Síndrome De Vasoconstricción Cerebral Reversible Secundario A Fármacos: Reporte De Caso

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome Secondary To Drugs: Case Report

Barral Eliseo¹, Marcolin Gina¹, Surur Alberto², Prof. Dr. Buonanotte Carlos Federico³

Introduction: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome is a clinical-radiologic syndrome characterized by recurrent thunderclap headache, with or without other acute neurological symptoms, and diffuse segmental constriction of cerebral arteries that resolves spontaneously within 3 months. **Methods:** It is described a clinic case of a woman, who was diagnosed with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A literature search and an update of the latest updates regarding this disease was done.

Conclusion: At least half of the cases of this syndrome are secondary, especially postpartum and/or exposure to vasoactive substances such as illicit drugs, sympathomimetics and serotonergic drugs. It is crucial to identify this disorder in order to remove possible causative agents, or avoid potential complications.

Key words: headache; headache disorders, secondary; vasoconstriction; cerebrovascular disorders; vascular headaches
Rev Chil Neuro-Psiquiat 2019; 57 (4): 357-364

Introducción

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) es una entidad clínica y radiológica caracterizada por cefalea en estallido recurrente y vasoconstricción segmental multifocal de las arterias cerebrales, acompañado o no de otros déficits neurológicos, el cual resuelve espontáneamente en uno a tres meses¹. Este síndrome fue des-

cripto en la literatura bajo distintos nombres, tales como síndrome de Call-Fleming, angiopatía o angeítis cerebral postparto, vasoespasmo migrañoso, arteritis o arteriopatía cerebral fármaco inducida, pseudovasculitis del sistema nervioso central (SNC), cefalea en estallido con vasoespasmo reversible, cefalea en estallido primaria, entre otras². El termino SVCR fue propuesto para abarcar todos estos casos informados en la literatu-

Aceptado: 07/01/2020

Recibido: 11/04/2019

Los Autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

¹ Médico. Servicio Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba Capital.

² Médico. Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Sanatorio Allende, Córdoba Capital.

³ Doctor en Medicina. Neurólogo. Jefe Servicio Neurología, Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba Capital.

ra con características clínicas, de laboratorio y radioangiográficas similares, facilitando el reconocimiento y manejo de esta patología³. En alrededor del 50% de los casos, se identifica una causa secundaria y existen una amplia gama de factores que han sido reportados como desencadenantes. (Tabla 1)⁴⁻⁷.

El uso creciente de fármacos vasoactivos, incluidos los antidepresivos, descongestivos nasales y triptanes, y de drogas ilícitas, incluidas las anfetaminas, cocaína, éxtasis y cannabis, hace que más pacientes puedan desarrollar esta afección^{4,8}.

Tabla 1. Factores predisponentes para el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Puerperio.
Fármacos vasoactivos: <ul style="list-style-type: none"> -Drogas ilícitas: cannabis, cocaína, anfetaminas, éxtasis, etc. -Antidepresivos: inhibidores de la receptación de serotonina, inhibidores de la receptación de noradrenalina-serotonina. -Ergotamina -Bromocriptina. -Triptanes. -Alfa-simpaticomiméticos: descongestivos nasales (fenilpropanolamina, pseudoefedrina, efedrina), noradrenalina. -Nicotina -Indometacina. -Eritropoyetina. -Ginseng
Tumores secretores de catecolaminas: feocromocitoma, tumor carcinoide bronquial, tumor del glomus.
Inmunosupresores: inmunoglobulinas endovenosas, interferón alfa, ciclofosfamida, tacrolimus.
Transfusiones sanguíneas.
Procedimientos quirúrgicos: endarterectomía carotídea, amigdalectomía, neurocirugía.
Trauma craneoencefálico.
Reumatológico: lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido.
Otros: hipercalcemia, porfiria, purpura trombocitopenica trombótica, eclampsia, aneurisma cerebral sacular no accidentada, hipercalcemia.

El mecanismo fisiopatogénico aún no ha sido completamente esclarecido. Varios procesos han sido sugeridos, incluyendo factores genéticos predisponentes, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, un fallo imprevisible y transitorio de la regulación del tono arterial cerebral ante una hiperactividad simpática, entre otros^{4,9}.

La evaluación del paciente con SVCR integra hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos. El objetivo de este trabajo es la presentación de un caso clínico y revisar aspectos diagnósticos, características imagenológicas, pronóstico y tratamiento actual de este síndrome poco reconocido.

Caso Clínico

Paciente de sexo femenino de 52 años, que se presentó por consultorio externo de neurología refiriendo episodios de cefalea de intensidad severa en estallido, recurrentes, asociados a náuseas y fonofotofobia en los últimos diez días. Estos dolores eran de duración variable en horas, refiriendo un claro empeoramiento de los mismos con cualquier tipo de esfuerzo (menciono la necesidad de discontinuar actividad física y no poder llevar las compras del supermercado). Consultó en varias oportunidades a salas de guardia donde se le diagnosticó migraña aguda, a pesar de la recurrencia del cuadro. Fue tratada con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides, con respuesta parcial y recurrencia en promedio del dolor a las 12 horas. La paciente era migrañosa y presentaba una forma crónica con sobreuso de medicación sintomática desde hace al menos 3 años (utilizaba alrededor de 4-5 comprimidos por semana de la asociación ergotamina-cafeína-dipirona). Refirió haber iniciado tratamiento con sertralina 100mg/día, prescrito hace un mes por un cuadro de trastorno del ánimo. Su examen neurológico, fondo de ojo y signos vitales eran normales. Se revisó una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral realizada en guardia 5 días atrás, donde se evidencio una hemorragia subaracnoidea (HSA) focal en la convexidad parietal derecha. Se decidió ampliar la exploración con una angiografía por resonancia magnética (Angio-RMN) que mostró un aspecto irregular y arrosariado en el calibre de las arterias que conforman el valle silviano de manera bilateral (Figura 1A). En base al cuadro clínico y a los hallazgos imagenológicos, se realiza el diagnóstico presuntivo de SVCR. Como conducta terapéutica se decidió suspender fármacos vasoactivos (sertralina y ergotamina), y se indicó reposo de sus actividades, nimodipina vía oral y analgesia de rescate. La paciente presentó

una buena evolución clínica. Se realizó nueva Angio-RMN, a ocho semanas del inicio, donde se observa restitución del calibre de la vasculatura silviana bilateral (Figura 1B). La evolución sintomática fue muy favorable, estuvo libre de dolor a las 3 semanas.

Comentarios

Ante un paciente que se presenta a la consulta con cefalea en estallido se plantean diversos diagnósticos diferenciales, dentro de los que se mencionan cefaleas primarias, lesiones vasculares, cefalea por hipotensión del líquido cefalorraquídeo (LCR), tumoral, infecciosas, angeítis primarias del SNC, entre otros⁹. EL SVCR es considerado la causa más frecuente de cefalea en estallido que recurre durante unos días o meses^{8,10}. Una serie de criterios diagnósticos han sido propuestos por expertos y modificados en base a estudios observacionales de series de casos (Tabla 2)^{9,11-12}.

La cefalea suele desencadenarse como consecuencia de la actividad sexual, el ejercicio físico, maniobras de Valsalva y/o emoción, y puede ser el único síntoma del SVCR¹⁰. Puede estar acompañada de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia, y responde parcialmente a antiinflamatorios no esteroideos o paracetamol¹². La International Headache Society, atribuye una cefalea al SVCR cuando cumple con los criterios diagnósticos mencionados a continuación (Tabla 3)¹⁰. Los pacientes cuya angiografía no muestre hallazgos patológicos, pero sí cumplan otros criterios del SVCR, deberían clasificarse como cefalea probablemente atribuible a SVCR¹⁰.

Al igual que en el caso descrito, el examen físico suele ser normal. Alrededor del 25-30% de los pacientes tienen hipertensión arterial durante las cefaleas, ya sea por el dolor, la enfermedad en sí o la afección asociada (ej.: eclampsia), y algunos pacientes también presentan rubor facial¹.

Figura 1. Angio RMN, donde se objetiva en imagen superior (A), una franca disminución de las arterias que conforman el valle silviano de manera bilateral asociado a un aspecto irregular y arro-sariado en el calibre de las arterias remanentes. En la imagen inferior (B) se objetiva restitución ad integrum de la vasculatura silviana bilateral.

La respuesta adrenérgica anormal o excesiva a sustancias vasoactivas como los fármacos simpaticomiméticos cumpliría un rol importante en el desarrollo de SVCR¹³. La asociación de fármacos reconocidos por sus efectos vasoactivos, como ergotamina, cafeína y sertralina, podría haber sido el factor desencadenante en el caso presentado.

Este síndrome ha sido tradicionalmente considerado de tener un curso clínico monofásico y benigno. Aun así, una proporción sustancial de pacientes con SVCR experimentan complicaciones devastadoras como accidente cerebrovascular isquémico (ACV), HSA, el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), entre otras¹⁴. La HSA ha sido reportada como la complicación más frecuente. Esta suele consistir

en pequeñas hemorragias localizadas en la superficie cerebral que no explicarían la vasoconstricción difusa, que involucra principalmente arterias sin contacto directo con la sangre subaracnoidea. Por lo tanto, diferiría del vasoespasma aneurismático, que generalmente se correlaciona con la ubicación y la cantidad de sangrado, y no es multifocal⁸. El caso descrito, desde el punto de vista epidemiológico, se corresponde con la evidencia hallada en la bibliografía que menciona que en mujeres el SVCR ocurre a una edad cercana a los 50 años, es más frecuentemente secundario a la exposición a un solo fármaco (principalmente inhibidores de la receptación de la serotonina o descongestionantes nasales) y tiene una frecuencia más alta de HSA⁸. Por el contrario, en los hombres el SVCR se caracteriza por una edad de inicio más temprana, a principios de los 30 años, por la preponderancia de la exposición a múltiples sustancias, principalmente con cannabis, y por la baja incidencia de HSA y accidentes cerebrovasculares⁸. A su vez, la hemorragia intracraneal inducida por SVCR es más prevalente en pacientes con antecedentes de migraña¹⁵.

La TAC cerebral es en general el primer estudio realizado según los reportes de casos. En la literatura, cerca del 30% de los pacientes presentaron anomalías en la primera TAC, incluyendo HSA sobre la convexidad cerebral, accidente cerebrovascular isquémico y hematoma intracerebral⁶. El diagnóstico solo puede considerarse luego de demostrar la presencia de vasoconstricción cerebral por medio de métodos angiográficos. Estos muestran estrechamiento segmentario y dilatación (cadena de cuentas) de una o más arterias cerebrales. Las irregularidades del calibre pueden afectar la circulación anterior y posterior, y son principalmente bilaterales y difusas¹. Las imágenes vasculares no invasivas, incluida la ecografía doppler transcraneal, la angiografía por tomografía computada (Angio-TAC) y la Angio-RMN,

Tabla 2. Criterios diagnósticos para el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible. Adaptado de los criterios de la International Headache Society para la angiopatía cerebral reversible aguda y los criterios propuestos por Calabrese et al. en 2007 y por Ducros en 2012^{9,11,12}.

Cefalea aguda y severa (usualmente en estallido) acompañada o no de déficits focales o convulsiones.
Curso unifásico sin nuevos síntomas más allá del mes del inicio del cuadro.
Vasoconstricción segmental de las arterias cerebrales evidenciado en forma indirecta (Angio-RMN, angio-TAC) o directa (Angiografía por cateterismo).
Sin evidencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática.
LCR normal o en límites de normalidad (Proteinorraquia <100mg/dL, Glóbulos blancos <15/uL).
Normalización completa o sustancial de las arterias, demostrada mediante seguimiento angiográfico indirecto o directo, dentro de las 12 semanas del inicio.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de cefalea atribuida a síndrome de vasoconstricción cerebral reversible.

A.	Cualquier cefalea nueva que cumple el criterio C.
B.	Se ha diagnosticado síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).
C.	La causalidad queda demostrada mediante al menos uno de los siguientes:
1.	La cefalea, con o sin déficits focales y/o crisis epilépticas, ha conducido a una angiofía (con imagen arrosariada) y al diagnóstico de SVCR.
2.	La cefalea presenta una o ambas de las características siguientes:
a)	Recurrente durante un mes o menos, y con inicio agudo.
b)	Desencadenada por actividad sexual, esfuerzo, maniobras de Valsalva, emoción, el baño y/o la ducha
3.	No aparece ninguna cefalea significativa más de un mes después del inicio.
D.	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III y se ha descartado una hemorragia subaracnoidea aneurismática con los estudios complementarios pertinentes.

desempeñan un papel cada vez más importante, aunque la angiografía por sustracción digital sigue siendo el gold standart para la evaluación de la vasoconstricción de las arterias cerebrales⁴. El diagnóstico definitivo solo puede confirmarse cuando se demuestra la reversibilidad de las anomalías arteriales. Esta debería presentarse dentro las 12 semanas desde el inicio del cuadro, pero la resolución completa puede ser más lenta en algunos pacientes¹.

Hasta la fecha, no se han realizado ensayos randomizados para determinar el tratamien-

to óptimo. Por esta razón, no hay pautas específicas o consensos para el mismo. El primer paso recomendado es eliminar, si se conoce, el agente desencadenante. También se recomienda que los pacientes eviten posibles factores desencadenantes en las semanas posteriores al inicio del cuadro, incluidos fármacos vasoactivos, drogas ilícitas y maniobras de Valsalva⁹. Los bloqueantes cálcicos como nimodipina, nicardipina y verapamilo se han utilizado en pacientes que presentaron HSA, por su utilidad para evitar el vasoespasmo. Estos, a su vez, podrían

reducir la frecuencia y la intensidad de las cefaleas, aunque no han demostrado alterar el curso clínico de la enfermedad, ni reducir las posibles secuelas neurológicas¹¹. En casos con empeoramiento clínico progresivo, se han utilizado procedimientos endovasculares como la angioplastia con balón y la administración intraarterial de agentes vasodilatadores (milrinona, nimodipina, epoprostenol), obteniéndose resultados mixtos¹¹. Los glucocorticoides se han reportado como un predictor independiente de peor evolución y deben evitarse⁴.

La recurrencia del SVCR es posible, pero sin estudios de seguimiento a largo plazo, la tasa es desconocida. La actividad sexual como desencadenante del SVCR es un posible predictor de recurrencia del cuadro.

El médico deben instruir a los pacientes a evitar la reexposición a sustancias vasoactivas luego del diagnóstico de SVCR¹⁴.

Conclusión

El SVCR es un trastorno raro pero cada vez más reconocido, y sea probablemente más frecuente de lo que se pensaba.

Se caracteriza por cefaleas en estallido recurrentes y evidencia de vasoconstricción cerebral arterial con resolución posterior. Al menos la mitad de los casos de SVCR son secundarios, sobre todo postparto y/o por la exposición a sustancias vasoactivas tales como drogas ilícitas, simpaticomiméticos y serotoninérgicos. Se cree que las alteraciones en el tono vascular cerebral son el mecanismo fisiopatológico subyacente principal. La neuroimagen juega un papel transcendental al confirmar la presencia de vasoconstricción cerebral, monitorear las complicaciones potenciales y sugerir diagnósticos diferenciales. Los médicos deben tener un alto índice de sospecha de que este cuadro clínico para optimizar su tasa de detección en pacientes con cefalea en estallido cuando no hay evidencia de HSA aneurismática.

Resumen

Introducción: El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es una entidad clínica y radiológica caracterizada por cefalea en estallido recurrente y vasoconstricción segmental multifocal de las arterias cerebrales, acompañado o no de otros déficits neurológicos, el cual resuelve espontáneamente en uno a tres meses.

Métodos: Se reporta el caso clínico de una paciente que fue diagnosticada de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible secundario a fármacos vasoactivos. Se plantea una búsqueda bibliográfica y una puesta al día de las últimas actualizaciones en relación a esta patología. **Conclusión:** Al menos la mitad de los casos de este síndrome son secundarios, sobre todo postparto y/o por la exposición a sustancias vasoactivas tales como drogas ilícitas, simpaticomiméticos y serotoninérgicos. Es transcendental identificar este cuadro a fin de retirar los posibles agentes causales, o evitar las complicaciones potenciales.

Palabras claves: cefalea; cefaleas secundarias; vasoconstricción; trastornos cerebrovasculares; cefalalgias vasculares

Referencias Bibliográficas

1. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1725-41. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00111-5.
2. Calic Z, Cappelen-Smith C, Zagami AS. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Intern Med J.* 2015 Jun;45(6):599-608. doi: 10.1111/imj.12669.
3. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 2;146(1):34-44.
4. Cappelen-Smith C, Calic Z, Cordato D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Recognition and Treatment. *Curr Treat Options Neurol.* 2017 Jun;19(6):21. doi: 10.1007/s11940-017-0460-7.
5. Ducros A, Wolff V. The Typical Thunderclap Headache of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and its Various Triggers. *Headache.* 2016 Apr;56(4):657-73. doi: 10.1111/head.12797.
6. Robert T, Kawkabani Marchini A, Oumarou G, Uské A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome identification of prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Nov;115(11):2351-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.08.014.
7. Liang H, Xu Z, Zheng Z, Lou H, Yue W. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome following red blood cells transfusion: a case series of 7 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Apr 22;10:47. doi: 10.1186/s13023-015-0268-z.
8. 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 Dec;130(Pt 12):3091-101.
9. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012 Oct;11(10):906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013 Jul;33(9):629-808. doi: 10.1177/0333102413485658.
11. Mehdi A, Hajj-Ali RA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a comprehensive update. *Curr Pain Headache Rep.* 2014 Sep;18(9):443. doi: 10.1007/s11916-014-0443-2.
12. Kim T, Ahn S, Sohn CH, Seo DW, Kim WY. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome at the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2015;2(4):203-209.
13. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Aug;36(8):1392-9. doi: 10.3174/ajnr.A4214.
14. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Wang YF, Wang SJ. Recurrence of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology.* 2015 Apr 14;84(15):1552-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000001473.
15. Marder CP, Donohue MM, Weinstein JR, Fink KR. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a series of 6 cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Aug;33(7):1403-10. doi: 10.3174/ajnr.A2964.

Correspondencia:

Eliseo Barral

(ORCID: 0000-0003-0063-3978);

Mail: eliseo_barral@hotmail.com.

Teléfono: +5493382578632.

Dirección postal: Larrañaga 31 7^a, Córdoba

Capital, Córdoba, Argentina. CP: 5000