3) CCS entre 9-13 puntos con graves lesiones asociadas extracraneales que precisan sedoanalgesia profunda que impide el contacto neurológico. El método ideal de registro de la PIC incluiría como características facilidad de inserción; escasa invasividad; ausencia de infección y hemorragia; exactitud y fiabilidad; posibilidad de recalibración *in vivo*; estabilidad; posibilidad de drenar LCR; y bajo coste. Se han desarrollado diversos métodos (hidrostáticos, fibroópticos, neumáticos, microsensors, etc.), que miden la PIC en distintos compartimentos (sistema ventricular, espacio subaracnoideo, epidural, parénquima cerebral, etc.), habiéndose generado otra extensa polémica sobre donde medir la PIC y con qué método. El sistema intraventricular ha sido considerado el método más exacto y fiable, añadiéndose las ventajas de posibilidad de drenar LCR, practicar tests de "compliance" cerebral y ser baratos si se emplean sistemas hidrostáticos. No obstante, el sistema ventricular mantiene ciertos inconvenientes como: ventriculitis, cuyo riesgo se incrementa con la duración de la monitorización, siendo ésta ya de cierta consideración a partir del quinto día; hemorragia en el trayecto del catéter y fistula de LCR; y dificultad de inserción cuando los ventrículos están plegados o desplazados. Los modernos sistemas intraparenquimatosos se consideran de exactitud próxima a los ventriculares, no se han descrito complicaciones infecciosas con ellos pero son de elevado coste y no permiten evacuar LCR. A los métodos extracerebrales, sobre todo los epidurales, clásicamente se les atribuye menor exactitud en la medida, no permiten drenar LCR ni estudiar la distensibilidad cerebral. Sin embargo, la ausencia de complicaciones infecciosas y hemorrágicas y la facilidad de inserción le confieren una serie de ventajas que hacen que se sigan usando ampliamente en neurotraumatología. El mejor método para un hospital concreto será aquel que combine exactitud en la medida y escasa morbilidad con la experiencia de los médicos en la implantación, cuidados e interpretación de los valores registrados, sin olvidar el coste⁽²⁹⁾. Conociendo que solo la monitorización de la PIC permite afirmar con exactitud sobre la existencia o no de HEC, la tecnología actual brinda otros datos que junto a la PIC permitirán individualizar y hacer más perfecto el tratamiento de la HEC. Estos datos provendrán de la TAC, que nos indicará si la lesión es focal o difusa, del porcentaje de saturación de la hemoglobina de la sangre extraída del bulbo de la vena yugular

interna (SJO2) que informará indirectamente del metabolismo cerebral y el Doppler Transcraneal (DTC) que manifestará la velocidad de flujo de las arterias del polígono de Willis y el estado de las resistencias cerebrovasculares. La importancia de estos sistemas de neuromonitorización justifica se trate con más amplitud, y se hará referencia a los datos que aportan para la toma de decisión en el tratamiento de la HEC. Se indicó que la HEC es la lesión secundaria más grave y frecuente del TCE, y que ejercía su efecto nocivo creando cuñas de presión que provocan herniación cerebral y produciendo isquemia cerebral global por caída de la PPC. Por tanto los objetivos del tratamiento de la PPC son dos: normalizar la PIC y mantener la PPC por encima del umbral de isquemia. Aunque la PIC normal debe ser inferior a 10 mmHg medida a nivel del agujero de Monro en decúbito dorsal, y sin medidas farmacológicas o mecánicas que disminuyan su valor, se admite ampliamente que debe iniciarse el tratamiento específico de la PIC cuando ésta exceda los 20 mmHg con el cráneo cerrado o cuando supere los 15 mmHg con el cráneo abierto durante 20 minutos. Asimismo, debe instaurarse un tratamiento activo cuando a pesar de valores basales de PIC normales se registren ondas A o B de Lundberg indicativas de mala distensibilidad cerebral y de valores inadecuados de PPC. Se considera que debe tratarse activamente la PIC cuando la PPC sea inferior a 70 mmHg. El fundamento para esta actitud es la evidencia de que si bien en el sujeto sano cifras de 60 mmHg e incluso de 50 mmHg son compatibles con un FSC normal, en el traumatizado la autorregulación cerebral está alterada, lo cual implica que el punto crítico o límite inferior de la autorregulación esta desplazado hacia la derecha⁽³⁰⁾. Aceptar, por tanto, como punto crítico valores de 50 ó 60 mmHg puede ser ominoso en el TCE.

En resumen el objetivo terapéutico será: 1) Mantener la PPC siempre en cifras iguales o superiores a 70 mmHg; 2) Situar la PIC, siempre que se pueda, por debajo de los 25 mmHg. Como se observa, existe en estos momentos una mayor preocupación por la PPC que por las cifras absolutas de PIC, excepto cuando existe riesgo de herniación cerebral. En el TCE la HEC se produce por alguno o la suma de estos tres mecanismos: 1) Presencia de masa que ocupan espacio (hematomas, contusiones, etc); 2) Aumento del volumen sanguíneo intravascular (hiperemia activa o pasiva); 3) Aumento del espacio intra o extravascular (edemas, hinchazón, etc.). Numerosos medios físicos y agentes farmacológicos, que interfieren con los mecanismos etiopatogénicos señalados, han sido propuestos, muchos de los cuales no han pasado de ser medidas heroicas, o ser utilizadas como la dihidroergotamina casi exclusivamente por el "protocolo de Lund"⁽³¹⁾, o bien ser empleadas como coadyuvantes a las medidas actualmente recomendadas. Se siguen las recomendaciones expuestas en las "guidelines" norteamericanas de la American Brain Foundation⁽³²⁾. Una vez comprobado que el sistema de monitorización funciona correctamente; que las medidas generales han sido adecuadamente empleadas; y las lesiones que ocupan espacio han sido evacuadas, si la PIC supera los 25 mmHg. Si la PPC es inferior a 70 mmHg se tratará de alcanzar o rebasar este nivel manipulando la PAM, mediante expansión del volumen intravascular hasta que la PPC se sitúe en 70 mmHg o la PVC sea > 14 cmH₂O y/o una presión capilar

pulmonar de 12-14 mmHg. La expansión de volumen se inducirá con soluciones fisiológicas de Na, o cuando el Na plasmático es inferior a 145 mEq/l con infusiones repetidas de Na al 3% (100 cc) en 15 minutos que son eficaces en aumentar la PAM, al tiempo que reducen la PIC⁽³³⁾.

Cuando no se consigue una PPC en los valores deseados con aumento de volumen, se emplearán agentes vasoactivos. La Dopamina y/o Epinefrina son las más usadas a este fin. Si después de conseguir mantener la PPC >70 mmHg, la PIC prosigue elevada el drenaje de LCR es el segundo paso, si disponemos de un catéter insertado en el ventrículo. Los valores registrados de PIC durante la fase en que el catéter está abierto no son fiables. Si no se dispone de ventriculostomía o el drenaje de LCR es insuficiente para normalizar la PIC la actuación inmediata es el empleo de manitol al 20%. Actualmente se piensa que el efecto del manitol es múltiple, siendo su mecanismo inicial hemodinámico (aumento de la PAM y disminución de la viscosidad sanguínea), que de acuerdo con Rosner et al.⁽³⁴⁾ provocaría una vasoconstricción refleja de los vasos cerebrales con el consiguiente descenso del volumen sanguíneo cerebral y, con ello, de la PIC. De hecho cuando se administra en bolus o en tiempo inferior a los 15 minutos, hay una caída significativa de la PIC antes de que su efecto, clásico, osmótico se haya producido. Este efecto hemodinámico como Muizelaar et al.⁽³⁵⁾ demostraron es más eficiente cuando la PPC es inferior a 60 mmHg cuando los vasos cerebrales están en máxima dilatación. Al contrario del resultado hemodinámico que es inmediato, el efecto osmótico del manitol se produce a los 10 minutos alcanzando su máxima acción alrededor de los 20 minutos. Fuera de situaciones de urgencia o de deterioro neurológico inminente donde se recomiendan dosis mayores, para el control de la PIC son suficientes dosis de manitol de 0,25 a 0,5 gr/kg. de peso, en bolus o infusión en 30 minutos, teniendo en cuenta que a mayor velocidad de infusión la caída de la PIC será más intensa pero su duración más breve. Dado que se busca los efectos hemodinámicos, reológicos y osmótico, sin pretender deshidratar al paciente, se debe reemplazar horariamente las pérdidas urinarias para preservar la euvolemia, manteniendo un control estricto de la osmolaridad plasmática para que esta no exceda los 320 mOsm/l. Con esta pauta de reposición se superan los dos principales problemas que acarrea el uso prolongado del manitol, la deshidratación y la tubulopatía renal. Un método alternativo al manitol es el Na hipertónico, ya que diversos investigadores⁽³³⁻³⁷⁾ han demostrado una rápida expansión del volumen intravascular, con aumento de la PAM, PPC y disminución de la PIC. Nuestra experiencia es muy satisfactoria, ya que es tan efectivo como el manitol en el control de la PIC y tiene menos efectos adversos. Actualmente se indica con preferencia al manitol cuando el Na plasmático es < 145 mEq/l o existe un déficit de volumen circulante efectivo. Para evitar una excesiva hipernatremia e hiperosmolaridad deben analizarse con frecuencia los iones y osmolaridad.

El siguiente escalón en el tratamiento de la HEC es el uso de la hiperventilación (HV), entendiendo por tal descenso de la PaCO₂ a valores, en principio, entre 30-35 mmHg con el fin de descender la PIC. Hemos comentado previamente, que

hoy día no se acepta el uso rutinario o profiláctico de la HV. Aunque la HV es un método muy difundido para reducir la HEC por su facilidad de realización y rapidez en conseguir resultados, en fechas recientes se ha cuestionado la bondad de su uso terapéutico, dado que su efecto terapéutico mediado por vasoconstricción cerebral y consiguiente reducción del volumen sanguíneo cerebral, podría tener como efecto adverso la génesis o incremento de lesiones cerebrales isquémicas. La vasoconstricción cerebral se produciría por descenso de los hidrogeniones (potentes relajantes del músculo liso vascular cerebral) del líquido extracelular que rodea la vasculatura cerebral⁽³⁸⁾. Para obviar posible efecto adverso de la HV, se recomienda su empleo conociendo indirectamente el metabolismo cerebral mediante los valores de la SJO₂. A esta forma de empleo de la HV se le conoce con el término de “hiperventilación optimizada”, ya que manteniendo la SJO₂ en valores superiores a 55% evitamos el riesgo de isquemia cerebral⁽³⁹⁾. Es preciso insistir en la importancia de un buen relleno vascular antes y cuando se emplee la HV, porque ello minimizará los riesgos de caída de la PAM y del FSC inducidos por la HV. En ocasiones, cuando en el curso de la HV desciende la SJO₂ se precisan infusiones de manitol o Na hipertónico para restaurar sus valores.

Los pacientes que mejor responden a la HV son aquellos con:

1. Lesión Encefálica Difusa predominante en la TAC
2. PPC >70 mmHg
3. SJO₂ >70 mmHg o en valores normales tras fracaso de manitol
4. DTC con velocidades normales o elevadas

El último paso en las medidas convencionales de tratamiento de la HEC lo constituye el empleo de los barbitúricos a altas dosis (BAD), los cuales han demostrado en un ensayo aleatorio que reducen la PIC en un tercio de los pacientes con HEC refractaria a los anteriores pasos descritos, y en otros estudios, que mejoran el pronóstico en el grupo de pacientes (10-18%) que no responden a las anteriores medidas. Un barbitúrico muy usado es el tiopental, de acción ultracorta cuyos mecanismos de acción son múltiples, siendo el más activo el descenso en el consumo cerebral de oxígeno que por acoplamiento metabólico reduce el FSC y con ello el volumen sanguíneo cerebral. Este grupo farmacológico presenta varios inconvenientes para su uso. El primero es su dosificación, ya que los niveles hemáticos de BAD expresan pobremente la concentración de barbitúricos en el tejido cerebral y LCR y relación entre salvas de supresión en el EEG y dosis eficaz está cuestionada. En nuestra experiencia, la dosis óptima sería la que permita la máxima reducción de la PIC preservando la PPC > 70 mmHg. Como dosis inicial se usa una carga de 1,5 mg/kg. en 30 minutos, seguido de una dosis que oscila en rango tan amplio como 1-6 mg/kg./h., no aconsejando el empleo de los BAD en bolus intermitentes.

La segunda y más temida complicación de los BAD es el riesgo de hipotensión arterial, caída de la PPC, isquemia e hinchazón cerebral lo que obliga a una monitorización

hemodinámica muy estrecha. Al igual que Eisenberg et al., se ha observado que la hipotensión arterial es más frecuente en pacientes con historia de enfermedades cardiovasculares, que hayan presentado episodios de hipotensión arterial previo al empleo de BAD, mayores de 65 años o cuando se emplean en bolus. Por otro lado se han descrito otras complicaciones como inducción de inmunoparesia, aumento de la estancia en UCI por incremento de la vida media biológica del fármaco y dificultad para el diagnóstico de la sepsis por supresión de la fiebre⁽⁴⁾, que aconsejan una adecuada indicación y extremada precaución con el manejo de estos fármacos. Las complicaciones se consideran la segunda causa de muerte del TCE, contribuyendo a un exceso de mortalidad extracerebral que se ha estimado en 2,9% para la neumonía y 1,5% el síndrome séptico. Los pacientes con TCE graves son proclives a complicaciones sépticas que se han relacionado tanto a los factores externos de riesgo (broncoaspiración, catéteres vasculares y ventriculares, aérea artificial, barbitúricos, etc.), como al propio TCE en sí, por afectación hipotalámica, que induciría un estado de inmunoparesia celular y humoral. De hecho se constata que los pacientes con GCS más bajos, PIC más elevada y lesiones en la TAC más severas tienen mayor incidencia de sepsis y fallo multiorgánico.

La neumonía es la complicación infecciosa más frecuente, con una incidencia estimada entre el 40-60% de los TCE graves, y repercusión evidente sobre el pronóstico vital. Su aparición está favorecida por broncoaspiración en el momento del accidente, por el bajo nivel de conciencia, ventilación mecánica prolongada, alteración de los reflejos faríngeos y tusígenos y por trastornos en el aclaramiento alveolar de bacterias. Tiene dos formas de presentaciones: precoz, entre el segundo y cuarto día, generalmente por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*; y tardía con un pico de incidencia entre el quinto y décimo día, estando implicado en su etiología la flora habitual de la UCI con un predominio claro de gérmenes Gram negativos, con un ascenso progresivo de bacterias no fermentadoras como *Acinetobacter species* o *baumanii*. Se han ensayado numerosas estrategias para disminuir la alta tasa de neumonía en el TCE que incluyen la sustitución de intubación nasotraqueal por orotraqueal, el empleo de sucralfato como profiláctico del úlcus de "stress" en vez de bloqueadores H2, la descontaminación orofaríngea y gastrointestinal. No se ha podido demostrar concluyentemente que ninguna de estas técnicas disminuya su incidencia y, sobre todo, repercutan en una menor mortalidad. Aunque la sinusitis nosocomial se ha revelado como una complicación infecciosa de cualquier paciente crítico, en el TCE concurren una serie de factores predisponentes como: traumatismo facial asociado; presencia de hemosenos, sobre todo maxilares; ventilación mecánica; empleo de sonda nasogástrica; y sedación e inmovilización prolongada; que han contribuido a una importancia creciente de la sinusitis como foco infeccioso en esta patología. En datos propios, la sinusitis se desarrolló el 8% de nuestros TCE. El diagnóstico surge ante fiebre sin otro foco que claramente la explique, la presencia de factores de riesgo, y se confirma mediante la punción de los senos y cultivo del material extraído. Los gérmenes implicados suelen ser flora Gram negativa propia de la unidad y el tratamiento consiste en

drenaje del seno infectado, vasoconstrictores nasales y antibioterapia guiada por el examen microbiológico⁽⁴⁾.

Otra complicación infecciosa la constituye la ventriculitis bacteriana asociada al uso de sistemas intraventriculares de monitorización de la PIC y a drenaje terapéutico de LCR. Su incidencia oscila entre el 3-10%, siendo más frecuente conforme se elevan los días de permanencia de los catéteres en el sistema ventricular. *Staphylococcus coagulasa negativo*, seguido a distancia de *Staphylococcus aureus* son los gérmenes habitualmente implicados, por lo que la Vancomicina suele ser el antibiótico de elección, sin olvidar la retirada del catéter y su sustitución si es preciso. Para no demorar el diagnóstico se aconseja realizar examen citobioquímico del LCR y cada 48 horas cultivo del LCR. A efectos de toma de decisiones clínicas, el TCE se agrupa o clasifica según la alteración del nivel de conciencia estimada según la "Glasgow Coma Scale" (GCS). Se admiten, en la actualidad tres categorías de TCE: leve, moderado y grave. Existe consenso absoluto en considerar grave todo TCE con una puntuación igual o inferior a 8 puntos según la GCS, si bien deben tenerse presente dos condiciones previas: 1) haber descartado y corregido aquellas situaciones que incrementan el deterioro de la conciencia como alcohol, drogas, shock, hipoxemia severa, etc. y 2) que el paciente haya permanecido, a pesar del control adecuado de los factores antes expuestos, en tal estado neurológico al menos seis horas tras el traumatismo. Se incluye además como TCE graves a todos aquellos intervenidos de una lesión ocupante de espacio intra o extraaxial independientemente de su nivel de conciencia, dado que en la práctica precisan de idénticos cuidados en la fase aguda que los TCE graves. Los TCE con puntuaciones de la GCS encuadradas en el rango de 13 a 9 se clasifican como moderados. La tendencia actual, desde los trabajos de Stein y Ross⁽²¹⁾ es considerar dentro de este grupo a los pacientes con 13 puntos, dado el alto porcentaje de lesiones intracraneales que estos últimos que muestran (27%-32%), y la elevada necesidad de intervención neuroquirúrgica (7,5%)⁽²²⁾. Entran dentro del grupo de leves aquellos con GCS de 14 y 15 puntos. Se prefiere denominar a este amplio grupo de pacientes como TCE graves ya que del 1% al 3% pueden presentar complicaciones neurológicas graves⁽²³⁾. La clasificación expuesta es útil para decidir el centro hospitalario más adecuado para la atención del TCE, que no siempre es el más próximo, los TCE leves pueden ser observados en hospitales generales que dispongan de TAC.

Existen datos suficientes para afirmar que los resultados vitales y funcionales en el TCE dependen de una organización multidisciplinar que preste un tratamiento precoz, cualificado y orientado a evitar y mitigar las lesiones secundarias. El tratamiento, por tanto, debe iniciarse en la escena del accidente y continuarse en la unidad de cuidados intensivos. En la fase inicial el TCE debe ser tratado como cualquier otro traumatismo grave, teniendo además en cuenta que aproximadamente un 40%-50% tienen otras lesiones traumáticas asociadas, y se sigue la recomendación del "Advanced Trauma Life Support" (ATLS) del Colegio Americano de Cirujanos que se concretan en los cinco pasos

siguientes: A. Mantener una vía aérea expedita y control de la columna cervical B. Oxigenación y ventilación adecuada C. Control de hemorragia externa y mantener la presión arterial D. Evaluación del estado neurológico. E. Investigar otras lesiones traumáticas. Las peculiaridades del TCE merecen, sin embargo, algún comentario sobre la aplicación del ATLS. La frecuencia y gravedad que añade la hipoxemia y/o hipercapnia aconsejan que se administren en este período concentraciones elevadas de oxígeno teniendo como objetivo una saturación arterial de oxígeno >95%. Así mismo los criterios de intubación endotraqueal deben ser más generosos que en otras situaciones, debiendo practicarse esta técnica siempre que el paciente muestre una GCS <9 puntos, procurando que la PaCO₂ se sitúe en 35 mmHg. El TCE deberá ser intubado en las siguientes situaciones: 1) Presencia de dificultad respiratoria o ritmos respiratorios anormales; 2) Presión arterial sistólica menor de 90 mmHg; 3) Saturación arterial de oxígeno <95%, a pesar de fracciones elevadas de oxígeno; 4) PaCO₂ >45 mmHg; 5) Lesiones graves del macizo facial; 6) Si requiere cirugía inmediata; 7) Siempre que se dude de su necesidad, dado que como otros muchos autores pensamos que es menos agresivo intubar y retirar precozmente el tubo endotraqueal, si posteriormente se juzga no necesario, que someter al paciente a las graves consecuencias de la hipoxemia o hipercapnia. Otras técnicas de acceso a la vía aérea como la cricotiroidotomía y traqueostomía deben reservarse para cuando la intubación oro o nasotraqueal no sea posible. Se ha constatado la relación entre cifras más bajas de presión arterial media y peores resultados vitales y funcionales en el TCE⁽²⁴⁾, así como mayor tasa de complicaciones sistémicas como sepsis tardía y fallo multiorgánico. Mientras no se descarte la existencia de hipertensión endocraneal, se debe asumir que un porcentaje no inferior al 50% de TCE graves tendrán una PIC en valores superiores a 20 mmHg, por lo cual el objetivo será mantenerla presión arterial en cifras superiores a 90 mmHg⁽²⁵⁾ a fin de evitar un compromiso grave de la PPC. Deben canalizarse al menos dos vías que permitan la infusión rápida de volumen y debe evitarse el aporte de fluidos que sean hipotónicos con respecto al plasma como la glucosa al 5% y el Ringer lactado, ya que inducirían edema osmótico y aumento de la PIC. El empleo en la fase de reanimación inicial y en los primeros días postrauma de soluciones hipertónicas de sodio al 3% ó 7%, solas o en combinación con dextranos de bajo peso molecular, a dosis de 4 ml/kg es importante. Esta soluciones, cuya infusión puede repetirse con la única limitación de la osmolaridad plasmática, presentan la ventajas que con bajo aporte de volumen restauran el volumen circulante eficaz, reduce el edema endotelial, mejora la contractilidad miocárdica y alivian la PIC⁽²⁶⁾. En este período, y una vez estabilizada la función respiratoria y la perfusión tisular, debe procederse al examen neurológico que tendrá como objetivos evaluar la gravedad del TCE y la necesidad de realización de TAC y/o cirugía. Para ello hay que investigar el nivel de conciencia según la GCS, la presencia de asimetría y reacción pupilar a la luz y la existencia de signos neurológicos focales, entre ellos las convulsiones jacksonianas y las afasias. Los pacientes que presentan signos de deterioro neurológico grave, expresado por asimetría pupilar, midriasis bilateral, respuesta uní o bilateral en descerebración deben ser

intubados, conectados a ventilación mecánica induciendo hiperventilación (PaCO₂ entre 25-30 mmHg) y recibirán Manitol al 20% a dosis de 1 gr/Kg de peso preferiblemente en bolus. La PAM se procurará mantener al menos en 90 mmHg. De acuerdo con la mayoría de los autores^(21,27), se practica la TAC en todos los TCE con GCS igual o inferior a 13 puntos. En los pacientes con puntuaciones de la GCS de 14 y 15 puntos se recomienda la TAC cuando se haya constatado pérdida de conciencia transitoria y/o alteración de las funciones cerebrales superiores; siempre que aparezca cualquier signo de deterioro neurológico; o exista fractura craneal en la radiografía simple. A menos que concurren datos de herniación cerebral (midriasis uní o bilateral, pronocisión uní o bilateral, o brusca caída de la conciencia), como hemos indicado, la TAC se realizará una vez el paciente haya sido estabilizado desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico.

Los hallazgos de la TAC decidirán la necesidad de una actuación neuroquirúrgica inmediata. La tendencia actual es evacuar cualquier lesión ocupante de espacio (LOE) extraaxial (hematomas subdurales y epidurales) con volumen superior a los 25 cc, sobre todo si hay desplazamiento del eje medio superior a los 3 mm. Para las masas intraaxiales (hematomas y contusiones intraparenquimatosas) no existen acuerdos tan unánimes. En general se aconseja la evacuación de aquellas LOEs de volumen superior a los 25 cc, que desplazan línea media igual o más de 5 mm o borran las cisternas de la base del cráneo, y que sean accesibles⁽²⁸⁾. Cuando por su naturaleza o localización, la LOE intraaxial no se considera inicialmente quirúrgica, será la posibilidad o no de controlar médicamente la PIC, la que finalmente decida o no la intervención quirúrgica. En esta fase, nunca será excesiva la preocupación por descartar lesiones acompañantes que amenacen la vida o pueden propiciar secuelas invalidantes. Para ello se realizarán en el área de emergencias radiografías AP y lateral de columna cervical que permitan visualizar las siete vértebras cervicales para diagnosticar lesión de la columna radiografía AP de pelvis; radiografía AP de tórax. Otros exámenes radiográficos o ultrasonográficos estarán propiciados por los signos y síntomas que el paciente presente.

La isquemia cerebral tardía (ICT) es una causa importante de morbilidad y mortalidad para los pacientes que sufren de hemorragia subaracnoidea (HSA)⁽⁴⁰⁾. La entidad incentiva el interés científico debido a que se reconoce la complejidad de su etiopatogenia, atribuida al vasospasmo cerebral, y la controversia en varias áreas del manejo diagnóstico porque hay datos imprecisos o equívocos⁽⁴¹⁾. Un aspecto clave en el manejo de los pacientes con HSA radica en el diagnóstico de la ICT y el vasospasmo porque la institución oportuna del tratamiento puede prevenir el infarto cerebral. Por otro lado, el reconocimiento precoz y preciso de ambos trastornos permite valorar los efectos de las intervenciones terapéutica. Luego, se revisan los fundamentos actuales para el diagnóstico en la práctica médica del vasospasmo cerebral y la ICT. Las manifestaciones clínicas de la ICT son neurológicas. Consisten en disminución del estado de conciencia o déficit

neurológico focal (síntomas nuevos o empeoramiento de la manifestación previamente detectada). Son distintivas las afecciones de la arteria cerebral anterior (ACA) (abulia, mutismo acinético y, ocasionalmente, paraparesia) y de la arteria carótida interna (ACI) o la cerebral media (ACM) (hemiparesia o hemiplejía, que pueden asociarse con déficit sensitivo, hemianopsia y afasia)⁽⁴²⁾. La paresia faciobraquial y la disartria pueden deberse al espasmo de los tercios superior y medio del tronco basilar con infarto pontino paramediano⁽⁴³⁾. En la circulación vertebrobasilar los signos clínicos son más infrecuentes y pueden ser sutiles, difusos e inespecíficos⁽⁴⁴⁾. Con la isquemia del tronco cerebral ocurren trastornos hemodinámicos y respiratorios. El espasmo de las arterias perforantes que irrigan el sistema reticular activador ascendente se ha relacionado con la alucinosis peduncular (alucinaciones visuales vívidas, ritmos anormales de sueño, vigilia o insomnio). La cuadrantanopsia superior se relaciona con trastornos de la circulación posterior⁽⁴⁵⁾. Los síntomas de ICT se relacionan con manifestaciones sistémicas que no deben considerarse como datos indicativos para el diagnóstico. La aparición de vómitos, el aumento de intensidad de la cefalea y de la rigidez de nuca coinciden temporalmente con el vasospasmo, pero se explican mejor por la progresión de la irritación de las meninges y la hipertensión intracraneal. La fiebre, el aumento de la frecuencia del pulso y la leucocitosis indican, en primer lugar, una infección. Asimismo, la hiponatremia, la hipovolemia, la hipotensión arterial, las alteraciones cardíacas y la hipoxia se implican como factores predisponentes⁽⁴⁶⁾. La intensidad de la disfunción neurológica depende del grado, la localización y la extensión de la afección arterial, el estado compensatorio de la circulación colateral y la presión de perfusión cerebral y de la gravedad de la lesión cerebral. El déficit focal puede fluctuar en intensidad o aparecer y desaparecer. En los pacientes con una peor graduación clínica o bajo los efectos de los sedantes es difícil diagnosticar el deterioro neurológico por las limitaciones para ejecutar el examen clínico. El infarto cerebral asintomático puede ocurrir en los pacientes con deterioro de la conciencia y constituye cerca del 25% de las ICT⁽⁴⁷⁾.

Otro factor en la detección clínica es el adiestramiento neurológico del personal médico y la ejecución de las valoraciones con la frecuencia y profundidad apropiada. La ICT cursa con manifestaciones clínicas, súbitas o insidiosas, generalmente a los 7-10 días del sangrado. Cuando aparece un déficit neurológico en los primeros 3 días después de ocurrir la HSA o después del día 12, hay que revalorar la fecha y plantear la posibilidad de un sangrado inadvertido. El déficit neurológico agudo se puede explicar por otros factores. Estos factores causales o concurrentes se precisan por los caracteres clínicos, los datos de laboratorio y de neuroimagen estructural⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, varios de estos factores pueden combinarse.

La angiografía cerebral por sustracción digital (ASD) es la prueba estándar para diagnosticar el vasospasmo cerebral⁽⁴⁹⁾. La evidencia radiográfica de vasospasmo consiste en la atenuación del calibre y/o pobre visualización de la arteria con

prolongación del tiempo de circulación en comparación con un angiograma previo o con los valores estándar. El estrechamiento del calibre puede ser: ligero (1-25%), moderado (25-50%), severo (50-75%) y muy severo (> 75%). El "vasospasmo sintomático" se define por las manifestaciones clínicas neurológicas de ICT que corresponden con la ubicación del vasospasmo radiológico (usualmente, la luz arterial ≤ 1 mm). El "vasospasmo angiográfico" se desarrolla en el 30-75% de los pacientes con HSA, pero solo la mitad de éstos tienen síntomas clínicos de ICT. El espasmo arterial suele evidenciarse a los 3-5 días tras la HSA, se hace máximo a los 5-14 días y, gradualmente, se resuelve en 2-4 semanas. El trastorno se ubica en las arterias proximales, situadas en la base del cerebro y cercanas al aneurisma intracraneal; luego puede extenderse a otras localizaciones o deteriorarse la reactividad de las arterias más distales con reducción adicional del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Su localización se correlaciona con la región afectada por el infarto cerebral en el 25-80% de los casos⁽⁵⁰⁾. La variabilidad del diagnóstico angiográfico del vasospasmo se explica por: *a)* la falta de uniformidad en las muestras y en los valores para su definición y graduación; *b)* la escasa diferenciación del momento en que se realiza la angiografía; *c)* una técnica angiográfica deficiente, y *d)* escasa correlación con las otras técnicas diagnósticas o con un angiograma inicial precoz. Algunos autores definen una reducción en la luz arterial (por ej., el 25, el 30 o el 50%), otros aceptan cualquier estrechamiento, y en algunos el calibre no se mide por dificultades prácticas o no se comunica⁽⁵¹⁾. Actualmente, no es aconsejable realizar de forma sistemática o diariamente la angiografía con el único propósito de precisar si hay vasospasmo debido a: *a)* el riesgo ocasional de complicaciones (como inducción del vasospasmo, embolia cerebral, disección arterial y alteraciones cardíacas); *b)* el tiempo y los recursos requeridos para el procedimiento; *c)* la facilidad con que el trastorno se reconoce mediante las pruebas neurovasculares diagnósticas menos invasivas; *d)* la demostración del estrechamiento arterial no prueba que el deterioro clínico haya sido causado por isquemia, y *e)* la angiografía no permite monitorizar al vasoespasmo. Así, con el uso razonado de las pruebas neurovasculares no invasivas se puede restringir la indicación de la ASD al paciente que no responda al tratamiento médico del vasospasmo y sea candidato de la terapia endovascular.

El Doppler transcraneal (DTC) permite medir las velocidades de la sangre en las porciones proximales de las grandes arterias cerebrales e inferir que los incrementos en las velocidades medias de flujo (VMF) son causados por la reducción de la luz del vaso. Comparado con el DTC convencional, el equipo de eco-Doppler color transcraneal es más sensible al permitir la visualización de las estructuras vasculares intracraneales en tiempo real. Las principales ventajas del DTC radican en que no es invasivo, no requiere de medios especiales (agentes de contraste, gases o fármacos), tiene un mínimo riesgo de efectos secundarios, su coste es bajo y se puede realizar en pacientes encamados, y en el periodo intraoperatorio⁽⁵²⁾. Las VMF detectadas pueden ser informativas para el diagnóstico del vasoespasmo.

Generalmente las VMF de la ACM muy bajas o muy altas (< 120 o > 200cm/s) son útiles para predecir de forma negativa o positiva el vasoespasmio angiográfico, y las velocidades intermedias tienen un bajo valor predictivo⁽⁵³⁾. En contraste, Scherle et al obtuvieron un valor predictivo positivo bajo (42%) y un valor predictivo negativo bueno (87%) al correlacionar el vasoespasmio angiográfico tomando como punto de corte las VMF de 120cm/s. El criterio de corte de la VMF recomendado para el vasoespasmio varía en las restantes arterias cerebrales: 130cm/s (ACA), 110cm/s (arteria cerebral posterior), 80cm/s (arteria vertebral) y 95cm/s (arteria basilar)⁽⁵⁴⁾. El incremento de la VMF resulta también de la hiperemia, aislada o combinada con el vasoespasmio proximal en el mismo vaso, y que se relaciona con la terapia hipertensión-hemodilución-hipervolemia. Para la precisión de estos estados son útiles los valores del índice de Lindegaard (razón de la VMF en el vaso cerebral del sistema carotídeo seleccionado con la VMF en la ACI extracraneal homolateral) y la razón de VMF de la arteria basilar con el promedio de las VMF de las arterias vertebrales (suma de la VMF de ambos lados/2)⁽⁵⁵⁾. En el metaanálisis efectuado por Lysakowski et al., se concluyó que el DTC puede usarse con certeza para identificar a los pacientes con espasmio de la ACM (alto valor predictivo positivo), que no hay seguridad de normalidad cuando la técnica no indica el espasmio de dicha arteria y que para las restantes situaciones y arterias es escasa la evidencia de exactitud o utilidad. La mayoría de las investigaciones sobre el tema tienen baja calidad metodológica, las muestras de pacientes son pequeñas y con bajo riesgo del fenómeno, el prejuicio no puede descartarse en ausencia de observadores ciegos, y el reporte de los datos originales no puede valorarse frecuentemente. Clásicamente, hay que confiar en las definiciones de vasoespasmio arbitrariamente emitidas y que no necesariamente se correlacionan con la ICT y otros datos importantes. Así, probablemente serían más informativos los coeficientes de correlación en comparación con las tablas de 2x2 basadas en criterios de corte arbitrarios. De forma general los métodos de DTC tienen varias limitaciones importantes: a) no ofrecen el detalle estructural de los métodos angiográficos; b) no diagnostican la isquemia cerebral; c) solo estudian los segmentos proximales de los grandes vasos intracraneales; d) los resultados pueden tener importantes variabilidad e imprecisión entre observadores porque el procedimiento depende del operador y de la definición de umbrales críticos y control de la calidad en cada institución; e) la ventana acústica puede ser inadecuada, y f) los aumentos de la VMF pueden relacionarse con diversos factores individuales (presión arterial, volumen sanguíneo, hematocrito, presión intracraneal, edad, tiempo de evolución) o con la autorregulación alterada durante la manipulación hemodinámica⁽⁵⁶⁾.

Teniendo en cuenta las limitaciones del DTC, al iniciar los tratamientos intensivos, no deben utilizarse aisladamente los valores de VMF de las arterias cerebrales; se hace necesario valorar los datos clínicos, iniciales y evolutivos, y los resultados de las otras pruebas diagnósticas factibles de aplicar. Para evaluar el tratamiento dirigido al vasoespasmio hay que considerar la aplicación de la ASD. Durante el período de riesgo del vasoespasmio el DTC es normal y aparece deterioro

neurológico clínico, sin otra explicación obvia, o hay discordancia clínico-sonográfica. Hay valores normales de VMF de la ACA y de la ACM en pacientes con aneurismas de la arteria comunicante anterior. Ante un déficit neurológico retardado isquémico las imágenes de la tomografía computarizada (TC) de cráneo simple evidencian el infarto cerebral causado por vasoespasmio en el 20-40% de los casos⁽⁵⁷⁾. Mediante la prueba, Rabinstein et al. describen dos patrones comunes de distribución del infarto cerebral después de la HSA: a) el cortical único, típicamente cerca del aneurisma roto, y b) las lesiones múltiples difusas, incluidas las de localización subcortical, y frecuentemente no relacionadas con el sitio de la rotura del aneurisma. La mayoría de las lesiones detectadas eran corticales con distribución territorial o limítrofe. Los infartos profundos tuvieron la tendencia de ser clínicamente asintomáticos en la fase aguda. La distribución focal o difusa del vasoespasmio por el DTC o el angiograma no sirvió para predecir de forma fiable el patrón subsiguiente de infarto cerebral.

El infarto hemorrágico por vasoespasmio es raro y ocurre especialmente en los pacientes sometidos a terapia hipertensiva inducida. La TC de cráneo convencional es menos precisa que la resonancia magnética (RM) y la TC por emisión monofotónica (SPECT), pero está ampliamente disponible y sus imágenes son más fáciles de obtener e interpretar. Con el desarrollo de las tecnologías que han expandido el uso de la TC, específicamente la angio-TC y la imagen de TC por perfusión, es posible integrar la información de la localización del espasmio con la medición cuantitativa del FSC. Todo esto puede realizarse en un relativo corto período y sin movilizar al paciente⁽⁵⁸⁾. La TC de perfusión contrastada se utiliza frecuentemente en situaciones de emergencia para valorar la ICT. Los mapas de tiempo de tránsito medio (MTT) son muy sensibles en el cribado de los pacientes con isquemia cerebral aguda, mientras que los mapas de FSC relativo (FSCr) y volumen sanguíneo cerebral relativo (CBVr) son más específicos para el diagnóstico del infarto. El vasoespasmio angiográfico cursa con disminución del FSCr, cuando es severo. Entre las anomalías de la perfusión posiblemente relacionadas con el vasoespasmio se distinguen tres patrones distintivos. La técnica no es invasiva, brinda una correlación anatómica directa e informa el estado hemodinámico con una resolución relativamente alta, cuantitativa y reproducible⁽⁵⁹⁾. La determinación del FSCr con TC de perfusión realizada con xenón se ha propuesto para guiar el tratamiento médico del vasoespasmio y para diferenciar la ICT de otros procesos en los pacientes con HSA. Las principales desventajas de la técnica son: a) la alta sensibilidad a los artefactos de movimiento asociados a un tiempo de adquisición de varios minutos; b) la exposición a relativamente altas concentraciones de radiación; c) está contraindicada ante enfermedad respiratoria severa o ventilación mecánica con volumen corriente menor de 250ml; d) el cuestionamiento de la cuantificación precisa de los parámetros, y e) los efectos adversos que puede causar el xenón (náuseas, mareos o sedación), lo que obstaculiza la fijación de la cabeza. Estas razones hacen de la TC-xenón un estudio experimental alternativo de las restantes pruebas de perfusión. Por lo tanto, la TC de cráneo convencional, combinada con TC

de perfusión contrastada y angio-TC, representa una técnica diagnóstica precisa y ventajosa en los pacientes con sospecha de vasoespasmio secundario a HSA.

El protocolo multimodal de TC es útil en los pacientes inconscientes, en que el examen clínico es poco informativo. La angio-TC ha emergido como un método rápido, preciso y poco invasivo para la descripción anatómica precisa de los vasos intracraneales, el diagnóstico de los aneurismas intracraneales y el diagnóstico y la monitorización del vasoespasmio. En pequeñas series se comunica que la técnica es perfecta para detectar el espasmio severo proximal, y es muy sensible y exacta en el diagnóstico de los vasos normales. La sensibilidad y la precisión se reducen significativamente para el vasoespasmio proximal ligero-moderado. La concordancia es excelente al comparar la gravedad del vasoespasmio determinada por angiografía por tomografía computarizada multicorte y angiografía convencional en los segmentos arteriales proximales y distales⁽⁶⁰⁾. Ante la sospecha de vasoespasmio, se indica un estudio de TC de cráneo convencional, a lo que se puede añadir inmediatamente después la angio-TC y la TC de perfusión. Estas posibilidades convierten a la angio-TC en una técnica útil en situaciones urgentes donde son necesarias medidas terapéuticas precisas y precoces. El método angiográfico supera las limitaciones de la ASD y la angio-RM, especialmente en los pacientes neurocríticos o poco cooperadores, debido a que consume menos tiempo y recursos, no obstaculiza el tratamiento del paciente, tiene menos contraindicaciones, los artefactos por el movimiento son menos frecuentes, no conlleva riesgos neurológicos serios y requiere de una sedación mínima en caso de agitación psicomotriz⁽⁶¹⁾. Sus desventajas incluyen: a) la necesidad de trasladar al paciente donde está el equipo; b) la exposición a la radiación; c) la administración de contraste intravenoso y sus potenciales efectos adversos; d) la menor resolución de las imágenes con respecto a la ASD; e) la dificultad para valorar las imágenes con artefactos causados por los objetos metálicos (por ej., artefactos del clip); f) la opacificación de las estructuras venosas dificulta la evaluación de la ACI intracavernosa y en la porción silviana de la ACM; g) la demanda de más tiempo para la selección de las imágenes útiles y el procesamiento posterior, y h) la variabilidad entre observadores en la preparación y la interpretación de la imagen. Por estas razones, la angio-TC es recomendable como estudio angiográfico de control para diagnosticar cuando se sospecha vasoespasmio y la ASD no está disponible o no involucra un tratamiento endovascular⁽⁶²⁾. El estudio de RM multimodal consiste en las secuencias de imágenes de RM estándar, imágenes ecoplanares de RM de difusión, angio-RM por tiempo de vuelo, imagen de RM de perfusión dinámica con gadolinio y puede incluir la imagen espectroscópica. Este protocolo ha permitido describir los siguientes hallazgos. Las lesiones isquémicas son visibles en la RM de difusión muy tempranamente después de la oclusión arterial y antes de que las anomalías aparezcan en las imágenes potenciadas en T2. Las lesiones en ambos estudios pueden ser concomitantes y evidenciar reducciones del coeficiente de difusión aparente en el territorio correspondiente al espasmio arterial con ausencia de anomalías concomitantes en la RM de difusión. Las

anomalías en la perfusión son más marcadas que las anomalías de la difusión (mismatch, perfusión/difusión). Se describen lesiones isquémicas focales, pequeñas y, múltiples en la RM de difusión rodeadas por un área mayor de disminución del FSCr y un aumento del MTT en todos los pacientes con vasoespasmio sintomático. El indicador más útil en la RM de perfusión es la medición del MTT, mientras que el CBV usualmente es normal o con una disminución no prominente. El lactato, el edema y el incremento del CBVr ocurren en la misma área y se correlacionan entre sí y con el déficit neurológico clínico. A pesar de las limitaciones propias de la técnica (traslado del paciente, costes, duración, ambiente del examen), la RM de difusión-perfusión puede aplicarse con seguridad en pacientes seleccionados con HSA y provee información más amplia que las demás técnicas de neuroimagen⁽³⁶⁻³⁹⁾.

La concordancia de la angio-RM con la ASD es sustancial. Cuando se considera cada vaso independientemente, es excelente la especificidad para todas las localizaciones y la sensibilidad para la ACA, aunque es inferior la sensibilidad para la ACI y la ACM. Dentro de sus ventajas esta la ausencia de exposición a la radiación ionizante, el no requerimiento de la administración de contraste intravenoso, y la posibilidad de estudios seriados. La aplicación práctica de la técnica por tiempo de vuelo para el diagnóstico del vasoespasmio tiene las siguientes dificultades: La señal incrementada por la metahemoglobina en la HSA adyacente a las arterias puede ocasionar resultados falsos negativos de vasoespasmio en la fase subaguda. La afección más severa por el vasoespasmio ocurre precisamente en esas arterias. Los coils endovasculares o clips de aneurismas compatibles frecuentemente ocasionan la falta de visualización de las arterias adyacentes, y los artefactos pueden aumentar los falsos negativos de estenosis significativas. La presencia de dispositivos metálicos no compatibles, como los clips de aneurismas y los aparatos menos avanzados para la monitorización de pacientes neurocríticos, impiden su indicación. El estudio completo requiere de un tiempo de adquisición prolongado y la cooperación del paciente. La limitación del tiempo de adquisición es mayor en los pacientes críticos sometidos frecuentemente a ventilación mecánica. El tiempo de examen se puede reducir al limitar el área arterial observable a la circulación anterior, pero esto es una fuente de errores.

En el vasoespasmio difuso resulta en una angio-RM pobremente definida que, a menudo, es difícil de interpretar y no debe confundirse con artefactos o problemas técnicos. La angio-RM no es una alternativa a la ASD y la angio-TC en la evaluación precisa del vasoespasmio cerebral, pero tiene una aplicación potencial como técnica diagnóstica no invasiva en pacientes seleccionados⁽⁶³⁾. La SPECT y la tomografía por emisión de positrones (PET) pueden ser útiles en pacientes con pobre graduación clínica, y ofrecen una sensibilidad superior a la TC de cráneo simple para el diagnosticar los infartos cerebrales y su extensión. La SPECT es una técnica confortable para el paciente, brinda imágenes multiplanares y ante un estudio negativo de isquemia cerebral, puede obviarse la arteriografía cerebral⁽⁶⁴⁾. La SPECT y la PET están limitadas para aplicarlas sistemáticamente en la detección de la ICT

debido a: *a)* los factores técnicos; *b)* la menor disponibilidad; *c)* el coste económico; *d)* la posibilidad de errores en el análisis; *e)* La necesidad de correlacionar los resultados con la neuroimagen estructural, y *f)* la carencia de ensayos clínicos que confirmen la utilidad. Además, la PET no es factible en las situaciones de emergencia y se desconoce su exactitud diagnóstica⁽⁶⁵⁾. La monitorización electroencefalográfica de la HSA brinda información sostenida sobre el funcionamiento cerebral y puede posibilitar la detección de la ICT reversible.

En la fase aguda del infarto cerebral la electroencefalografía (EEG) puede mostrar una actividad delta polimorfa y la atenuación de la actividad rápida. Además, se ha constatado una alta correlación entre el vasoespaso angiográfico y el enlentecimiento focal en la EEG⁽⁶⁶⁾. Los gráficos de EEG digital pueden servir para monitorizar los efectos de los sedantes y antiepilépticos, para detectar precozmente las crisis epilépticas y la disfunción cerebral secundaria al vasoespaso, e indican la necesidad de aplicar pruebas neurodiagnósticas adicionales o de variaciones terapéuticas. Los cambios del EEG tienden a preceder en 2-3 días a las manifestaciones de ICT detectables por el examen clínico o por otras técnicas de monitorización continua. La disminución de la razón alfa/delta tras estimulación (potencia alfa/potencia delta) mayor del 50% en una sola medición es un parámetro con sensibilidad y especificidad altas para detectar la ICT en los pacientes en estupor o coma. La razón alfa/delta puede suplementar el examen clínico en los pacientes con HSA para el diagnóstico de cabecera de la disfunción por ICT. En dicho trastorno también se ha apreciado una disminución de la variabilidad relativa del ritmo alfa (6-14/1-20Hz)⁽⁶⁷⁾. La EEG continua no se incluye en la monitorización neurointensiva habitual debido al escepticismo por la supuesta vulnerabilidad a los artefactos, el coste de los equipos y la dependencia del personal entrenado en neurofisiología. A pesar de esto, puede recomendarse la monitorización electroencefalográfica continua en los pacientes con alto riesgo de vasoespaso y deterioro de la conciencia.

El monitorio neuroquímico mediante la microdiálisis intracerebral (MDI) de cabecera en los 7-10 días subsiguientes a la cirugía del aneurisma intracraneal se ha propuesto como una herramienta útil para caracterizar en la HSA los patrones de los marcadores del metabolismo energético (glucosa, piruvato y lactato), excitotoxinas (glutamato y aspartato) y derivados del daño neuronal (glicerol). En comparación con el DTC y la angiografía, la MDI tiene una alta especificidad, pero una baja sensibilidad como herramienta para el diagnóstico del déficit neurológico isquémico retardado. El patrón isquémico cerebral

(incremento de la razón lactato/glucosa y lactato/piruvato mayor del 20%, seguido por un incremento del 20% de la concentración de glicerol) precedió a la manifestación de la ICT con un intervalo promedio de 11 h. Se ha constatado que las reducciones transitorias del FSC se correlacionan con la elevación extracelular del glutamato y el glicerol, mientras que la razón lactato/piruvato es solamente sensible después de una hipoperfusión prolongada⁽⁶⁸⁾. Aunque se describen resultados alentadores, la MDI tiene varias limitaciones que invalidan su recomendación como método sistemático neurointensivo: *a)* la necesidad de colocar el catéter en el lugar preciso que puede sufrir la isquemia; *b)* no permite la evaluación de más de una región cerebral; *c)* es difícil extrapolar las mediciones realizadas en un volumen cerebral restringido; *d)* son imprecisas las ventajas como indicador precoz o más sensible de ICT en comparación con otros métodos de detección; *e)* los valores neuroquímicos basales tienen variabilidad entre los sujetos; *f)* ocurre un amplio intervalo de valores desde los subclínicos de isquemia a los de isquemia severa; *g)* la escasa precisión de los procesos neuroquímicos que se desarrollan en la ICT; *h)* la disminución de la precisión de las mediciones por el desarrollo de gliosis reactiva alrededor de la punta del catéter; *i)* el traumatismo tisular secundario al procedimiento invasivo, y *j)* es costoso, consume tiempo, y demanda experiencia neuroquirúrgica y analítica⁽⁶⁹⁾.

Conclusiones

El razonamiento clínico y el análisis del diseño de las investigaciones efectuadas son aspectos clave al indicar las pruebas para el diagnóstico del vasoespaso y la ICT en la HSA traumática. El uso de términos médicos múltiples e imprecisos para calificar el vasoespaso puede dificultar la valoración y el manejo del paciente. Un algoritmo ideal enfatiza, en primer lugar, en el examen clínico y por DTC, y perfila la monitorización con EEG en casos con alto riesgo de vasoespaso y deterioro de la conciencia. Se concluye que las técnicas de Neuroimágenes son apropiadas en situaciones específicas para la identificación precoz y adecuada de la afección parenquimatosa y/o arterial cerebral. En este paciente el uso racional de antagonistas del calcio y sulfato de magnesio, así como de antibioterapia adecuada para el foco respiratorio, así como el uso de soluciones hipertónicas y drenaje ventricular externo han contribuido a la mejora gradual de la evolución del paciente y el control de la presión intracranial.

Referencias bibliográficas

1. **Jain KK.** Handbook of Neuroprotection: Humana Press, 2011;1.
2. **Leker RR, Shohami E.** Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities Brain Research Reviews. 2002;39:55-73.
3. **Menon K, Schwab K, Wright DW, Maas AI.** Position Statement: Definition of Traumatic Brain Injury. Arch Phys Med Rehabil. 2011;91:1637-1640.
4. **Rehabil.** 2011;91:1637-1640.
5. **Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.** Aspectos clínicos y epidemiológicos del Trauma Craneoencefálico en México. Secretaría de Salud. 2012;25:1-4.
6. **Chen AY, Colantonio A.** Defining neurotrauma in administrative data using the International Classification of Diseases Tenth Revision. Emerging Themes in Epidemiology.

- 2015;8:1-45.
6. **Traumatic Brain Injury In the United States.** Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Department Visits, Hospitalizations and Deaths. 2012-2006.
 7. **Suleiman GH.** Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. *Medicrit.* 2015;2:107-148.
 8. **Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC.** Seizures and Stroke. In: *Molecular Neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience.* McGraw-Hill, NY. 2011;479-503.
 9. **Beauchamp K, Haitham M, Wade RS, et al.** Pharmacology of Traumatic Brain Injury: Where Is "Golden Bullet"? *Mol Med.* 2010;14:731-740.
 10. **Sacchetti ML, Toni D, Fiorelli M, Argentino C, Fieschi C.** The concept of combination therapy in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2011;49(Suppl):70-74.
 11. **Muir KW, Grosset DG.** Neuroprotection for acute stroke making clinical trials work. *Stroke.* 2011;30:180-182.
 12. **Barnes DM.** Drug may protect brains of heart attack victims. *Science.* 2017;235(4789):632-633.
 13. **Gagliardi RJ.** Neuroprotection, Excitotoxicity and NMDA antagonists. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;58(2-b):583-588.
 14. **Olsen RW, DeLorey TM.** GABA and Glycine. In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 6th Ed., edited by G. J. Siegel et al. Published by Lippincott-Raven Publishers Philadelphia. 2012.
 15. **Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM.** GABA potentiation: a logical pharmacological approach for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neuropharmacology.* 2012;39:1483-1494.
 16. **Hutchinson PJ, O'Connell MT, Al-Rawi PG, et al.** Increases in GABA concentrations during cerebral ischaemia: a microdialysis study of extracellular amino acids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;72:99-105.
 17. **O'Dell DM, Gibson CJ, Wilson MS, et al.** Positive and negative modulation of the GABA receptor and outcome after a traumatic brain injury in rats. *Brain Research.* 2013;861:325-332.
 18. **Fernández FJ, Hernández F, Argandoña L, et al.** Farmacología de la neuroprotección en el ictus isquémico agudo. *Rev Neurol.* 2014;47:253-260.
 19. **Hardingham GE.** Coupling of the NMDA receptor to neuroprotective and neurodestructive events. *Biochem Soc Trans.* 2015;937(Pt 6):1147-1160.
 20. **Gaspar T, Snipes JA, Busija AR, et al.** ROS-independent preconditioning in neurons via activation of mitoKATP channels by BMS-191095. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;28:1090-1103.
 21. **Stein DG, Wright DW.** Progesterone in the clinical treatment of acute traumatic brain injury. *Expert Opin Investig Drugs.* 2015;19(7):847-857.
 22. **Mathew BC, Biju RS.** Neuroprotective Effects of Garlic, A Review. *Libyan J Med.* 2010.
 23. **Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT.** Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Current Neuropharmacology.* 2011;7(1):65-74.
 24. **Shohami E, Cohen A, et al.** Endocannabinoids and traumatic brain injury. *Br J Pharmacol.* 2011; Mar 21. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01343.x. [Epub ahead of print].
 25. **Hurley SD, Olschowka JA, O'Banion MK.** Cyclooxygenase inhibition as a strategy to ameliorate brain injury. *J Neurotrauma.* 2012;19:1-15.
 26. **Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial** *Lancet.* 2014;364:1321-1328.
 27. **Crack PJ, Gould J, Bye N, et al.** The genomic profile of the cerebral cortex after closed head injury in mice: effects of minocycline. *J Neural Transm.* 2012;116:1-12.
 28. **Piomelli D.** The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci.* 2016;4:873-884.
 29. **Nadler V, Mechoulam R, Sokolovsky M.** Blockade of Ca²⁺influx through the N-methyl-D aspartate receptor ion channel by the non-psychoactive cannabinoid HU-211. *Brain Res.* 2013;622:79-85.
 30. **Royo NC, Conte V, Saatman KE, et al.** Hippocampal vulnerability following traumatic brain injury: a potential role for neurotrophin-4=5 in pyramidal cell neuroprotection. *Eur J Neurosci.* 2016;23:1089-1102.
 31. **Kizhakke S, Evans H.** Temporal and regional changes in IGF-1/IGF1R signaling in the mouse brain after Traumatic Brain Injury. *J. of Neurotrauma.* 2012;27:95-107.
 32. **Blaha GR, Raghupathi R, Saatman KE, McIntosh TK.** Brain derived neurotrophic factor administration after traumatic brain injury in the rat does not protect against behavioral or histological deficits. *Neuroscience.* 2013;99(3):483-493.
 33. **Lu XC, Chen RW, Yao C, Wei H, Yang X, Liao Z, Dave JR, Tortella FC.** NNZ-2566, a glypromate analog, improves functional recovery and attenuates apoptosis and inflammation in a rat model of penetrating ballistic-type brain injury. *J Neurotrauma.* 2012;26(1):141-154.
 34. **Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, et al.** Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;6:29-38.
 35. **Pemberton PL, Dinsmore J.** The use of hypothermia as a method of neuroprotection during neurosurgical procedures and after traumatic brain injury: A survey of clinical practice. in *Great Britain and Ireland. Anaesthesia.* 2013;58:363-384.
 36. **Christian E, Zada G, Sung G, Giannotta SL.** A review of selective hypothermia in the management of traumatic brain injury. *Neurosurg Focus.* 2010;25(4).
 37. **Zafonte R, Friedewald WT, Lee SM, et al.** The citicoline brain injury treatment (COBRIT) trial: design and methods. *Journal of Neurotrauma.* 2017;26:2014-2015.
 38. **Martinez M, González R, Soto M, et al.** Recovery after a traumatic brain injury depends on diurnal variations. Effect of cystatin C. *Neuroscience Letters.* 2016;400:21-4.
 39. **Hunderson JB, Bederson CE, Sander BH, Hunt RG, Dacey JE, Dion MN.** Diringer Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association Stroke 2009;22:1-3.
 40. **Vergouwen MD, M. Vermeulen M, Coert BA, Stroes ES, Roos YB.** Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28:1761-1770.
 41. **Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH.** Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28:252-256.
 42. **Vergouwen MD, Vermeulen M, Roos YB.** Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: is

- angiographic vasospasm an epiphenomenon? *Stroke*. 2009;40:e39.
43. **Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A.** Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:511-524.
 44. **Reyes SG, Mendizábal GR, Acosta GR, Ayala AA, Soto BJC, Pérez CJC.** Vasoespasmo cerebral posterior a hemorragia subaracnoidea aneurismática: métodos diagnósticos y escalas de valoración. *Rev Hosp Jua Mex*. 2008;75:206-212.
 45. **Macdonald RL.** Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev*. 2006;29:179-193.
 46. **Harrod CG, Bendok BR, Hunt BH.** Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review *Neurosurgery* 2005;56: 633-654.
 47. **Mayor S, Erro ME, Zazpe I, Gállego J.** Infarto pontino por vasoespasmo secundario a hemorragia subaracnoidea perimesencefálica *Neurología* 2008;23:256-258.
 48. **Hirashima Y, Kurimoto M, Hori E, Origasa H, Endo S.** Lower incidence of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage owing to ruptured vertebrobasilar aneurysms. *Neurosurgery*. 2005;57:1110-1116.
 49. **O'Neill SB, Pentland B, Sellar R.** Peduncular hallucinations following subarachnoid haemorrhage *Br J Neurosurg*. 2005;19:359-360.
 50. **Hernández AV, Basulto SV, Herrera LO, De Zayas AE, Infante FJ.** Vasoespasmo cerebral. Un reto para la medicina moderna. *Rev Mex Neuroci*. 2005;6:491-499.
 51. **Stevens RD, Nyquist PA.** The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2007;261:143-156.
 52. **Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Emerson RG.** Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*. 2004;115:2699-2710.
 53. **Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ.** Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage *J Clin Neurophysiol*. 2005;22:92-98.
 54. **Keyrouz SG, Diringner MN.** Clinical review. Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*. 2007;11:220.
 55. **Yokoyama H, Yoneda M, Abe M, Sakai T, Sagoh T, Adachi Y.** Internal carotid artery vasospasm syndrome: demonstration by neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:888-889.
 56. **Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG.** The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130:3091-3101.
 57. **Lysakowski C, Walder B, Costanza MZ, Tramer MR.** Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke* 2001;32:2292-2298.
 58. **Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W.** Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm *Neurosurgery* 2006;59:319-325.
 59. **Binaghi ML, Colleoni P, Maeder A, Uské L, Regli AR, Dehdashti CT.** Angiography and perfusion CT in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:750-758.
 60. **Soustiel JF, Shik V, Shreiber R, Tavor Y, Goldsher D.** Basilar vasospasm diagnosis: investigation of a modified "Lindgaard Index" based on imaging studies and blood velocity measurements of the basilar artery *Stroke*. 2002;33:72-77.
 61. **Rabinstein A, Weigand S, Atkinson JL, Wijedicks EF.** Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage *Stroke*. 2005;36:992-997.
 62. **Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon JD, Eastwood WP.** Comparative overview of brain perfusion imaging techniques *Stroke* 2005;36:e83-99.
 63. **Weidauer H, Lanfermann A, Raabe F, Zanella V, Seifert J, Beck.** Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke*. 2007;38:1831-1836.
 64. **Hertel F, Walter C, Bettag M, Mörsdorf M.** Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: a useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage *Neurosurgery*. 2005;56:28-35.
 65. **Sviri GE, Mesiwala AH, Lewis DH, Britz GW, Nemecek A, Newell DW.** Dynamic perfusion computerized tomography in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison with technetium-99m-labeled ethyl cysteinate dimer-single-photon emission computerized tomography *J Neurosurg* 2006;104:404-410.
 66. **Grandin CB, Cosnard G, Hammer F, Duprez TP, Stroobandt GP, Mathurin P.** Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnosis with MR angiography. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:1611-1617.
 67. **Heiserman JE.** MR angiography for the diagnosis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Is it accurate? Is it safe? *Am J Neuroradiol*. 2000;1571-1572.
 68. **Kincaid MS, Souter MJ, Treggiari MM, Yanez ND, Moore A, Lam AM.** Accuracy of transcranial Doppler ultrasonography and single-photon emission computed tomography in the diagnosis of angiographically demonstrated cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2009;110:67-72.
 69. **Springborg JB, Frederiksen HJ, Eskesen V, Olsen NV.** Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage *BJA*. 2005;94:259-270.