

# Revisión

---

Julián David Hoyos-Castillo,<sup>1</sup>  
Luis Rafael Moscote-Salazar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Cartagena,  
Colombia.

## Hemorragia subaracnoidea aneurismática con mal grado clínico: Revisión clínica

*Aneurysmal subarachnoid hemorrhage with poor clinical grade: A clinical review*

## Resumen

---

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una de las mayores catástrofes intracraneanas que puede sufrir un individuo y a la que se debe enfrentar el médico. Está definida como la ocupación o incursión de sangre en el espacio subaracnoideo, donde normalmente circula líquido cefalorraquídeo (LCR), o cuando una hemorragia intracraneal se extiende hasta dicho espacio. Se consideran hemorragias subaracnoideas de mal grado a aquellas con escalas Hunt y Hess 4 y 5. El manejo agresivo de la hemorragia subaracnoidea de mal grado clínico ha impactado positivamente en la evolución de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es resumir los conocimientos actuales sobre esta entidad.

### Palabras clave

*Aneurisma cerebral, cefalea, hemorragia subaracnoidea.*

# Abstract

---

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is one of the greatest injuries that can suffer any individual. It is defined as the occupation or invasion by blood of the subarachnoid space, in which normally circulates cerebrospinal fluid (CSF), or an intracranial haemorrhage that extends into this space. This review is aimed to summarize the current knowledge on this entity.

## Keywords

*Brain aneurysms, headache, subarachnoid haemorrhage.*

---

### Correspondencia:

Dr. Luis Rafael Moscote.  
Correo electrónico: mineurocirujano@aol.com

# Introducción

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es uno de los mayores daños intracraneanos que puede sufrir un individuo y al que se debe enfrentar el médico. Está definida como la ocupación o incursión de sangre en el espacio subaracnoideo, donde normalmente circula líquido cefalorraquídeo (LCR), o cuando una hemorragia intracraneal se extiende hasta dicho espacio.<sup>1</sup> La ruptura aneurismática conlleva al paciente a un estado crítico, con alta probabilidad de morbilidad y mortalidad. Se consideran hemorragia subaracnoidea de mal grado a aquellas con escalas Hunt y Hess 4 y 5. Muchos neurocirujanos son reacios a tratar a los pacientes con mal grado clínico, porque la mortalidad y la morbilidad es más alta, con mayor discapacidad, más los costos de atención médica y los riesgos médicos mayores. El cuidado y el manejo de los pacientes con hemorragia subaracnoidea es vital para la evolución satisfactoria, como también el abordaje multidisciplinario donde participen neurointensivistas, neurocirujanos endovasculares y neurocirujanos con experiencia en manejo microquirúrgico de aneurismas cerebrales. La hemorragia subaracnoidea de mal grado representa entre el 20% y el 30% de todos los pacientes con HSA. Tradicionalmente este tipo de pacientes se tratan con medidas conservadoras y reservándose opciones terapéuticas a algunos pacientes. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con mal grado pueden tener un pronóstico favorable al año de ocurrida la HSA. Se ha utilizado la escala de Glasgow para hacer la clasificación de este tipo de pacientes, demostrándose en varios estudios la potencial capacidad de predecir pronóstico. El advenimiento del moderno cuidado neurointensivo, la intervención sobre las complicaciones médicas y un óptimo manejo de la isquemia cerebral tardía es benéfico para esta clase de pacientes; sin embargo los resultados en estos pacientes siguen siendo desalentadores, reportándose resultados favorables posteriores al manejo quirúrgico o endovascular solo en 33%-56% y con una tasa de mortalidad que oscila entre el 28% y el 58%,<sup>1,2</sup> esto quizás debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan al momento de la ruptura, que van

desde la lesión inicial del tejido cerebral hasta el edema cerebral con el subsecuente aumento de la presión intracraneana y vasoespasmio cerebral.<sup>1,2</sup>

## Epidemiología

Se encuentra dentro de las patologías que ineludiblemente debe manejar cualquier médico, afecta de 6 a 10 personas por cada 100.000 por año, si bien esta cifra varía (dependiendo de los estudios realizados); en Finlandia se han publicado incidencias que llegan a cifras de 20/100.000 habitantes/año.<sup>2</sup> La edad de presentación más frecuente es alrededor de los 55 años, incrementando la incidencia al aumentar la edad. Además es más frecuente en mujeres.<sup>2</sup>

Según estudios retrospectivos, entre todos los pacientes que concurren al servicio de emergencias con cefalea, la hemorragia subaracnoidea es la causante en el 1% de los casos. Si se consideran solo los pacientes con la peor cefalea de sus vidas y un examen físico normal, este porcentaje asciende al 12%. Esta razón vuelve a incrementarse si se tienen en cuenta los pacientes con un examen físico anormal, llegando al 25%.<sup>3</sup>

Es una patología grave, con una mortalidad aproximada del 20% al 40% de los pacientes internados, más un 8% a 15% de mortalidad en los primeros minutos u horas, en la etapa prehospitalaria.<sup>3</sup>

## Etiología

Esta entidad patológica puede ser proceso subsecuente de un trauma o aparecer de manera espontánea. Siendo la causa principal de esta última la ruptura de un aneurisma en la base del cerebro (85% de los casos).<sup>4</sup> Las causas de HSA espontánea son: ruptura de aneurisma sacular (85%), ruptura de malformación arteriovenosa (8%-10%), etiología no aclarada (10%) y otras raras (hipertensión arterial, arteritis, tumores, mixoma cardíaco, aneurismas sépticos).<sup>4</sup>

Los aneurismas cerebrales saculares son dilataciones de la pared arterial que se localizan en las bifurcaciones de las arterias subaracnoideas basales del cerebro o cerca del polígono de Willis. Ellos se originan en sitios donde existe un defecto congénito de la capa media y de la membrana elástica interna. Varios factores de riesgo modificables han sido identificados con relación a la HSA (Tabla 1).

Factor	Nivel
Tabaquismo	+++
Alcoholismo	+++
Hipertensión	+++
Cocaína	+
Anticonceptivos	?
Diabetes	-
Hipercolesterolemia	-

**Tabla 1.** Factores de riesgo modificables para HSA. Nota: (+), Riesgo aumentado, (-), No factor de riesgo, ?, Riesgo no claro.

### Cuadro clínico

La aparición de signos y síntomas de esta entidad es de instauración súbita; en un individuo que por lo general no presentaba alteraciones neurológicas previas.<sup>5</sup> El inicio de los síntomas frecuentemente está precedido por una actividad física intensa o actividad sexual,<sup>6</sup> si bien se observó que en una serie de 500 pacientes con hemorragia subaracnoidea, en 34% de los casos se desarrolló durante actividades no estresantes y un 12% se produjo durante el sueño.<sup>5</sup>

La cefalea, que es el síntoma más usual, se presenta como de inicio brusco e intenso. Habitualmente se acompaña de náuseas y vómitos. Puede tener cualquier localización, puede ser localizada o generalizada, puede ser leve y resolver espontáneamente, puede aliviarse con analgésicos no narcóticos o puede no aliviarse con analgésicos. Frente a la primera o peor cefalea, así como a una cefalea inusual en un paciente con un patrón establecido de dolor, debe sospecharse hemorragia subaracnoidea hasta que se demuestre lo contrario.<sup>6,7</sup> La rigidez de nuca es un signo muy común de la HSA de cualquier etiología, sin embargo, toma horas en instaurarse, por lo cual su ausencia no debe excluir el diagnóstico si el paciente es valorado

después de iniciada la cefalea. La rigidez no se presenta en pacientes con coma.<sup>5,7</sup> Los pacientes también pueden referir vértigo, paresia o parálisis, parestesias, diplopía, defectos en el campo visual, convulsiones y otros síntomas de foco neurológico (Tabla 2).<sup>7</sup> En alrededor de la mitad de los casos existe pérdida transitoria de la conciencia al inicio del cuadro, así como también alguna alteración del sensorio, que puede variar desde la obnubilación hasta el coma. Pueden presentarse asimismo hipertensión o hipotensión arterial, taquicardia, fiebre, parálisis de los pares craneanos, nistagmo, hemorragia subhialoidea (síndrome de Terson) evidenciándose en el fondo de ojo así como edema de papila.<sup>5</sup>

Manifestación	Porcentaje (%)
Cefalea	74-80
Náuseas y vómitos	70-80
Alteraciones de la conciencia	60-70
Pérdida transitoria de la conciencia	50
Rigidez de nuca	40-50

**Tabla 2.** Signos y síntomas más frecuentes de la HSA.

Lo más importante con respecto a la clínica es la descripción que nos da el paciente del cuadro “cefalea nunca antes experimentada” y el previo análisis teniendo en cuenta el criterio médico.

Aproximadamente 20-50% de los pacientes que desarrollan una hemorragia subaracnoidea presentan síntomas premonitorios días, semanas o meses antes del sangrado mayor. Dichos síntomas pueden ser de dos tipos:

- A. Secundarios a una pérdida menor de sangre del un aneurisma. Se exhibe como cefalea brusca e intensa, a veces acompañada por vómitos y náuseas, en un paciente lúcido, sin signos de foco neurológico ni meníngeo y con tomografía axial computada (TAC) de cerebro normal. Solo se diagnostica si existe la correcta sospecha y se realiza una punción lumbar.
- B. Secundarios a la expansión de un aneurisma. Se relacionan a cefalea localizada o parálisis de los pares craneales. La importancia de detectar estos síntomas radica en la posibilidad de tratar a pacientes en buen grado neurológico.<sup>7</sup>

Para la clasificación del cuadro clínico al ingreso se han definido la escala de Hunt y Hess (*Tabla 3*) y la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (*Tabla 4*).<sup>8</sup>

Grado	Descripción
GRADO I	Ausencia de síntomas, cefalea leve o rigidez de nuca leve.
GRADO II	Cefalea moderada a severa, rigidez de nuca, paresia de pares craneanos.
GRADO III	Obnubilación, confusión, leve déficit motor.
GRADO IV	Estupor, hemiparesia moderada a severa, rigidez de descerebración temprana o trastornos neurovegetativos.
GRADO V	Coma, rigidez de descerebración.

*Tabla 3. Escala de Hunt y Hess.*

Grado		
GRADO I	Glasgow 15/15	Sin déficit motor
GRADO II	Glasgow 13-14/15	Sin déficit motor
GRADO III	Glasgow 13-14/15	Con déficit motor
GRADO IV	Glasgow 7-12/15	Con o sin déficit motor
GRADO V	Glasgow 3-6/15	Con o sin déficit motor

*Tabla 4. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos.*

## Diagnóstico

En el contexto de ruptura de un aneurisma cerebral, este conduce usualmente a cefalea súbita y conlleva a la pérdida de la conciencia. La cefalea a causa de la hemorragia subaracnoidea es referida como la peor de la vida.

Con el paso de los años la labor médica ha venido sufriendo innumerables transformaciones, el perfeccionamiento en cuanto al abordaje diagnóstico ha sido uno de los planos más beneficiados. Sin embargo, al igual que en nuestros antecesores la clínica es "cardinal" como preceptor al médico para sospechar esta entidad y posteriormente poder diagnosticarla. De manera que el diagnóstico de esta entidad está asentado primordialmente en

la clínica, ya descrita anteriormente y exámenes complementarios.<sup>9</sup>

En cuanto a los exámenes complementarios, la TAC simple coexiste como estudio de elección en los pacientes con HSA, por varios motivos, entre ellos el valioso índice de diagnósticos positivos, que se reduce de forma gradual con el intervalo de los días; establece el sitio de sangrado; es viable concluir la probable etiología con solo la visualización de los cortes tomográficos; determina el diagnóstico de complicaciones agudas, algunas de ellas con implicación quirúrgica de urgencia como la hidrocefalia y los hematomas de crecimiento gradual o con repercusión negativa en la homeostasis intracraneal; es un procedimiento no invasivo y además es capaz de predecir la aparición de otras complicaciones, dentro de la cual están incluidas el vasoespasma cerebral y la hidrocefalia. Todo paciente que se presente con las manifestaciones clínicas sugestivas de una HSA, debe ser sometido a TAC cerebral simple.<sup>10</sup> La sangre en el espacio subaracnoideo se aprecia hiperdensa y dependiendo de la cantidad de sangrado es posible delimitar las cisternas, en donde normalmente solo debe haber LCR. La TAC cerebral simple puede producir falsos positivos cuando hay edema cerebral generalizado o en pacientes que cursan con congestión venosa en el espacio subaracnoideo. La TAC aporta 90% de sensibilidad en las primeras 24 horas.<sup>10</sup>

Fisher describió en 1980 una escala que determina el riesgo que tiene el paciente de desarrollar posteriormente vasoespasma, de acuerdo a la cantidad de sangre que se observe en la TAC cerebral simple. Actualmente esta es la escala más utilizada a nivel mundial para cuantificar y clasificar la severidad de la hemorragia.<sup>11</sup>

El otro procedimiento para el diagnóstico de urgencia de la HSA lo constituye la punción lumbar; examen con elevado índice de aciertos, pero con la probabilidad real de complicaciones graves como: sangrado de la malformación vascular por alteración de la presión transmural y la herniación cerebral cuando existen signos de hipertensión endocraneana. Por ello, todo paciente a quien se le realice punción lumbar, se le debe haber

hecho TAC simple para descartar la presencia de coágulos o lesiones expansivas que puedan hacer peligrosa la realización de la misma, por el riesgo de herniación amigdalina al descomprimir de manera súbita la cisterna lumbar.<sup>9,10</sup> El LCR centrifugado puede permanecer claro varias horas después de la HSA. Se recomienda esperar por lo menos 6 horas (idealmente 12) después de la aparición del cuadro clínico para realizar la punción lumbar. Este tiempo es fundamental ya que si hay glóbulos rojos en el LCR, estos tendrán el tiempo necesario para lisarse y permitir la formación de bilirrubina y oxihemoglobina, dando el aspecto de xantocromia al centrifugado.<sup>9</sup> La inspección visual no es lo ideal, por otro lado es importante mencionar que la espectrofotometría del líquido cefalorraquídeo puede identificar la oxihemoglobina o la bilirrubina si la inspección visual del líquido cefalorraquídeo centrifugado no es sugestivo. La absorbancia de la bilirrubina (λ 473) es diagnóstica.

No solo la TAC y el líquido cefalorraquídeo componen la evaluación diagnóstica de un paciente con esta entidad, ya que además de estos exámenes el arsenal del médico se puede nutrir de los siguientes exámenes complementarios que ayudarían a la valoración integral del paciente: rayos X de tórax, electrocardiograma, estudios de la coagulación y hematocrito, ionograma basal, doppler transcraneal, flujo sanguíneo cerebral, monitoreo de la presión intracraneal (PIC) y estudio angiográfico del árbol vascular cerebral.<sup>9</sup>

El estudio gold standard para detectar un aneurisma es la angiografía convencional, pero este es un procedimiento costoso que consume tiempo y no es inocuo para el paciente.<sup>10,11</sup> La panangiografía cerebral es en la actualidad la mejor estrategia para caracterizar la fuente del sangrado y la utilización de la angiografía rotacional tridimensional permite obtener datos volumétricos del aneurisma, suministrándonos datos sobre las características del cuello y también sobre la relación de arterias adyacentes al saco aneurismático.

La hemorragia subaracnoidea perimesencefálica, es un tipo de sangrado no aneurismático, cuya característica tomográfica peculiar es la presencia

del sangrado pretruncal, ante la presencia de esta entidad, debemos diferenciarla del sangrado que proviene de rupturas de aneurismas de circulación posterior.

La utilización de angio TC y angioresonancia cada vez ganan más terreno en la decisión quirúrgica de aneurismas cerebrales.

## Tratamiento

En el manejo de la HSA existe un objetivo central: evitar la lesión isquémica al tejido cerebral, custodiando si es posible el constante flujo sanguíneo cerebral y el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral > de 70 mmHg.<sup>12</sup> Es fundamental a la valoración inicial definir el estado de conciencia y aplicar los principios básicos de soporte vital básico: control de vía aérea, ventilación y soporte circulatorio. Ante un paciente con HSA deben indicarse medidas generales de tratamiento médico, entre ellas, colocar la cabecera de la cama en una elevación de 30° con el cuello en posición neutra, estricta restricción de estímulos, reposo gástrico, analgesia, sedación, protección gástrica, manejo de líquidos y electrolitos, sonda vesical, monitorización cardiodinámica continua, evitar estreñimiento y valsalva con esfuerzos defecatorios.<sup>12</sup> La reanimación con líquidos del paciente con HSA debe ser agresiva con miras a recuperar el volumen intravascular si se encuentra disminuido, para esto el líquido a emplear es la solución salina normal al 0.9%, al notar que la taquicardia mejora es un indicador de que hay una adecuada reanimación. La recomendación general es administrar 2.5-3.5 litros de SSN 0.9 % siempre y cuando no exista contraindicación por signos de falla cardíaca.<sup>13</sup>

La terapia más utilizada para evitar el déficit isquémico es la "terapia Triple H" (hemodilución hipervolumétrica hipertensiva), para que así a través de los vasos con luz disminuida, la sangre pueda transitar con mayor facilidad y llegar finalmente al tejido isquémico. Este tratamiento a su vez consiste en la administración de un amplio plan de hidratación con cristaloides (aproximadamente 3 a 4 litros por día) y coloides (alrededor de 1 a 1.5 litro por día), llevar el hematocrito a valores de 30% a 38% e inducir hipertensión arterial con aminos vasopresoras como

la dopamina, si con la expansión no alcanzare para mantener un tensión arterial media de 140 mmHg o una PPC de 120 a 130 mmHg.<sup>14</sup> Existen varios estudios no controlados que describen la mejoría y la resolución de déficit neurológicos asociados al vasoespasmo, tras producir un aumento inducido de la PA, expandir el volumen y/o hemodiluir, cuando estos resultados se comparan con controles históricos, se observa una mejora en los resultados finales atribuida a estas medidas terapéuticas. Sin embargo, la eficacia de la terapia triple H no se ha demostrado en estudios controlados y los estudios realizados en cuanto al flujo cerebral tras el inicio de la terapia son contradictorios. Tampoco hay estudios que determinen cuál de las tres medidas es más eficaz. Con esta terapia la mortalidad y la progresión a infarto cerebral son del 15% en las series que consiguen mejores resultados. Los riesgos de esta estrategia terapéutica incluyen, resangrado de aneurisma si éste aun no ha sido clipado, edema cerebral, edema agudo de pulmón, transformación hemorrágica de lesiones isquémicas previas y falla cardiaca congestiva. En el caso de vasoespasmo que se presenta en pacientes con aneurismas no excluidos se realiza una hemodilución hipervolémica normotensiva, aunque su utilidad no ha sido totalmente demostrada.<sup>13</sup>

En cuanto al manejo de tensión arterial (TA) después de una HSA existe controversia, sobre todo cuando las cifras se acercan a 200/110 mmHg. Después de HSA, el rango entre los límites superior e inferior de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se estrecha, haciendo que la perfusión del cerebro depende aún mas de la TA; como consecuencia, el manejo agresivo de TA pone en riesgo de isquemia el área donde se ha comprometido la autorregulación cerebral. La hipertensión arterial después de HSA corresponde a un fenómeno compensatorio en el cual se debe intervenir con mucha cautela. Parece razonable reservar los medicamentos antihipertensivos a aquellos pacientes con elevación extrema de TA o en quienes se evidencie compromiso de órgano blanco. El labetalol, un antagonista alfa y beta, es una buena alternativa, con buen control sobre la presión arterial y ayuda a disminuir la presión de pulso. Si existe bradicardia se puede utilizar hidralazina o inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina (IECAS). Estos medicamentos tienen efectos mínimos sobre el flujo sanguíneo cerebral. Los pacientes con hemorragia subaracnoidea deberán recibir nimodipino, antagonista de canales de calcio activados por voltaje tipo L, 60 mg inmediatamente después del diagnóstico. De esta manera se reduce la incidencia de isquemia cerebral tardía y se mejora el pronóstico. Estudios han demostrado la utilidad de los calcio antagonistas especialmente nimodipino en la disminución de la frecuencia de isquemia cerebral secundaria.<sup>15</sup> Si existieran hipoxemia, hipercapnia, hipotensión arterial, hipertermia, hiponatremia o acidosis, estas debenser corregidas con prontitud.<sup>13,21</sup> En relación a la alteración de la glicemia, durante el evento hemorrágico se produce una alteración de la fosforilación oxidativa, ya sea presión arterial de oxígeno más baja, disfunción mitocondrial o lesiones cerebrales, la glucólisis se desvía a la forma anaeróbica, la producción de ácido láctico y los iones de hidrógeno, generando acidosis tisular y especies reactivas de oxígeno, respectivamente. Cuando esto tiene lugar, puede provocar efectos nocivos en las células neuronales, activación de la entrada de calcio a las células, liberación de ácidos grasos libres citotóxicos y neurotransmisores excitotóxicos como glutamato. La hiperglicemia es usual posterior de HSA, alrededor de 30% de los pacientes la padece y empobrece el pronóstico. Un estricto control glicémico no se recomienda pues se asocia a mayor disrupción metabólica cerebral. En la actualidad se ha sido más flexible en cuanto a los objetivos de los objetivos de la glicemia (6-11 mmol/L) con limitación de la administración agresiva de insulina y así no exponiendo al paciente a las consecuencias de la hipoglicemia. Si con estas medidas no puede controlarse la presión intracraneana, se intubará al paciente y se lo colocará en asistencia respiratoria mecánica (ARM). También es útil para el control de la presión intracraneana la administración de bolos de manitol en dosis de 0.25 a 1 g/kg, reponiendo toda la diuresis con solución fisiológica o bolos de Cl-Na+ al 3%. Otro recurso es la hiperventilación teniendo en cuenta que puede precipitar isquemia cerebral.<sup>13</sup>

En relación al momento de la intervención en pacientes con HSA ha sido motivo de debate. Existen pros y contras en pacientes con mal grado.

Estos últimos son más proclives a presentar resangrado en contraparte a los pacientes que portan buena condición clínica. La cirugía temprana puede asegurar el cuello del aneurisma evitándose el resangrado, lo cual puede ocasionar pronóstico sombrío. En tanto que el paciente es llevado a cirugía temprana, es tributario de terapia triple H, evitándose el vasoespasmo posquirúrgico. Es claro que la cirugía temprana puede conducir a edema, hemorragia posquirúrgica hasta hallar dificultad para ubicar al aneurisma durante el acto quirúrgico. Entre las ventajas de la cirugía tardía están un cerebro menos edematoso y menos inestabilidad cerebrovascular durante la cirugía.

### Manejo endovascular

Recientemente se han publicado los resultados de Barrow Clinical Trial que sugieren mejores resultados en los pacientes tratados por vía endovascular.<sup>22</sup> Las dos técnicas de manejo endovascular de aneurismas cerebrales más ampliamente utilizadas en la actualidad son el clipaje y el coiling. En términos generales no se reconoce una superioridad de la una sobre la otra, por lo que la decisión sobre cual procedimiento debe llevarse a cabo depende mucho de las características clínicas del paciente. Un metaanálisis que comparaba ambas técnicas demostró que el coiling se asociaba a mejores resultados del paciente, en especial aquellos con un buen grado pre operatorio, teniendo además menor riesgo de vasoespasmo cerebral sin embargo, el riesgo de resangrado es mayor en estos. No existió diferencia significativa en la ocurrencia de eventos como infarto isquémico, hidrocefalia y complicaciones durante el procedimiento entre ambas técnicas.<sup>26</sup> Un estudio de cohorte no evidenció diferencias significativas entre ambas técnicas en mortalidad, duración de la estancia hospitalaria y readmisiones, pero si evidenció que el clipaje se asoció con un alta médica hacia la rehabilitación más temprana.<sup>27</sup> En HSA de mal grado parece mandatorio un clipaje agresivo y oportuno, así como también el drenaje y evacuación de hematomas. Sin embargo, estudios que han evaluado estas intervenciones no han evidenciado una franca mejora en el desenlace de los pacientes.<sup>30</sup> No se ha demostrado que la combinación de técnicas endovasculares (clipaje o coiling) con craniectomías descompresivas mejore

los resultados en los pacientes con HSA de mal grado, a pesar del manejo quirúrgico y endovascular agresivo, inclusive se asocia con mayores tasas de mortalidad y mayor incidencia de efectos adversos. A pesar de los resultados desfavorables que conllevan estas técnicas, el coiling temprano seguido por la cirugía descompresiva se asocia a resultados más favorables en los pacientes con HSA de mal grado en comparación con el clipaje simultáneo a la cirugía descompresiva.<sup>32</sup> A pesar de que algunos estudios plantean que la intervención endovascular temprana en los pacientes con HSA de mal grado puede asociarse a un mejor pronóstico y disminución del riesgo de resangrado,<sup>35,36</sup> la evidencia más reciente no demuestra una diferencia significativa en el desenlace ni en las complicaciones post-operatarias en el grupo de pacientes intervenidos tempranamente, en comparación con el grupo de intervención endovascular diferida, de manera que la intervención temprana podría mejorar los resultados solo en un grupo muy específico de pacientes.<sup>37</sup>

### Cirugía descompresiva

El papel de la craniectomía descompresiva en HSA de mal grado, es un tema de reciente interés, ya es conocido el rol de la craniectomía descompresiva en la reducción de la mortalidad, pero no en el pronóstico en pacientes con lesión traumática cerebral. En pacientes con HSA que presentan hematomas silvianos, hematomas subdurales agudos o hematomas intracerebrales y cuyo efecto compresivo sobre el tallo cerebral el posible efecto de la descompresión quirúrgica es de interés. A pesar de que se plantea como justificación para la cirugía descompresiva en los pacientes con HSA de mal grado con o sin hemorragia intracraneana la reducción inmediata de la presión intracraneana para evitar la hipertensión endocraneana secundaria al edema cerebral,<sup>34</sup> en un estudio se demostró que en el caso puntual de HSA de mal grado secundaria a ruptura de la ACM asociada a hemorragia intracerebral, la craniectomía descompresiva si bien no aumenta las complicaciones ni la mortalidad pos-operatoria, tampoco demuestra mejorar significativamente el desenlace en los pacientes.<sup>31</sup>

## Complicaciones

Dentro de este cuadro se pueden presentar principalmente las siguientes complicaciones: resangrado, vasoespasmo, hidrocefalia e hipertensión endocraneana. El manejo oportuno de cada una de ellas marcará la diferencia en cuanto a la supervivencia del paciente y la disminución de las comorbilidades asociadas.

### Resangrado

El resangrado aneurismático es una complicación que es considerada de mal pronóstico, porque esta complicación constituye una de las principales causas de morbimortalidad en las dos semanas siguientes al inicio del episodio, además la mortalidad entre los pacientes que resangran se duplica con respecto a aquellos pacientes que no la presentan, considerándose un predictor independiente de mortalidad (41). El periodo donde existe mayor riesgo de resangrado es en las primeras 24 horas posteriores al episodio, pues tiende a repetirse durante las 6 primeras horas desde el sangrado inicial. Dentro de los factores de riesgo descritos para el resangrado se encuentran el sexo masculino, HSA grado IV y V HyH, presión arterial sistólica elevada (>160 mmHg), HSA Fisher grado IV, tamaño del aneurisma >10mm y aneurismas de la circulación cerebral posterior.<sup>39,40</sup> La prevención del resangrado es, por lo tanto, uno de los principales objetivos del tratamiento médico. La cirugía precoz o la realización temprana de un procedimiento endovascular disminuirá preponderadamente la aparición de esta complicación.<sup>16</sup>

### Vasoespasmo

El vasoespasmo cerebral se puede definir como espasmo focal o difuso de los vasos cerebrales, después de un episodio de HSA. El deterioro neurológico producto de esta complicación es la mayor causa de morbimortalidad después de HSA. Se han podido identificar algunos inductores del vasoespasmo llamados “espasminógenos”. Al presentarse, se han postulado algunas teorías acerca del vasoespasmo: contracción arterial prolongada, cambios estructurales de la pared arterial, liberación de productos sanguíneos y respuesta inflamatoria.<sup>17</sup> Dentro de los factores de riesgo descritos para la aparición del vasoespasmo cerebral se encuentra

la HSA severa según criterio imagenológico. El tabaquismo, la hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda demostrada en un trazo electrocardiográfico también constituyen factores de riesgo para desarrollar vasoespasmo cerebral independientemente del grado de severidad de la HSA.<sup>28</sup> La detección precoz del vasoespasmo y su correcto manejo son fundamentales para la prevención de lesiones isquémicas tardías, de modo que debe instaurarse una vigilancia clínica estrecha. El tratamiento médico del vasoespasmo consiste en mantener los antagonistas cálcicos y comenzar con el tratamiento de la triple H. Si el paciente no mejora con un tratamiento médico máximo administrado durante una a dos horas, tiene el aneurisma excluido de la circulación y no se observan infartos cerebrales en la TAC en el área correspondiente a la sintomatología, podría intentarse angioplastia con balón o bien angioplastia química con el uso de papaverina intraarterial. Ambas técnicas resultan más útiles y son más aplicables en aquellos casos que presentan vasoespasmo territorial localizado que en los pacientes con vasoespasmo severo difuso.<sup>17,20</sup>

### Hidrocefalia

Puede ser aguda o tardía dependiendo de la evolución. La hidrocefalia aguda aparece con una frecuencia del 20%. La somnolencia progresiva dentro de las primeras 24 horas del sangrado, la hipoactividad pupilar y la desviación de la mirada hacia abajo son algunas características típicas de la hidrocefalia aguda. Si se confirma el diagnóstico por TAC debe realizarse un drenaje ventricular temprano, aunque algunos pacientes mejoran espontáneamente en las primeras 24 horas.<sup>18</sup> La hidrocefalia tardía aparece como consecuencia del depósito de detritus y elementos de degradación sanguínea en las vellosidades aracnoideas, en los senos venosos duros. Para el tratamiento de estos pacientes generalmente se requiere de la colocación de un sistema de derivación, ya sea una derivación ventrículo-atrial (DVA) o ventriculoperitoneal.<sup>18</sup>

### Pronóstico

El pronóstico del paciente depende de multitud de factores (estado clínico, edad, comorbilidades, tiempo transcurrido entre la hemorragia e instauración de medidas terapéuticas, cantidad de

Escala	Pronóstico
Hunt y Hess I y II	75-90% de buena recuperación
Hunt y Hess III	5-15% de mortalidad y estado vegetativo
Hunt y Hess IV	55-75% de buena recuperación
Hunt y Hess V	15-30% de mortalidad y estado vegetativo
Hunt y Hess I y II	30-50% de buena recuperación
Hunt y Hess III	35-45% de mortalidad y estado vegetativo
Hunt y Hess IV	5-15% de buena recuperación
Hunt y Hess V	75-90% de mortalidad y estado vegetativo

**Tabla 6.** Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos.

sangrado observado en la TAC). De todas las variables, el estado clínico y particularmente el compromiso del estado de conciencia, es el determinante más importante.<sup>19</sup> La mortalidad de los pacientes con hemorragia subaracnoidea que llegan a internarse es de 20-40% a los 6 meses y un porcentaje del 15-25% queda con secuelas neuropsicológicas. Posterior a la ruptura del aneurisma, la incidencia de resangrado es del 20% las dos primeras semanas, 30% al mes y 40% a los 6 meses. Los pacientes que sobreviven 6 meses aún tienen una incidencia de resangrado del 2% anual. El 50% de los pacientes que sangran, mueren o quedan incapacitados en forma permanente como resultado de la hemorragia inicial, y otro 25% a 35% mueren debido a una futura hemorragia.<sup>19</sup> El grado neurológico al ingreso es un factor importante en cuanto a la determinación del pronóstico (Tabla 6). Las HSA aneurismáticas grado IV y V en la escala de H y H de la arteria cerebral media con hemorragia intracerebral son de especial importancia por estar asociadas tanto a condiciones clínicas poco favorables como a un pésimo desenlace a corto y largo plazo del paciente.<sup>29</sup> Otro factor que influye fuertemente en el pronóstico es la edad. En una serie grande de casos se observó que en los pacientes mayores de 70 años la mortalidad era 3 veces superior que en los pacientes de entre 30 y 39 años.<sup>19</sup> A pesar de que no existe una relación directa entre un mayor grado en la escala de Fisher y un pronóstico desfavorable del paciente, se ha determinado que la presencia de hemorragia intraventricular (Fisher Grado IV) es un predictor independiente de mal pronóstico.<sup>24</sup>

Algunas comorbilidades como la diabetes mellitus también son determinantes en el pronóstico del

paciente; una serie de casos determinó que los pacientes diabéticos tienen un desenlace mucho más desfavorable en comparación con los pacientes no diabéticos. De igual manera el tabaquismo no solo se asocia con peor pronóstico, sino también con el aumento de las probabilidades de complicaciones torácicas en pacientes con HSA. Así mismo, el tabaquismo es un factor de riesgo para la ruptura intraoperatoria del aneurisma, siendo este último evento otro determinante de mal pronóstico.<sup>25</sup>

La medición de la isoenzima BB de creatina fosfoquinasa (CK) en LCR puede ayudar a predecir la evolución neurológica. En un estudio las altas concentraciones de CK-BB se asociaron a altos grados según la escala de Hunt y Hess, baja puntuación en la escala de coma de Glasgow y peor evolución. Todos los pacientes con una evolución temprana favorable tenían una concentración de CK-BB menor a 40 U/l.

Recientemente se ha planteado que posterior a la ruptura de un aneurisma en el espacio subaracnoideo existe una elevación en los niveles plasmáticos de IL-6, asociándose además al desarrollo de vasoespasma cerebral, pudiendo entonces ser utilizada como un biomarcador pronóstico en la HSA aneurismática.<sup>42</sup> Un reciente estudio demuestra que los niveles plasmáticos de IL-6 son útiles como factor pronóstico independiente que podría ser de suma utilidad identificando a los pacientes con más riesgo de un resultado desfavorable posterior a una HSA aneurismática.<sup>43</sup>

Se ha demostrado que los niveles de la HMGB1 o amfoterina, proteína involucrada en respuestas inflamatorias estériles, se encuentran notoriamente aumentados en el LCR de pacientes con HSA. Adicionalmente se ha comprobado que la magnitud en el aumento de esta se correlaciona con el grado de HyH y con el WFNS, y que niveles de amfoterina persistentemente elevados en el LCR se asocian a un peor pronóstico del paciente.<sup>49</sup>

Debido al mal pronóstico y gran tasa de morbimortalidad asociada a la HSA de mal grado se ha intentado identificar y establecer, en los últimos años, cuáles podrían ser los factores pronóstico

determinantes de la mejoría, o en su defecto, el deterioro clínico e inclusive la muerte del paciente, demostrándose en un estudio que los predictores de mal pronóstico en estos pacientes corresponden a los factores tradicionales y no modificables como la edad, la cantidad de sangrado evidenciado en estudios imagenológicos (TAC), nivel de conciencia y leucocitosis, por lo que se plantea el diseño y uso de una nueva escala predictiva basada en los parámetros previamente mencionados.<sup>38</sup> En una serie de casos en donde se intentó determinar cuáles eran los factores determinantes del resultado funcional en pacientes con HSA de mal grado se demostró que la edad avanzada, HSA grado V según escala WFNS, presencia de hematomas ocupantes de espacio, signos de herniación cerebral y aneurismas de mayor tamaño, son factores predictores de resultados desfavorables en este grupo de pacientes con HSA de mal grado.<sup>44</sup>

El monitoreo electroencefalográfico continuo (EEGc) ha sido de gran utilidad para predecir los resultados funcionales a corto plazo, en los pacientes con HSA de mal grado, siendo capaz de proporcionar información pronóstica independiente

en este grupo de pacientes. Los hallazgos en el EEGc predictores independientes de un mal pronóstico y recuperación tardía a los 3 meses de la HSA son alteración del patrón normal de sueño, descargas epilépticas periódicas (DEP), descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (DELP), crisis no convulsivas y status epiléptico.<sup>50,51</sup>

El pronóstico a largo plazo de los pacientes con HSA de mal grado es un tema hasta ahora poco estudiado, contando la mayoría con un solo seguimiento con periodos de tiempo relativamente cortos (3-6 meses) posterior al evento, debido quizás a la noción existente de que la mejoría en estos pacientes alcanza rápidamente un punto de meseta desde el cual no se espera una mejoría significativa con el pasar del tiempo. Sin embargo, varios estudios con un seguimiento a más largo plazo demuestran que la recuperación en este grupo de pacientes es un proceso dinámico en donde no siempre los resultados a corto plazo determinan el largo plazo y, que en general el porcentaje de pacientes con HSA de mal grado que presentan un retraso en la recuperación será inferior al grupo con una adecuada recuperación.<sup>47,48</sup>

## Conclusión

La HSA constituye una de las patologías más devastadoras en la actualidad, representando una gran carga económica y de salud a nivel mundial, produciendo además un número considerable de discapacidad y mortalidad; es por eso que se debe identificar tempranamente a los pacientes con HSA, los cuales en su mayoría refieren como síntoma cardinal la cefalea, pudiendo acompañarse de náuseas, vómitos, pérdida de la consciencia, etc. El diagnóstico usualmente se hace complementando el cuadro clínico con hallazgos imagenológicos de una TAC. El objetivo principal del manejo es evitar la lesión isquémica al tejido cerebral y la aparición de complicaciones como resangrado, vasoespasma cerebral e hidrocefalia. El manejo de estos pacientes debe hacerse por un grupo multidisciplinario que sea capaz de mantener un buen estado hemodinámico y una adecuada homeostasis cerebral, con el fin de garantizar la perfusión cerebral. Es claro que el manejo endovascular debe ser considerado en

los pacientes que lo ameriten, demostrando ser el coiling superior al clipaje, en algunos puntos y teniendo en otros ciertas desventajas, por lo que la técnica de elección debe ser individualizada en cada paciente. De igual manera, por no existir total claridad sobre los riesgos versus beneficios que ofrece la cirugía descompresiva, se debe reservar para un grupo específico de pacientes. La HSA de mal grado a pesar de los avances tecnológicos y las diferentes novedosas intervenciones que se han implementado, que han impactado positivamente en el pronóstico de este grupo de pacientes, continúa representando un gran desafío para los neurocirujanos; sin embargo, el proceso de recuperación luego de una HSA es dinámico y este depende de diferentes factores predictores como la edad, el grado de la HSA de acuerdo a las escalas HyH y WFNS, el estado clínico del paciente, los hallazgos imagenológicos, entre otros.

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

### Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

## Referencias

1. Singer RJ, Ogilvy CS, Rordorf G. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of subarachnoid hemorrhage. Up to date 9.1.
2. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Werlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: The Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.
3. Hijdra A, Van Gijn J. Early death from rupture of intracranial aneurism. *J Neurosurg* 1983; 57: 765-768.
4. Ingall TJ, Wiebers DO. Natural history of subarachnoid hemorrhage. In: Whisnant JP. Ed. *Stroke: Populations, Cohorts, and Clinical Trials*. Boston, Mass: Butterworth-Heinemann Ltda; 1993.
5. Verweij RD, Wijdick EFM, Van Gijn J. Warning headache in aneurismal subarachnoid haemorrhage and ruptured aneurysm. *Clin Neurol Neurosurg* 1980; 82: 11-24.
6. Lance JW. Headache related sexual activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 1226-1230.
7. Ausman JI: The New England Journal of Medicine report on Unruptured Intracranial Aneurysms: A critique. *Surg Neurol* 1999; 51: 227-229.
8. Drake CG: Report of World Federation of Neurosurgical Surgeons Committee on a universal SAH grading scale. *J Neurosurg* 1988; 68:985-986.
9. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000; 342:29-36.
10. Kendall BE, Lee BCP, Claveria E. Computerized Tomography and angiography in subarachnoid haemorrhage. *Brit J Radiol* 1976; 49: 483-501.
11. Scotti G, Ethier R, Malacon D, Tekbrugge K, Tchang S. Computed Tomography in the evaluation of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Radiology* 1977; 123: 85-90.
12. Singer RJ, Ogilvy CS, Rordorf G. Treatment of subarachnoid hemorrhage. Up to date 9.1.
13. Findlay JM and a Canadian Neurosurgical Society practice guidelines review group: Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 161-170.
14. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Clarhe-Haley E, Brott T, et al. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 2000; 31: 2742-2750.
15. Greenberg DA. Calcium channels and calcium channel antagonist. *Ann Neurol* 1987; 19: 105-111.
16. Gianotta SL, Kindt GW: Total morbidity and mortality rates of patients with surgically treated intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1979; 4:125-128.
17. Harges A. Neurosurgical Applications of Transcranial Doppler Sonography. *Natural Time Course of Vasospasm*. Springer Verlag, Viena, New York 1986: 35-39.
18. Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1987; 20: 15-20.
19. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, et al. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 1531-1538.
20. Van der Jagt M. Intensive care treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2009; 37: 2142-3.
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-501.
22. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg* 2012; 116: 135-44.
23. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 1997; 47: 47-52.
24. Rosen DS, MacDonald RL, Frank DF, et al. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicentre study population. *J Neurosurg* 2007; 107: 261-265.
25. Tewari M, Aggarwal A, Mathuriya S, Gupta V. The outcome after aneurysmal sub arachnoid hemorrhage: a study of various factors. *Ann Neurosci* 2015; 22: 78-80.
26. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 29-37.
27. Bekelis K, Missios S, Coy S, Rahmani R, Singer RJ, MacKenzie TA. Surgical Clipping versus

- Endovascular Intervention for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage Patients in New York State. *PLoS ONE* 2015; 10: e0137946.
28. Inagawa T, Risk factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg* 2016; 85: 56-76.
  29. Kazumata K, Kamiyama H, Yokoyama Y, Asaoka K, Terasaka S, Itamoto K, et al. Poor-grade ruptured middle cerebral artery aneurysm with intracerebral hematoma: bleeding characteristics and management. *Neurol Med Chir* 2010; 50: 884-92.
  30. Bohnstedt BN, Nguyen HS, Kulwin CG, Shoja MM, Helbig GM, Leipzig TJ, et al. Outcomes for clip ligation and hematoma evacuation associated with 102 patients with ruptured middle cerebral artery aneurysms. *World Neurosurg* 2013; 80: 335-41.
  31. Zhao B, Zhao Y, Tan X, et al. Primary decompressive craniectomy for poor-grade middle cerebral artery aneurysm with associated intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 133: 1-5.
  32. Hwang US, Shin HS, Lee SH, Koh JS. Decompressive Surgery in Patients with Poor-grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Clipping with Simultaneous Decompression Versus Coil Embolization Followed by Decompression. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2014; 16: 254-261.
  33. Milhorat TH. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1987; 20: 15-20.
  34. Gebel JM, Brott TG, Sila CA, Tomsick TA, Jauch E, Salisbury S, et al. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 596-600.
  35. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, et al. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke* 2011; 42: 1936-45.
  36. Wong GK, Boet R, Ng SC, et al. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2012; 77: 311-15.
  37. Zhao B, Zhao Y, Tan X, Cao Y, Wu J, Zhong M, Wang S. Factors and outcomes associated with ultra-early surgery for poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e007410.
  38. Szklener S, Melges A, Korchut A, Zaluska W, Trojanowski T, Rejdak R, Rejdak K. Predictive model for patients with poor-grade subarachnoid haemorrhage in 30-day observation: a 9-year cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e007795.
  39. Alfotih GT, Li FC, Xu XK, Zhang SY. Risk factors for re-bleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Meta-analysis of observational studies. *Neurol Neurochir Pol* 2014; 48: 346-355.
  40. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk Factors for Rebleeding of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e99536.
  41. Davies BM, Chung C, Dulhanty L, Galea J, Patel HC. Pre-protection re-haemorrhage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Where are we now?. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 135: 22-25.
  42. Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007; 60: 828-836.
  43. Kao HW, Lee KW, Kuo CL, Huang CS, Tseng WM, Liu CS, et al. Interleukin-6 as a Prognostic Biomarker in Ruptured Intracranial Aneurysms. *PLoS ONE* 2015; 10: 0132115.
  44. Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Guresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome-A Single-Center Series. *World Neurosurg* 2016; 85: 125-129.
  45. Yoshimoto Y, Wakai S, Ochiai C, Nagai M: Significance of pupillary reactivity in poor-grade aneurysm patients as a prognostic factor and an indication for active treatment. *Br J Neurosurg* 1997; 11: 25-31.
  46. Sfh Hutchinsonson PJ, Power DM, Tripathi P, Kirkpatrick PJ: Outcome from poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage-which poor grade subarachnoid haemorrhage patients benefit from aneurysm clipping? *Br J Neurosurg* 2000; 14: 105-109.
  47. Wilson DA, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. Tiem course of recovery following poor-grade SAH: the incidence of delayed improvement and implications for SAH outcome study desing. *J Neurosurg* 2013; 119: 606-612.
  48. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. Clinical article. *J Neurosurg* 2012; 116: 135-144.
  49. Sokól B, Wozniak AW, Jankowski R, Jurga S, Wasik N, Shahid H, Grzeskowiak B. HMGB1 Level in Cerebrospinal Fluid as Marker of Treatment Outcome in Patients with Acute Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1897-1904.

50. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA: Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 51: 1136-1143.
51. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, et al. Prognostic Significance of Continuous EEG Monitoring in Patients With Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006; 4: 103-112.