

Perspectivas en el tratamiento del vasospasmo cerebral inducido por hemorragia subaracnoidea

J. Fandino*,**,***; A.R. Fathi*; T. Graupner*; S. Jacob*** y H. Landolt**

Departamentos de Neurocirugía* y Cuidado Intensivo***. Hospital Universitario de Berna. Universidad de Berna. Berna. Suiza. Departamento de Neurocirugía**. Hospital Cantonal de Aarau. Aarau. Suiza

Resumen

El vasospasmo cerebral sigue siendo la causa más importante de invalidez y muerte posterior a la ruptura de aneurismas saculares intracerebrales. Las estrategias terapéuticas en el vasospasmo inducido por la hemorragia subaracnoidea pueden ser agrupadas en cuatro categorías a saber: 1) terapias de prevención; 2) terapias de reversión; 3) terapias para el aumento de la perfusión cerebral; y 4) terapias de neuroprotección y rescate. Estudios experimentales recientes han permitido la realización de estudios clínicos fase II que sugieren resultados positivos con medicamentos que incluyen estatinas (simvastatina y pravastatina) y antagonistas de receptores tipo A de la endotelina-1 (clazosentan). De igual manera, evidencias experimentales y clínicas han mostrado las ventajas del drenaje de líquido cefalorraquídeo, administración intratecal de donadores de óxido nítrico, y los efectos desinhibidores de la Ca²⁺ Protein Kinasa C (Fasudil) y catecolaminas sobre la vascularización cerebral. Este artículo resume el estado de investigación actual de posibles agentes y estrategias terapéuticas relevantes en el tratamiento del vasospasmo cerebral.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia subaracnoidea. Vasospasmo cerebral. Angioplastia. Donadores de óxido nítrico. Estatinas. Antagonistas de los receptores de la endotelina.

Perspectives in the treatment of subarachnoid-hemorrhage-induced cerebral vasospasm

Summary

Cerebral vasospasm is still the most important cause of death and disability after rupture of intracranial aneurysms. The therapeutic strategies in the treatment of subarachnoid hemorrhage induced vasos-

pasm include four groups: 1) prevention of vasospasm; 2) reversion of vasospasm; 3) improvement of cerebral perfusion; and 4) neuroprotection and rescue therapies. Recent experimental studies allowed the design of phase II clinical studies which demonstrated positive results with medications and compounds such as statins (simvastatin and pravastatin) and endothelin-1 receptor antagonists (clazosentan). Moreover, experimental and clinical evidences showed the advantages of early cerebrospinal fluid drainage, intrathecal administration of NO-donors, effects of Ca²⁺ protein kinase inhibitor (Fasudil) and catecholamines on the cerebral vessels. This review article summarizes the stage of investigation of these medications and therapeutic strategies which will be relevant in the treatment of cerebral vasospasm.

.. I would caution that vasospasm is still around, it is still alive and living in every neurosurgical unit. Hence my plea that our scientists not falter or lose interest for a final understanding and solution"

C.G. Drake,1990⁹

KEY WORDS: Subarachnoid hemorrhage. Cerebral vasospasm. Angioplasty. NO donors. Statins. Endothelin receptors antagonists.

Abreviaturas. ACT: computarizada o angiotac. ACV: accidente cerebrovascular. ARM: resonancia magnética. CBF: flujo cerebral sanguíneo. CD11 a/CD18: antígeno-1 de función linfocítica. CD11 b/CD18: antígeno macrófago. DIND: déficit neurológico isquémico tardío. EDRF: factor relajante derivado del endotelio. ET: endotelina. ET_A: receptor de la endotelina subtipo A. ET_B: receptor de la endotelina subtipo B. HSA: hemorragia subaracnoidea. ICAM-1: molécula-1 de adhesión intercelular. LCR: Líquido cefalorraquídeo. NA: noradrenalina. NO: óxido nítrico. NOS: NO-sintetasa. PPV: papaverina. TCD: Doppler transcraneal. t-PA: activador tisular del plasminógeno. UK: uroquinasa. VC: vasospasmo cerebral. VCAM-1: molécula-1 de adhesión vascular.

Recibido: 20-01-06. Aceptado 16-05-06

Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento neurointensivo y la introducción de nuevas técnicas endovasculares en el tratamiento del aneurisma de arterias cerebrales, el vasospasmo cerebral (VC) es causa importante de muerte, morbilidad e incapacidad después de la hemorragia subaracnoidea (HSA)⁴⁻¹⁰. El déficit neurológico isquémico tardío o también llamado "delayed ischemic neurological deficit (DIND)" causado por el VC sigue siendo una complicación que se presenta en un 20 al 30% de los pacientes que ingresan con el diagnóstico de una HSA³³. En series contemporáneas, del 15 al 20% de estos pacientes sufren un accidente cerebrovascular (ACV) o mueren a causa del vasospasmo a pesar de un tratamiento agresivo^{17,31,33,48}. El presente artículo tiene como objetivo presentar una actualización de las diferentes modalidades terapéuticas en desarrollo e investigación que serán tema de discusión y lectura obligada en el futuro próximo.

Historia

En el año 1947 Graer Robertson presentó por primera vez durante una conferencia ante el *Royal Australasian College of Physicians* en Sydney, Australia, el fenómeno del vasospasmo inducido por la HSA y describió su importancia esencial para el plan de ataque quirúrgico del aneurisma cerebral⁶⁷. El incremento del uso de la angiografía cerebral a comienzos de los años cincuenta trajo consigo la apreciación de la frecuencia del espasmo cerebral inducido por la HSA. En 1951, Arthur Ecker y Paul Riemenscheider de Syracuse, Nueva York, presentaron un estudio a este respecto¹¹. Estos autores reconocieron la importancia de los hallazgos en el pronóstico de la HSA. Posteriormente, trabajos como los de J.L. Pool en 1958⁶¹, S.A. Stornelli y French en 1964⁷⁸, J. Allock y C. Drake en 1965³ definieron el vasospasmo clínico y angiográfico inducido por la HSA. La importancia del vasospasmo cerebral fue finalmente confirmada por estudios del flujo cerebral sanguíneo (CBF) en los que se demostró una reducción del mismo como causa de morbilidad y mortalidad^{6,22,27,28,32}. Vale la pena mencionar el avance en los años ochenta que trajo la introducción del Doppler transcraneal (TCD) en el diagnóstico no invasivo del vasospasmo, técnica inventada por R. Aaslid en la Universidad de Berna, Suiza¹. Sin embargo, las técnicas no invasivas no han podido reemplazar la angiografía cerebral como método estándar de oro para el diagnóstico del VC. Después de casi 50 años de la descripción de esta patología, el vasospasmo sigue siendo un problema que no ha sido solucionado a pesar de grandes inversiones de la industria farmacéutica y endovascular, la cual ha concentrado sus esfuerzos paradójicamente en la introduc-

ción de técnicas de obliteración del aneurisma que poco han influido en el pronóstico de la HSA.

Posibilidades terapéuticas

El VC debe ser entendido como una enfermedad sistémica y como tal debe tratarse. Las causas del VC son multifactoriales y es por ello que una sola estrategia o medicamento nunca será la solución de problema.

Los factores de riesgo para el desarrollo del VC inducido por la HSA incluyen el volumen de sangre en el espacio subaracnoideo²⁴, edad y sexo del paciente⁴⁰, tabaquismo⁸⁶ y tipo de tratamiento del aneurisma⁵⁴. Además de la angiografía cerebral como método diagnóstico mas sensible del VC¹⁷, existen hoy en día técnicas no invasivas como la angiografía por tomografía computarizada o angiotac (ACT)⁵⁷, por resonancia magnética (ARM)²⁹, las mediciones cuantitativas y semicuantitativas del CBF³⁵, y el Doppler transcraneal¹⁷⁵. Las posibilidades terapéuticas del VC pueden ser agrupadas en cuatro categorías (Tabla 1): 1) terapias de prevención; 2) terapias de reversión; 3) terapias para el aumento de la perfusión cerebral; y 4) terapias de neuroprotección y rescate.

Siguiendo el orden de las diferentes estrategias terapéuticas del VC citadas en la Tabla 1, nos concentraremos en los tipos de tratamiento que en el marco de esta actualización considero como relevante.

Extracción y disolución del coágulo sanguíneo

Aunque cabría suponer un buen resultado, las técnicas de extracción, irrigación y disolución del coágulo sanguíneo en el espacio subaracnoideo no han mostrado ser tan efectivas como era de esperarse. De igual modo, técnicas de trombolisis intratecal y subaracnoidea intraoperatoria postoperatoria con la ayuda de irrigación por drenajes se han acompañado de complicaciones como el incremento de hemorragias postoperatorias e infecciones²³. Recientemente, Amin-Hanjani y col.⁴ publicó un metaanálisis sobre la efectividad de la trombolisis intratecal con activador tisular del plasminógeno (t-PA) o uroquinasa (UK). Los 9 estudios existentes (sólo uno de ellos randomizado) incluyeron 652 pacientes y demostraron una reducción del 14% de riesgo para desarrollar DIND, 9.5% reducción de resultados pobres (GOS 2-3), y 4.5% de reducción de la mortalidad (95% intervalo de confianza, 1.5-7.5%, $P < 0.05$). A pesar de estos resultados, la técnica ha sido abandonada en la mayoría de centros por sus limitaciones técnicas y el aumento de la incidencia de hemorragias e infecciones. Otra técnica utilizada como rutina durante la cirugía de aneurismas cerebrales es la incisión o apertura de la lamina terminalis. Esta técnica descrita por Yaşargil en Zürich a comienzos de los años setenta se popularizó rápidamente al

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3071637>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3071637>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)