

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible inducido por maniobra de Valsalva: Reporte de caso y revisión de la literatura

Valsalva maneuver induced-reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Case report and literature review

Pilar Enríquez Ruano (1,4), Michael Ariza-Varón (1,4), Maira Nataly Enríquez Ruano (2) Cristian Eduardo Navarro (3,4)

RESUMEN

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible es una entidad clínico-radiológica caracterizada por la presentación de cefalea severa de inicio hiperagudo tipo “trueno”, con o sin signos y síntomas neurológicos adicionales en relación a una vasoconstricción arterial cerebral segmentaria que resuelve espontáneamente a los 3 meses. Por la superposición de las manifestaciones clínicas con otras entidades nosológicas, y por los múltiples factores etiológicos asociados, el diagnóstico se convierte en un reto; es imperativo realizarlo de forma temprana para la instauración de un tratamiento adecuado y la prevención de complicaciones. Se presenta el caso clínico de una paciente en quien se documentó como etiología la realización repetitiva de la maniobra de Valsalva sin otro factor concomitante, se exponen las intervenciones realizadas y se hace una revisión narrativa del tema con énfasis en el diagnóstico diferencial.

PALABRAS CLAVE: angiografía cerebral, cefalea secundaria, maniobra de Valsalva, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, vasoespasma intracraneal (DeCS)

SUMMARY

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome is a clinical-radiological entity characterized by severe and hyperacute onset-thunderclap headache, with or without additional neurological signs and symptoms in relation to a segmental cerebral arterial vasoconstriction that resolves spontaneously at around 3 months. Its clinical manifestations are similar to other diseases, and additionally there are multiple associated etiological factors; early diagnosis becomes a challenge, but is essential to establish proper treatment and prevent complications. We present the case of a female patient in whom the repetitive performance of the Valsalva maneuver without another concomitant factor was documented as etiology, the interventions performed are presented and a narrative review of the topic is made with emphasis on differential diagnosis.

KEYWORDS: cerebral angiography, intracranial vasospasm, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache, Valsalva maneuver (MeSH) .

INTRODUCCIÓN

El síndrome cerebral de vasoconstricción reversible es una entidad clínico-radiológica que se caracteriza por la presencia de cefalea severa hiperaguda asociada a vasoconstricción segmentaria de arterias cerebrales que resuelve espontáneamente

en un periodo de 3 meses (1). Se sabe que el síndrome es una causa común de cefalea tipo trueno en pacientes sin hemorragia subaracnoidea aneurismática, lo que la convierte en un reto diagnóstico, por la superposición de síntomas con otras enfermedades. Adicionalmente, las características angiográfi-

(1) Médico residente, Unidad de Neurología Clínica, Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

(2) Médico residente, Unidad de Medicina Interna, Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

(3) Neurólogo Clínico, Unidad de Neurología Clínica, Departamento de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

(4) Grupo de Investigación en Neurología de la Universidad Nacional de Colombia - NEURONAL. Bogotá, Colombia

cas pueden no estar presentes en el inicio de la enfermedad, por ende, la alta sospecha clínica es muy importante para evitar estudios innecesarios y complicaciones graves. A continuación se informa el caso de una paciente con este síndrome asociado a una etiología muy poco frecuente y se hace una revisión narrativa de la literatura.

Presentación del caso

Mujer de 58 años de edad, ama de casa, ingresó por 15 días de evolución de cefalea de inicio hiperagudo pulsátil, en región occipital propagada a región frontal derecha, periorbitaria y nasal, intensidad 9/10, asociado a múltiples emesis, fosfenos y parestesias en manos. Había intensificación con la maniobra de Valsalva, no fue precedida de aura y no tuvo alteración de la conciencia u otro síntoma adicional. Los síntomas se presentaron durante una sesión de masaje en un spa, la paciente relató que en un momento le indicaron que realizara maniobras de Valsalva repetidamente y durante este periodo de tiempo se instaura la cefalea. Como antecedentes, tiene hipertensión arterial y dislipidemia en tratamiento con losartan 50 mg cada día y atorvastatina 40 mg cada noche, negaba abuso de alcohol o de tabaco, y una hija falleció por hemorragia subaracnoidea aneurismática 10 meses atrás. Se encontró deshidratada, con presión arterial 170/80 mmHg, frecuencia cardíaca 82/min; frecuencia respiratoria 20/min; saturación de oxígeno 92% al ambiente. Talla 1,65 m, peso 78 kg, IMC 28 kg/m², sin anormalidad en su examen físico general. En el fondo de ojo se observaron arterias en hilo de cobre bilateral sin papiledema, no tuvo signos

de irritación meníngea, no hubo alteración de otros pares craneanos ni de la fuerza o sensibilidad o coordinación. La resonancia cerebral simple mostró sangre en el espacio subaracnoideo de la cisura interhemisférica (Figura 1); dado esto y por el antecedente de la hija, se propuso practicar una panangiografía cerebral. Se trasladó a la unidad de cuidados intermedios y se inició terapia con nimodipino 60 mg cada 4 horas; no presentó deterioro neurológico y el seguimiento con doppler transcraneal no mostró signos de vasoespasm. En la panangiografía cerebral no se identificaron aneurismas ni malformaciones arteriovenosas o fístulas, sin embargo, en arterias de mediano y pequeño calibre tanto en territorio anterior como posterior se evidenciaron múltiples estenosis y dilataciones segmentarias generando la imagen de “salchichas atadas” (Figuras 2 a 4). Se hizo la solicitud de perfil autoinmune para evaluar dentro del diagnóstico diferencial vasculitis sistémica, los resultados de los anticuerpos fueron: factor reumatoide negativo, C3 146 (normal), C4 28,7 (normal), anticuerpos antimieloperoxidasa negativos, anticuerpos antiproteinasa 3 negativos, anticuerpos antinucleares negativos.

Teniendo en cuenta la presentación clínica, los hallazgos angiográficos dados por la ausencia de signos de arrosamiento vascular, la presencia de estrechez y dilatación vascular segmentaria, la carencia de manifestaciones sistémicas de enfermedad reumatológica, y la no exposición a medicamentos vasoactivos, inmunosupresores u otra etiología; se

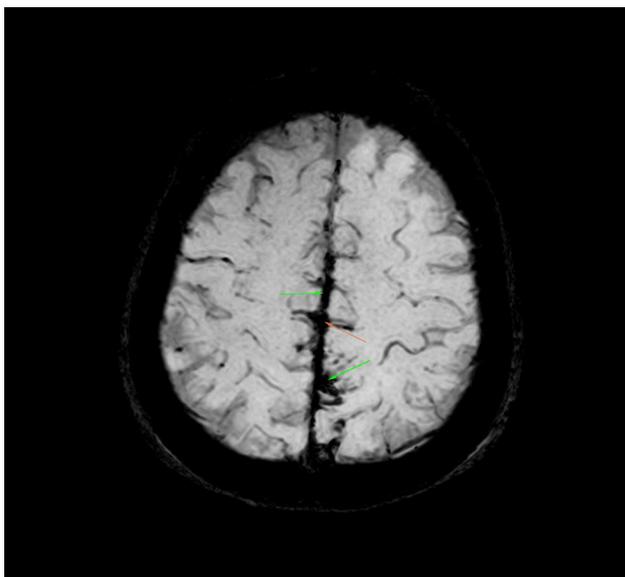


Figura 1: Secuencia de susceptibilidad magnética por resonancia. Muestra contenido hemático en el espacio subaracnoideo.

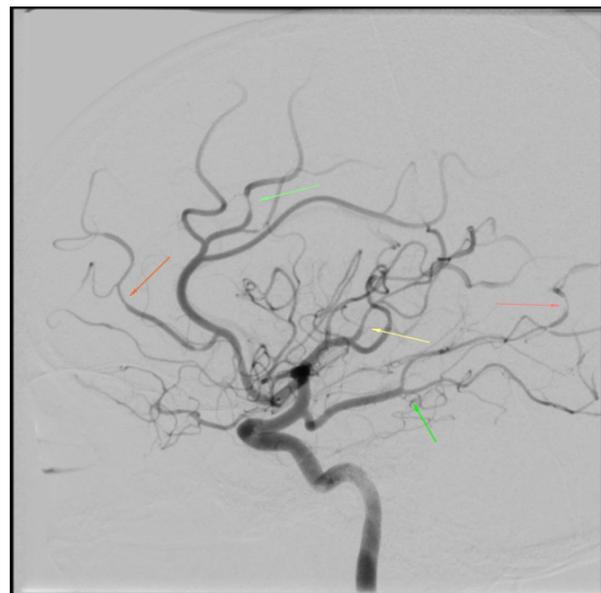


Figura 2: Arteriografía de la carótida interna izquierda. Se observa estenosis y dilataciones segmentarias de ramas de las arterias cerebrales anterior y media (ver flechas).



Figura 3: Arteriografía de la carótida interna derecha. A la izquierda el estudio inicial muestra constricción arterial segmentaria (signo de “salchichas atadas”) en ramas de las arterias cerebrales anterior y media. A la derecha el estudio control a los 3 meses muestra normalización de los hallazgos (ver flechas).

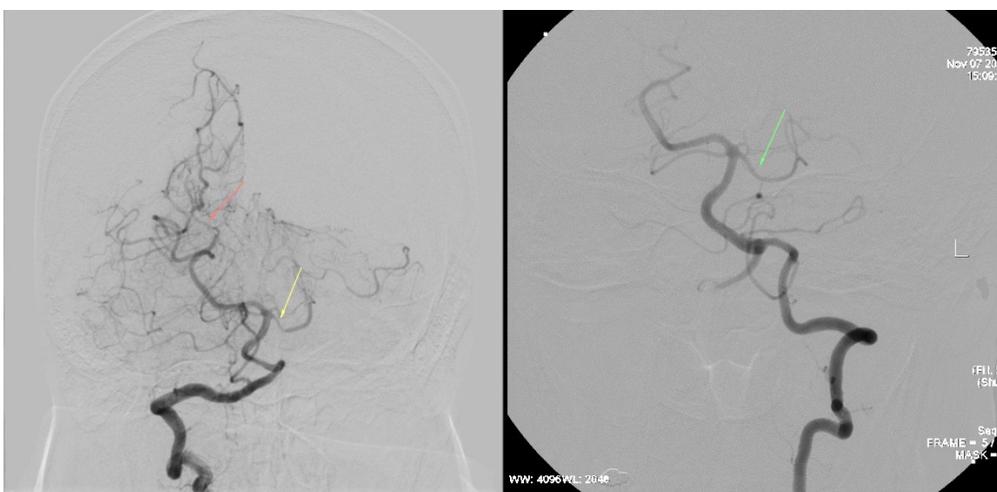


Figura 4: Arteriografía de las vertebrales. A la izquierda el estudio del ingreso evidencia constricción segmentaria de la arteria cerebelosa superior izquierda y ramas de la cerebral posterior derecha. A la derecha el estudio control a los 3 meses demuestra su normalización.

consideró con más certeza el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible desencadenado por maniobras de Valsalva. Para el diagnóstico diferencial de la anguitis primaria del sistema nervioso central se realizó punción lumbar para descartar inflamación en el líquido cefalorraquídeo; la presión de apertura fue de 25 cmH₂O, glucorraquia 57 mg/dl (glucemia 74,9 mg/dl), proteinorraquia 32 mg/dl, leucocitos 6 células/ μ l, VDRL no reactivo. Se observó a la paciente

durante 14 días en la institución, en este periodo la cefalea resolvió y no hubo recurrencia, tampoco hubo síntomas o signos nuevos; los estudios de doppler transcraneal de seguimiento no mostraron vasoespasmo. A la salida estaba asintomática y sin secuelas neurológicas, completando 3 semanas de tratamiento con nimodipino. A los 3 meses el control angiográfico mostró normalización de la estrechez segmentaria vascular (Figuras 3 a 4).

DISCUSIÓN

Hacia 1960 se pensaba que los casos de vasoconstricción cerebral reversible relacionados con puerperio, migraña y uso de vasoactivos eran entidades diferentes y se trataban de forma independiente; fue hasta 1988 que Gregory Call y Marie Fleming describieron una nueva entidad nosológica a partir de la caracterización de una serie de pacientes con hallazgos clínicos similares de cefalea hiperaguda, déficit neurológico transitorio o permanente, líquido cefalorraquídeo (LCR) normal o con alteración inespecífica, y vasoconstricción arterial segmentaria (1-3). En 2007, Calabrese et al proponen el término “síndrome de vasoconstricción cerebral reversible” (SVCR) abarcando lo que previamente se conocía como síndrome de Call-Fleming, angiopatía posparto, angiopatía inducida por medicamentos y vasoespasmo migrañoso (1,4). El SVCR tiene una edad media de presentación de 45 años, pero en las mujeres es más usual hacia los 50 años (5). La fisiopatología es desconocida, pero se cree que hay un trastorno reversible de la regulación del tono arterial intracraneal relacionado con hiperactividad simpática, disfunción endotelial y estrés oxidativo (1,5). En la histopatología de pacientes con SVCR no se han encontrado cambios en los vasos cerebrales que sugieran procesos inflamatorios activos o vasculíticos (1). Existen factores hormonales, bioquímicos y genéticos relacionados con la entidad como: estrógeno, endotelina-1, serotonina, óxido nítrico, prostaglandinas, factor de crecimiento placentario, receptor soluble del factor de crecimiento placentario, endoglobina soluble y el polimorfismo Val66Met del gen del BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)

(1,6). Aproximadamente en 50% de los casos se identifican desencadenantes (Tabla 1) y el tiempo entre la exposición y el desarrollo del SVCR puede ser desde unos días a meses (5,7). La asociación del SVCR y la maniobra de Valsalva se ha postulado dada la potencial inducción de activación simpática, sin embargo, es usual que existan otros factores con un mayor potencial etiológico los cuales deben ser buscados y evaluados, antes de determinar que dicha maniobra ha sido la causa (8).

La característica clínica principal es el inicio en segundos de una cefalea intensa, que puede ser bilateral y difusa, o de localización occipital (94-100%), imitando al dolor producido por la ruptura de un aneurisma sacular; puede estar asociado a emesis, diplopia, hipertensión arterial y fotosensibilidad. Aunque la cefalea tipo trueno no es específica del SVCR (45% de los casos) (8,9), la ausencia de dolor es inusual. Otras presentaciones incluyen crisis epilépticas (17%), encefalopatía, déficit neurológico focal (8%), ataque cerebrovascular, edema cerebral, disección arterial cervical (1,10). El examen físico usualmente es normal o se pueden documentar signos de focalización (11). El citoquímico del LCR generalmente es normal, pero puede tener cambios inespecíficos como pleocitosis menor a 15 células/ μ l y proteínas menor a 100 mg/dl (11,12) (Tabla 2) (4). Es mandatoria la realización de imágenes diagnósticas para demostrar la vasoconstricción segmentaria y evaluar los diagnósticos diferenciales, así como buscar complicaciones (12). En la resonancia magnética cerebral las lesiones se observan en 12-81% incluyendo hemorragia subaracnoidea de la convexidad, hemorragia intraparenquimatosa e infarto

Tabla 1: Factores asociados con el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

Vulnerabilidad vascular idiosincrática

Polimorfismo Val66Met del gen BDNF (6)

Vasoactivos (50%): antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina), simpaticomiméticos (noradrenalina, efedrina, seudoefedrina, fenilpropanolamina)

Migraña episódica sin aura (20- 40%)

Estado posparto con o sin pre-eclampsia/eclampsia (10%)

Sustancias psicoactivas: cannabis, marihuana, cocaína, anfetaminas, nicotina, cigarrillo electrónico, ácido lisérgico, éxtasis

Uso excesivo de analgésicos: cafeína, dipirona, derivados del ergot (bromocriptina, ergotamina), triptanes

Otros medicamentos: inmunoglobulina, interferón alfa, ciclofosfamida, tacrolimus, eritropoyetina, intoxicación con fenitoína, anastrozol (23)

Disección arterial cervical (10)

Tumores secretores de catecolaminas: feocromocitoma, tumor carcinoide bronquial, tumores glómicos

Otros: trauma craneoencefálico, neurocirugía, endarterectomía carotídea, trombosis de seno venoso dural, disreflexia autonómica, porfiria, maniobra de Valsalva, cefaleas primarias (asociada al ejercicio, al coito, a la tos)

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor

Tabla 2: Criterios diagnósticos del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (4).

Cefalea hiperaguda y severa (en “trueno”) con o sin focalización y crisis epilépticas
Curso unifásico sin nuevos síntomas luego de 1 mes de presentado el cuadro
Arterias cerebrales con vasoconstricción segmentaria evidenciado por métodos de arteriografía directa o indirecta
Sin evidencia de hemorragia subaracnoidea aneurismática
Líquido cefalorraquídeo normal o casi normal (glucorraquia normal, leucocitos <15 células/μl, proteinorraquia <100 mg/dl)
Normalización de la vasoconstricción segmentaria a los 3 meses de presentación, por el mismo método de arteriografía con el que se hizo el diagnóstico

cerebral (11). La panangiografía es la mejor herramienta de diagnóstico para confirmar la estenosis segmentaria vascular (7); la sensibilidad de los métodos indirectos de angiografía es del 70% con respecto a la técnica convencional (11). Hasta un tercio de los pacientes pueden no evidenciar la vasoconstricción en la primera semana (12), los cambios pueden verse en los controles imagenológicos posteriores entre uno y tres meses después (13). La ultrasonografía es una herramienta útil en el seguimiento del vasoespasma (12), es poco frecuente encontrar anomalías (13% de los pacientes) pero su hallazgo predice riesgo de complicaciones (13,14).

Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son: hemorragia subaracnoidea aneurismática, angiitis primaria del sistema nervioso central, vasculitis sistémica, trombosis de senos venosos duros, disección arterial cervical, síndrome de encefalopatía posterior reversible, migraña, arteritis de células gigantes y apoplejía hipofisiaria (4,11,12). Con respecto a la angiitis primaria del sistema nervioso central, se presentan más síntomas y signos de focalización y el LCR junto con la resonancia cerebral suelen tener anomalías (13,15); y dado que es una entidad que afecta arterias mucho más pequeñas, en la panangiografía es esperado que entre el 50-60% tengan anomalía vascular y afecte ramas de segundo orden e incluso distales con un patrón de “cuentas de rosario” (15). Respecto a las vasculitis sistémicas con afectación del sistema nervioso central, el curso clínico es rápidamente progresivo con un mal pronóstico a corto plazo, especialmente si no se establece un tratamiento inmunosupresor adecuado (16).

Las recomendaciones para el tratamiento se basan en estudios observacionales y opinión de expertos; se deben reconocer los factores desencadenantes y evitar la exposición (8,14), dar manejo analgésico, anticonvulsivantes si hubo crisis epilépticas, antihipertensivos y vigilar estados de depresión y suicidio tras la suspensión abrupta de anti-depresivos. El nimodipino ha sido usado para el manejo sintomático dado que se asocia con mejoría de la cefalea y para prevenir y/o tratar el vasoespasma al igual que en la hemorragia subaracnoidea aneurismática; sin embargo, la

evidencia actual no ha demostrado que tenga un impacto fuerte en el curso de la enfermedad (8). El uso de glucocorticoides se ha documentado como un factor independiente de mal pronóstico clínico y radiológico (17), por una posible relación con el aumento de la actividad simpática (1,14,18). En casos graves, con evidente progresión clínica, la administración intraarterial de milrinona, nimodipino, verapamilo y prostaciclina han sido utilizados con resultados variables (19,20). Usualmente el pronóstico es bueno con baja recurrencia, a pesar de que 40% de los pacientes pueden tener infarto cerebral o sangrado (21), menos de 10% pueden terminar en desenlaces fatales o discapacidad (8,15,17,22).

Se trata del primer caso reportado en la literatura de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible claramente provocado por la realización a repetición de la maniobra de Valsalva, se descartó que la paciente estuviera expuesta a otro factor etiológico; por ende se propone contemplar que dentro del mecanismo fisiopatológico, la realización repetida de la maniobra es la que favorece la descarga simpática anormal que afecte el tono de la vasculatura cerebral. Las características clínicas de la cefalea y los hallazgos imagenológicos son muy similares a los originalmente descritos por Call y Fleming (2) y cumple con los criterios diagnósticos propuestos por Calabrese et al (4). Es importante resaltar cómo la panangiografía permitió visualizar la estrechez segmentaria vascular alternada con segmentos contiguos de calibre normal o aumentado, configurando la imagen de “salchichas atadas” descrita en 1988. El tratamiento sigue siendo debatido, especialmente el uso de nimodipino oral; en la paciente no se observaron complicaciones ni efectos adversos por el medicamento y si favoreció la resolución del dolor como se ha descrito, por ende su administración se continuó hasta completar un esquema de 3 semanas. Por otro lado tampoco es claro cuánto tiempo se deben vigilar los pacientes en una institución, pero dado el riesgo de complicaciones se plantea que es prudente contemplar una hospitalización entre 7 y 14 días.

Previamente se reportó en la literatura nacional un caso de SVCR de otra etiología (9), tratándose de una mujer de 51 años con similares antecedentes, pero con una presen-

tación clínica más severa, que desarrolló encefalopatía y vasoespasmo, lo anterior demuestra que las características clínicas del cuadro y su severidad no están en relación con el sexo, la edad ni factores de riesgo cardiovasculares. A pesar de su presentación clínica diferente, el pronóstico de ambas pacientes fue bueno.

CONCLUSIONES

El síndrome de vasoconstricción cerebral reversible tiene un curso clínico generalmente benigno a pesar de tener una presentación variable que puede ir desde solo cefalea hasta focalización, crisis epilépticas y encefalopatía.

Se ha relacionado con múltiples factores potencialmente etiológicos dentro de los cuales está la maniobra de Valsalva; presentamos el primer caso con una asociación más clara de la enfermedad con dicha maniobra, lo anterior es imperativo a tener en cuenta para evitar su recurrencia. Es importante reconocer esta entidad, porque un error diagnóstico conllevaría a exponer innecesariamente a un paciente a terapias inmunosupresoras o incluso a la biopsia.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés en este estudio.

REFERENCIAS

1. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: Epidemiology, pathogenesis and clinical course. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(8):1392-9. doi: 10.3174/ajnr.A4214
2. Call GK, Fleming MC, Sealton S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke.* 1988;19(9):1159-70. doi: 10.1161/01.STR.19.9.1159
3. Chen S-P, Wang S-J. Hyperintense vessels: An early MRI marker of reversible cerebral vasoconstriction syndrome? *Cephalalgia.* 2014;34(13):1038-9. doi: 10.1177/0333102414529193
4. Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med.* 2007;146:34-44. doi: 10.7150/ijbs.13525
5. Arrigan MT, Heran MKS, Shewchuk JR. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. *Clin Radiol.* 2018;73(5):417-27. doi: 10.1016/j.crad.2017.11.017
6. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, Tsai SJ, Hong CJ, Yang AC. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism modulates reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *PLoS One.* 2011;6(3):e18024-8. doi: 10.1371/journal.pone.0018024
7. Kass-Hout T, Kass-Hout O, Sun CHJ, Kass-Hout T, Ramakrishnan P, Nahab F, et al. A novel approach to diagnose reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A case series. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):e31-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.023
8. Ducros A, Wolff V. The typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. *Headache.* 2016;56(4):657-73. doi: 10.1111/head.12797
9. Coral J, Roa LF. Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible con hemorragia subaracnoidea: reporte de caso. *Acta Neurol Colomb.* 2009;25(3):137-43. doi: 10.22379/issn.2422-4022
10. Mawet J, Boukobza M, Franc J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology.* 2013;81(9):821-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbe2
11. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):906-17. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7
12. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 2: Diagnostic work-up, imaging evaluation and differential diagnosis. *Am J Neuroradiol.* 2015;36(9):1580-8. doi: 10.3174/ajnr.A4215
13. Sattar A, Manousakis G, Jensen M. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(10):1417-21. doi: 10.1586/erc.10.124
14. Tan LH, Flower O. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: An important cause of acute severe headache. *Emerg Med Int.* 2012;2012:1-8. doi: 10.1155/2012/303152
15. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, Kursun O, Nogueira RG, Frosch MP, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: Clinical, imaging and angiographic comparison. *Ann Neurol.* 2016;79(6):882-94. doi: 10.1002/ana.24652
16. Santos L, Azevedo E. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome - A narrative revision of the literature. *Porto Biomed J.* 2016;1(2):65-71. doi: 10.1016/j.pbj.2016.04.002
17. Singhal AB, Topcuoglu MA. Glucocorticoid-associated worsening in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Neurology.* 2017;88(3):228-36. doi: 10.1212/WNL.0000000000003510
18. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Arch Neurol.* 2011;68(8):1005-12. doi: 10.1001/archneurol.2011.68
19. Linn J, Fesl G, Ottomeyer C, Straube A, Dichgans M, Bruckmann H, et al. Intra-arterial application of nimodipine in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A diagnostic tool in select cases? *Cephalalgia.* 2011;31(10):1074-81. doi: 10.1177/0333102410394673
20. French KF, Hoesch RE, Allred J, Wilder M, Smith AG, Digre KB, et al. Repetitive use of intra-arterial verapamil in the treatment of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Clin Neurosci.* 2012;19(1):174-6. doi: 10.1016/j.jocn.2011.06.016
21. Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Features and mechanisms. *Stroke.* 2016;47(7):1742-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013136
22. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA, Chen SP, Lirng JF. Bath-related thunderclap headache: A study of 21 consecutive patients. *Cephalalgia.* 2008;28(5):524-30. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01541.x
23. Coral-Casas J, Ricaurte-Fajardo A, McCormick SJ, Baracaldo I, Jimenez CA, Mejia JA. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with anastrozole: an unusual cause of high impact. *Rev Neurol.* 2019;68(6):250-4. doi: 10.33588/rn.6806.2018373