



1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
"DR. MANUEL VELASCO SUAREZ"

UTILIDAD DE LA ANGIOPLASTIA QUIMICA CON NIMODIPINO EN PACIENTES
CON VASOESPASMO CEREBRAL, CUANTIFICADO POR ESTUDIOS DE PERFUSION
CEREBRAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN TERAPIA
ENDOVASCULAR NEUROLOGICA

P R E S E N T A

CLAUDIO ALBERTO GARCIA PERALES

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO

COAUTORES:

Dr. Jorge Balderrama Bañares

Dr. Roger Carrillo

Dr. José Gavito

Dr. Jesús Ramírez Bermudez

México, D. F. Febrero de 2006.

FIRMAS DE AUTORIZACION



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO C
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR
TUTOR DE TESIS

DRA. TERESA CORONA V
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

DEDICATORIA

A mis padres: Claudio F. y Rosa María

A mis hermanos: Martha y Carlos Alejandro

A Liliana

AGRADECIMIENTOS

Muchas fueron las dificultades y retos para la realización del presente trabajo y quiero agradecer al Dr. Jorge Balderrama sus comentarios y enseñanzas, así como la ayuda aportada por el Dr. Roger Carrillo por las correcciones realizadas al presente trabajo, así como al procesamiento de los estudios de perfusión. Al Dr. José Gavito por su ayuda en la toma de las imágenes, así como las sugerencias del Dr. Marcos Rosado . A mis compañeros de residencia Dr. Jorge Santos Franco, Dr. Ruy Salinas, Dr. Gustavo Melo, por el apoyo otorgado para la realización de la misma.

CONTENIDO

1. INTRODUCCION	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Fisiopatología	1
1.3. Diagnóstico	2
1.4. Tratamiento	3
1.5. Nimodipino	4
1.6. Evidencia previa	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
3. HIPOTESIS	5
4. OBJETIVO	5
5. JUSTIFICACION	5
6. METODOLOGIA	5
6.1. Diseño	5
6.2. Población y muestra	6
6.3. Criterios de selección	6
6.3.1. Criterios de inclusión	6
6.3.2. Criterios de exclusión	6
6.4. Protocolo de perfusión	7
6.5. Variables	7
6.6. Consideraciones éticas	9
7. RESULTADOS	9
7.1. Características generales de la muestra	9
7.2. Cambios clínicos en los pacientes estudiados	11
7.3. Cambios angiográficos observados durante la angioplastía	14
7.4. Modificaciones en la perfusión por Resonancia Magnética	18
8. DISCUSION	22
9. CONCLUSIONES	24
10. BIBLIOGRAFIA	25
11. ANEXOS	27

1. INTRODUCCION

Uno de los principales desafíos en el manejo de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, es el desarrollo de vasoespasmos como complicación y la instalación de lesiones isquémicas en el tejido correspondiente. Actualmente los equipos de resonancia magnética (RM) y tomografía computada (TAC), permiten realizar estudios que evalúan confiablemente la perfusión cerebral. El propósito de este trabajo fue estudiar las modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes que reciben nimodipino intraarterial para el manejo de vasoespasmos, cuantificadas mediante estudios de perfusión por RM.

1.1. ANTECEDENTES

La hemorragia subaracnoidea (HSA) constituye un padecimiento que se asocia con una morbilidad y mortalidad significativa. En los pacientes con HSA puede haber deterioro neurológico debido a la hemorragia inicial, hidrocefalia, fiebre, y a la isquemia debido a vasoespasmos. El vasoespasmos en HSA se puede desarrollar hasta en el 40 a 70% de los casos y ser sintomático (causar déficit neurológico focal) en el 17 a 40%. Entre los factores de riesgo que se han relacionado para el desarrollo de vasoespasmos se encuentran la edad del paciente, antecedente de hipertensión arterial, pobre estado neurológico, la cantidad de sangre encontrada por TAC, tamaño del aneurisma y presencia de sangre intraventricular (1). El vasoespasmos es responsable de secuelas neurológicas graves o incapacitantes a pesar del manejo preventivo. Por lo general el vasoespasmos de los vasos principales ocurre de manera diferida en relación al sangrado, en un periodo que va de 4 a 14 días posterior a la instalación de éste.

1.2. FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología del vasoespasmos no se conoce pero se cree que involucra los productos de degradación de la sangre en las cisternas de la base, principalmente oxihemoglobina (2). El incremento en la disponibilidad de radicales superóxido en los días siguientes a la HSA conduce a la activación de la proteína cinasa C, la cual se considera que causa una inhibición en la producción de prostaciclina, un agente vasodilatador, así como el incremento en la producción de prostaglandinas vasoconstrictoras (3). El incremento en la producción de la proteína cinasa C conduce a una disponibilidad intracelular excesiva del calcio libre en el músculo liso, causando fosforilación de las proteínas contráctiles (4). Otro mecanismo estudiado es la disminución en la concentración de óxido nítrico, un vasodilatador muy importante, considerándose que la inactivación del óxido nítrico por la oxihemoglobina o los radicales superóxido puede mediar la inducción del vasoespasmos. Por último, la endotelina-1 es un vasoconstrictor muy potente que se eleva en casos de hipoxia, estrés

vascular, presencia de catecolaminas, insulina y angiotensina II. En estudios en modelos animales han demostrado que al inyectar endotelina-1 en las cisternas de la base se obtienen cambios angiográficos similares a los encontrados en pacientes con vasoespasma (5).

1.3. ESTUDIOS DIAGNOSTICOS

Existe la necesidad de disponer de métodos diagnósticos mas sensibles y específicos para vasoespasma, y que permita orientar mejor el tratamiento, ya sea con el uso de agentes hipertensivos, terapia hipervolémica o vasodilatación a través de angioplastia (6, 7). Las características de los estudios diagnósticos actualmente disponibles son las siguientes:

ANGIOGRAFÍA: Es considerado por muchos autores como el estudio estándar, por permitir caracterizar adecuadamente los trayectos vasculares, sin embargo su principal desventaja la constituye el ser un método invasivo lo cual le confiere una morbilidad significativa, además de que no provee información cuantitativamente suficiente en relación al tejido isquémico.

DOPPLER TRANSCRANEAL: Su principal fortaleza la constituye el ser un estudio no invasivo, que puede realizarse incluso al lado de la cama del paciente. Permite el estudio adecuado de los segmentos iniciales de arteria cerebral media, anterior y posterior, así como del sifón carotídeo (8, 9). Se ha visto que el incremento en las velocidades (parámetro evaluado por este estudio) debido al estrechamiento arteria por vasoespasma, correlaciona adecuadamente con el territorio vascular afectado, la localización por TAC del trombo subaracnoideo y la angiografía (10, 11, 12). Su principal inconveniente es que su sensibilidad puede ser baja, puede ser imposible de realizar técnicamente en algunos pacientes, evalúa de manera adecuada solo la vasculatura proximal sin lograr dar información sobre el flujo sanguíneo colateral, el compromiso microvascular y el tejido isquémico (13). Actualmente se considera como un estudio útil en la detección y monitoreo del vasoespasma en la hemorragia subaracnoidea espontánea (14)

OTROS ESTUDIOS: Se ha sugerido que el estudio del flujo sanguíneo cerebral a través de técnicas no invasivas como la TAC con Xenón, proveen una mejor evaluación de la perfusión del tejido cerebral. De hecho estos estudios permitirían identificar pacientes quienes, a pesar de encontrarse en buenas condiciones clínicas, estarían en riesgo de desarrollar síntomas por vasoespasma (15, 16).

Las nuevas técnicas desarrolladas en RM permiten identificar alteraciones isquémicas y hemodinámicas en los pacientes con vasoespasma. La secuencia de difusión permite establecer zonas donde la difusión del agua se encuentra disminuida, debido a edema citotóxico por daño isquémico. La técnica de perfusión, consiste en la administración de un bolo de contraste, el cual viajará por la circulación hasta los vasos cerebrales, pasando luego a la microcirculación y finalmente a los vasos venosos.

Durante este tiempo, se evalúa la cantidad de contraste que llegó a cada porción de tejido cerebral lo cual permitirá identificar sitios en donde el flujo sanguíneo cerebral se encuentra disminuido, retrasado, o ausente.

Al igual que ocurre en la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, nosotros tenemos la hipótesis de que cambios en la perfusión cerebral, que son cuantificados mediante los estudios de perfusión, anteceden al establecimiento de daño isquémico irreversible, que podemos observar en el estudio de difusión.

Más aún, los modernos equipos de tomografía computada, permiten realizar estudios de perfusión cerebral, basados en el mismo principio: se administra un bolo de contraste, y el tomógrafo, evaluará segundo a segundo, la cantidad del mismo que llega a las diferentes porciones del tejido cerebral. El principal inconveniente de esta técnica es el limitado número de cortes que es posible estudiar al mismo tiempo (3 de tomografía versus 15 de resonancia magnética), sin embargo confiere la ventaja de permitir este tipo de estudios en pacientes que han sido tratados por cirugía, mediante clips ferromagnéticos.

Los principales parámetros evaluados en los estudios de perfusión cerebral incluyen:

- Tiempo de tránsito promedio (MTT): Es el tiempo transcurrido entre el arribo del contraste por arterias y su drenaje por venas.
- Tiempo de pico (TTP): Representa el tiempo transcurrido entre el inicio de la inyección del medio de contraste y su concentración máxima en un punto de interés.
- Volumen sanguíneo cerebral (CBV): Es el volumen de sangre por unidad de tejido cerebral. El valor normal es de 4 a 5 ml. por cada 100 gr. de tejido
- Flujo sanguíneo cerebral (CBF): Su relación con el volumen sanguíneo cerebral se expresa como $CBF \times MTT = CBV$ (17)

1.4. TRATAMIENTO.

Además del efecto directo del vasoespasmo en relación a una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, existe también un deterioro en la autorregulación cerebral, por lo que se ha propuesto que el manejo de estos pacientes incluya la hipervolemia, la hemodilución y la hipertensión, terapia conocida como “Triple H”. La expansión del volumen se logra mediante la administración de cristaloides o albúmina, hasta lograr una presión venosa central de 10 mmHg o una presión venosa pulmonar central de 15 mmHg, Esto ocasionará un decremento en el hematocrito, así como de la viscosidad sanguínea. Si la expansión de volumen no es suficiente para incrementar la presión arterial, se puede utilizar tratamiento con dopamina, dobutamina o norepinefrina (18).

Los bloqueadores de canales de calcio como nimodipino han mostrado una reducción en el déficit isquémico relacionado a vasoespasmo.

Las opciones terapéuticas por vía endovascular incluyen la angioplastia con balón y la administración de papaverina por vía intraarterial (18). Se ha sugerido que la aplicación de cualquiera de estas técnicas durante las primeras 2 horas del inicio de síntomas atribuibles a vasoespasmó, mejora el pronóstico funcional de los pacientes (19). La angioplastia con balón funciona al forzar y lesionar las fibras de colágeno de la pared arterial (20). El margen de seguridad de la angioplastia con balón entre su efecto terapéutico y la fuerza excesiva resultante en ruptura del vaso es estrecho y requiere experiencia por parte del médico. La papaverina es una bencilisoquinolena derivada de alcaloides. Tiene un potente efecto antiespasmódico en el músculo liso de arteria de mediano y gran tamaño. Se administra en vasoespasmó severo en dosis de 300 mg por árbol arterial. Frecuentemente se diluye en 100 ml de solución salina (3 mg/ml) y se infunde a una velocidad de 9 mg o menos por minuto. Sus principales riesgos son la formación de cristales y sus complicaciones embólicas, elevación de la presión intracraneal, hemorragia por reperfusión de los territorios tratados, efectos autonómicos centrales y sistémicos (21).

1.5. NIMODIPINO

El uso de calcio antagonistas de manera profiláctica en pacientes con HSA, reduce el riesgo de un pronóstico pobre, a través de la reducción de la isquemia secundaria. Este efecto ocurre de manera independiente del estado clínico del paciente a su ingreso, sin embargo es proporcionalmente mayor en pacientes que ingresan en mejores condiciones clínicas. Se considera que el efecto de nimodipino solo se debe en parte a la reducción de vasoespasmó, y otro efecto puede deberse a una función como neuroprotector o en su capacidad de promover la circulación pial colateral. Los principales efectos colaterales del uso de nimodipino son la hipotensión y el deterioro en la vasorreactividad cerebrovascular (22).

1.6. EVIDENCIA PREVIA

En un estudio previo (23), se evaluaron los cambios en difusión y perfusión realizados por resonancia magnética en 8 pacientes con hemorragia subaracnoidea, encontrándose que la secuencia de difusión permite detectar pequeñas regiones de daño isquémico temprano, dentro de regiones mayores con alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral relativo (rCBF) y el tiempo de tránsito promedio relativo (rMTT). Tales cambios ocurrieron en territorios vasculares acordes con la presencia de vasoespasmó desde el punto de vista angiográfico. Llamó la atención que se obtuvieron mapas de volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) prácticamente normales, lo cual se ha intentado explicar, argumentando que en las zonas con vasoespasmó existe un incremento en el flujo sanguíneo colateral, a través de una microcirculación dilatada al máximo que preserva el volumen sanguíneo cerebral en zonas con un flujo sanguíneo reducido. En un estudio reciente (24) se realizaron 30 angioplastias con nimodipino en 25 pacientes, con mejoría clínica en el 76% de ellos solo el 63% tuvo una dilatación notable posterior al procedimiento. Posterior a un seguimiento de 3 a 6 meses el 72 % de los pacientes tuvo

un pronóstico favorable, sin encontrarse complicaciones. Se utilizó una dosis de 1 a 3 mg de nimodipino por vaso, con dosis totales por procedimiento de hasta 5 mg.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Mejora la clínica y la perfusión cerebral y en que magnitud a los pacientes que se les administra nimodipino intraarterial para manejo del vasoespasmio secundario a hemorragia subaracnoidea?

3. HÍPOTESIS

La administración de nimodipino intraarterial mejora la perfusión cerebral en los pacientes con vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea, de acuerdo a la cuantificación de flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral y tiempo de tránsito promedio obtenidos en estudios de perfusión cerebral

4. OBJETIVOS

Determinar la modificación del curso clínico y pronóstico en los pacientes que mejoren con la administración de nimodipino intraarterial

Determinar las modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral, volumen sanguíneo cerebral y tiempo de tránsito promedio en los estudios de perfusión cerebral.

Correlacionar las modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral con los cambios clínicos observados en los pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN

La presencia de vasoespasmio en pacientes con hemorragia subaracnoidea, constituye un reto para el manejo médico en estos pacientes, de manera independiente al tratamiento exitoso quirúrgico o endovascular de su causa (aneurisma). El comprobar la utilidad de la administración de nimodipino intraarterial en estos pacientes, abre las puertas a una nueva opción de tratamiento para esta complicación. Este primer estudio piloto servirá como base a fin de identificar pacientes que sean mejores candidatos a este tratamiento y su impacto en el pronóstico final de los mismos.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño

Se trata de un estudio piloto, clínico, longitudinal, analítico. Se seleccionaron pacientes con hemorragia subaracnoidea que desarrollaron vasoespasmó sintomático y no tuvieron contraindicación para realización de angioplastia con nimodipino (como adelante se define). Se les realizó un primer estudio de difusión y perfusión por resonancia magnética, a fin de determinar la existencia de lesión por isquemia y corroborar una disminución focal en la perfusión cerebral atribuible a vasoespasmó. Posterior a ello los pacientes fueron llevados a sala de angiografía en donde se les aplicaron dosis de 200 µg. de nimodipino en el eje carotídeo afectado cada 10 minutos, hasta completar una dosis total de 1200 µg de nimodipino o que el paciente presentara hipotensión sin recuperación. Posterior a la angioplastia se realizó un segundo estudio de perfusión cerebral a fin de evaluar la respuesta al tratamiento

6.2. Población y muestra

La población estuvo integrada por pacientes internados en el Instituto, que desarrollaron vasoespasmó como complicación de hemorragia subaracnoidea, que el médico tratante determinó la necesidad de realizar angioplastia y que fueron candidatos a recibir nimodipino intraarterial para el manejo del mismo.

6.3. Criterios de selección del estudio

6.3.1. Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea de 18 a 80 años.
- Tratado mediante cirugía o de manera endovascular para la exclusión del aneurisma de la circulación.
- Con síntomas de focalización neurológica que sugieren vasoespasmó, corroborados mediante Doppler transcraneal o pacientes con Doppler transcraneal compatible con vasoespasmó cuyo estado clínico no sea adecuadamente valorable por encontrarse bajo efectos de sedación.
- Carta de consentimiento informado firmada

6.3.2. Criterios de exclusión

- Contraindicación para la realización de angiografía:
 - Tiempos de coagulación prolongados. TP con INR mayor a 1.5, TPT mayor a 80 segundos.

- Plaquetopenia menor a 100,000
- Antecedente de alergia al medio de contraste
- Contraindicaciones para recibir nimodipino intraarterial:
 - Antecedente de alergia a nimodipino
 - Hipotensión refractaria a manejo médico.
- Que no acepte el procedimiento

6.4. Protocolo de perfusión.

- Adquisición de las imágenes:
 - i. Los estudios se realizaron en un equipo de resonancia magnética General Electric de 3 Tesla. Se obtuvieron 60 imágenes ecoplanares (EPI) por 16 secciones, con un total de 960 adquisiciones por paciente, con una antena de 8 canales, tiempo de repetición (TR) de 1600 milisegundos, tiempo de eco (TE) de 20.7 milisegundos, número de excitaciones (NEX) de 1, FOV de 22 X 22. El postprocesamiento se realizó mediante el programa Functool 2, para cada uno de los pacientes.
 - ii. La inyección del gadolinio se realiza a través de un inyector automático Medrad a 3 ml./seg. y posterior a ellos se introduce solución fisiológica a la misma velocidad en cantidad de 20 ml, en sincronía con el inicio de la secuencia.
- Procesamiento de las imágenes.
 - i. Se seleccionaron 12 regiones de interés para cada paciente, estableciéndose regiones de interés (ROI) con áreas de 150 mm², 6 de las regiones correspondieron a corteza y 6 a sustancia blanca, se abarcaron territorios arteriales de cerebral anterior, media y posterior de cada hemisferio cerebral.

6.5. Variables

Variable	Def. Conceptual	Def. Operacional	Tipo de variable	
Edad	Número de años desde su nacimiento	Número de años en el momento de ingresar al estudio	Cuantitativa continua	18,...80 años
Género	Genotipo sexual	Fenotipo sexual	Dicotómica	Masculino-Femenino
Hipertensión arterial	Tensión que ejerce la sangre sobre el vaso arterial.	Tensión mayor de 120 sistólica y 80 de diastólica determinada en el brazo del paciente en el momento de su ingreso y registrado como antecedente en la historia clínica	Cuantitativa continua	Mayor de 120 de sistólica Mayor de 90 la diastólica

Diabetes mellitus antecedente	Enfermedad caracterizada por la elevación crónica de la glucosa sanguínea por defecto de la función de la insulina	Elevación de la glicemia mayor de 120 mg/dl	Cuantitativa continua	Mayor de 120 mg/dl
Tabaquismo	Uso de cigarro en forma crónica	Número de cigarros fumados al día	Cuantitativa continua	Índice tabáquico
Hemorragia Subaracnoidea	Presencia de sangre en el espacio subaracnoideo	Extensión de la hemorragia subaracnoidea determinada por la escala de Fisher	Cualitativa ordinal	Escala de Fisher Grado I Grado II Grado III Grado IV
Fecha de HSA	Número de días en que cursa clínicamente con HSA	No. De Días que cursa con HSA clínicamente hasta el momento de su ingreso	Cuantitativa continua	
Hemorragia Centinela				Si No
Estado clínico				Hunt y Hess
Flujo Sanguíneo	Es la velocidad de la sangre determinada en el polígono de Willis	Velocidad de la sangre determinada por U. Doppler transcraneal en ACA, ACM, ACP y sifón	Cuantitativa continua	
Tratamiento	Método mediante el cual se resuelve la presencia de aneurismas	Tratamiento realizado por cirugía o endovascular	Dicotómico nominal	Cirugía Endovascular.
Vasoespasmopor angiografía	Presencia de estenosis de las arterias del polígono de Willis	zonas de estenosis determinada por angiografía	Dicotómico nominal	Si No
Tiempo circulatorio en angiografía	Tiempo circulatorio en angiografía	Tiempo que demora el medio de contraste en pasar del sifón carotídeo a las venas corticales	Cuantitativa continua	Segundos
Volumen sanguíneo cerebral	Volumen sanguíneo del parénquima cerebral determinada en tiempo y espacio.	Volumen sanguíneo cerebral determinada por tomografía computada o IRM	Cuantitativa porcentual	Porcentaje tomado de una zona de baja perfusión con respecto a otra zona de perfusión normal
Tiempo de tránsito promedio	Tiempo de tránsito del contraste en tiempo y espacio	El tiempo que demora el medio de contraste en circular por determinada área del	Cuantitativa porcentual	Porcentaje tomado de una zona de baja perfusión con

		parénquima cerebral		respecto a otra zona de perfusión normal
Difusión	Movimiento molecular del agua en un espacio y tiempo determinados	Velocidad de difusión determinada por el coeficiente de difusión aparente.	Cuantitativa continua	Menor a 0.0007 seg./cm ²

6.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitará firma de consentimiento informado para el familiar responsable de cada paciente que ingresa al estudio.

7. RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Del 1° de marzo del 2004 al 14 de noviembre del 2005, se realizaron 1440 angiografías, de las cuales 930 estuvieron relacionadas con diagnóstico, tratamiento o estudios de control de aneurismas intracraneales. 358 angiografías fueron realizadas para diagnóstico de aneurismas. Se completaron 83 procedimientos de embolización y durante ese periodo se realizaron 78 angioplastias con nimodipino en 26 pacientes del servicio de neurocirugía y en 16 pacientes del servicio de terapia endovascular. De estos últimos pacientes 8 se lograron estudiar mediante estudios de resonancia magnética antes y después de la angioplastía con nimodipino.

Tabla 1. Características de la población de estudio			
Variable		No.	%
Edad		41.63 (Media)	9.546 (SD)
Sexo	Femenino	5	62.5
	Masculino	3	37.5
DIESTROS		7	87.5
Hipertensión arterial		3	37.5
Tabaquismo		3	37.5
Pérdida del estado de alerta		4	50
Crisis convulsivas		4	50
Hemorragia centinela		1	12.5
Valsalva		5	62.5
Hidrocefalia		2	25
Infarto al ingreso		1	12.5
Hunt y Hess	I	0	0
	II	3	37.5
	III	4	50
	IV	1	12.5
Fisher	I	1	12.5
	II	2	25
	III	3	37.5
	IV	2	25

Las características del grupo de estudio se muestran en la tabla 1. Los pacientes tuvieron una edad promedio de 41.63 años en un rango de 28 a 60, se trató por tanto de una población de pacientes jóvenes en relación a la población afectada por HSA. Se encontró un predominio del sexo femenino (62.5%), la presencia de hipertensión arterial y tabaquismo, 2 de los factores de riesgo asociados con la presentación de aneurismas fue de 37.5%. La mitad de los pacientes presentó en el inicio de su padecimiento pérdida del estado de alerta o crisis convulsivas. 5 pacientes

presentaron la hemorragia en relación a una maniobra de Valsalva. Es de notar que durante el estudio de imagen inicial se encontraron 2 pacientes ya con datos de hidrocefalia y 1 con imágenes de infarto en relación a isquemia por vasoespasma. Su presentación en las escalas de Fisher y Hunt y Hess se encuentra también referida en la tabla 1. Solo haremos notar que poco más de la mitad de los pacientes se encontraba con un valor de Hunt y Hess mayor a III, lo cual denota alteración en el estado de alerta.

Tabla 2. Tiempo en diagnóstico y tratamiento		
Variable	Media	SD
Días de diagnóstico	4.75	4.33
Días de ingreso al INNN	8.13	5.30
Días de inicio de nimodipino	8	5.37
Día de angiografía inicial	8.625	5.83
Día de tratamiento	11	5.3
Días de estancia hospitalaria	18.4	5.5

Se estudió también el retraso con el cual el paciente recibe el diagnóstico de HSA y tratamiento con nimodipino, así como la demora en acudir al instituto y recibir tratamiento endovascular (Tabla 2).

Tabla 3. Localización y número de aneurismas		
Localización		Número
A. comunicante anterior		2
A. pericallosa		3
A. cerebral media		1
Arteria carótida	Total	3
	Segm. Oftálmico	1
	Segm. Hipofisiario	1
	Segm. Comunicante posterior	1
A. vertebral		1

El número y localización de aneurismas se detallan en la tabla 3. En promedio se realizaron 4.13 angioplastias por paciente, con un rango que va de 2 a 8. En 2 pacientes se realizó angioplastia en solamente un eje carotídeo, en 5 pacientes se requirió tratamiento de ambos ejes carotídeos y en 1 paciente se requirió tratamiento en ambos ejes carotídeos y en el eje vertebral. Cabe aclarar que en relación al día en que se realizaron los estudios de RM por perfusión, solamente se trató 1 eje carotídeo, el más afectado, dejando el otro eje carotídeo sin tratamiento con nimodipino intra-arterial a fin de evaluar adecuadamente los cambios que se buscaban para fines del presente estudio. En la tabla 4 detallamos los días en los que se realizaron las

angioplastias, contados a partir de la fecha de la hemorragia, así como el día en que recibieron tratamiento.

Tabla 4. Días de realización de angioplastía y tratamiento.		
Paciente	Días de angioplastía	Día de tratamiento
1	15, 16, 19, 20, 21	16
2	14, 15, 16	14
3	5, 6, 7, 9, 10, 11	3
4	15, 17, 19	13
5	18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27	18
6	4, 8, 9, 11	8
7	7, 8	5
8	6, 13	13

7.2. CAMBIOS CLINICOS EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS

Todos los pacientes se mantuvieron con nimodipino oral, 60 mg cada 4 horas, además del manejo con nimodipino intraarterial, hasta los 21 días posterior al inicio del padecimiento. En 1 paciente se debió mantener el tratamiento con nimodipino oral e intra-arterial hasta 30 días. 6 pacientes por su deterioro del estado de alerta se mantuvieron sedados y relajados, con ventilación mecánica asistida, se mantuvieron con pCO₂ de entre 25 y 32 y con saturaciones de oxígeno superior a 92%. De manera cotidiana se obtenían laboratorios a fin de corregir desequilibrio hidroelectrolítico, hipo o hiperglucemia o desequilibrio ácido-base.

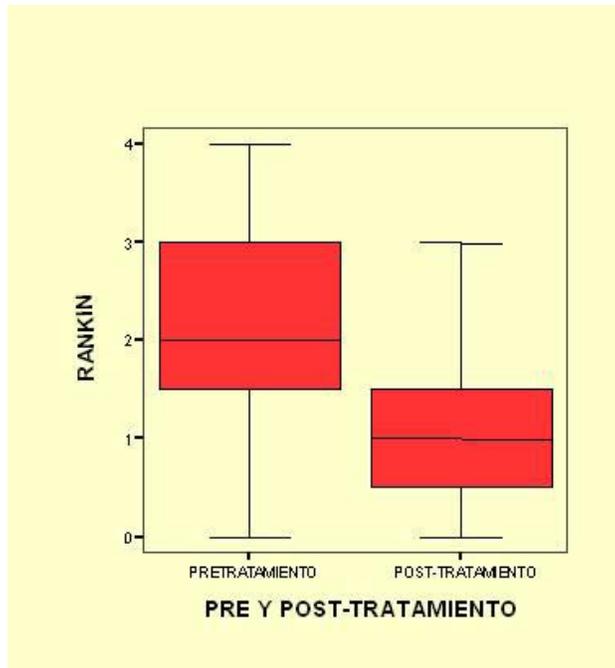
En relación al estado hemodinámico de los pacientes, 6 requirieron manejo con vasopresores (dopamina, dobutamina o norepinefrina), por inestabilidad hemodinámica o como adyuvante en el tratamiento con triple H. El protocolo de manejo de estos pacientes en terapia intensiva incluye el mantener presiones arteriales medias de entre 90 y 110 mmHg. 4 de los pacientes registraron hipotensión durante la realización de la angioplastía, la cual se autolimitó. Definimos como hipotensión la disminución de 15 mmHg en la presión arterial media por mas de 15 minutos. En 2 pacientes se presentaron periodos de hipotensión que obligaron a suspender la administración intra-arterial de nimodipino, tales episodios de hipotensión sucedieron en días diferentes a la realización de la perfusión por RM.

Tabla 5. Evolución del estado clínico de los pacientes.		
Estado previo a angioplastia	Estado clínico al egreso	A los 3 meses
Afasia mixta, MSD 3/5, MID 4/5	Afasia transcortical, MSD 4/5, MID 5/5	Disnomia ocasional
Prosopagnosia, Agitación, MSI 1/5, MII +4/5	No prosopagnosia, MSI 2/5, MII 5/5	MSI 4/5
Alteración en lenguaje, hemiparesia derecha 3/5	Hemiparesia derecha 4/5	Normal
Agitado, PFCI, MSI 3/5	PFCI, MSI +4/5	Discreta PFCI, MSI +4/5 distal
MSI 3/5, MII 0,5 Somnolencia, disnomias	Bradilalia MSI 4/5, MII 1/5	MSI 5/5, MII 3/5
Somnolencia, mutista, cuadriparesia	Despierta, HCD 1/5, HCI 4/5	Hemiparesia 3/5 HCI
Paraparesia 4/5	Sin déficit neurológico	Normal
Paresia facial derecha, FM 3/5 MSD	Paresia facial FM 4/5	Paresia +4/5 MSD

Los pacientes ingresaron a la sala de angiografía en las condiciones clínicas que se detallan en la tabla 5. Se reviso también si se encontraba alguna modificación clínica significativa de manera inmediata a la realización de la angioplastia, sin embargo hubo dificultad en realizar la evaluación debido a que la mayor parte de los pacientes requirieron sedación para que fuera posible la realización de los estudios de perfusión por RM, así como la angiografía. Por protocolo del servicio los pacientes en esta condición se mantuvieron en la sala de Terapia Intensiva en donde se manejaron con sedación mientras se encontraba mejoría angiográfica o clínica del vasoespasmio. La sedación era suspendida solamente para la re-evaluación clínica de los pacientes.

La condición clínica de los pacientes mejoró para el momento del egreso el cual fue en promedio a los 18.4 días posteriores a su internamiento. Durante el seguimiento por consulta externa, se corroboró la evolución hacia la mejoría clínica a 3 meses. 6 pacientes lograron ser evaluados a los 6 meses, encontrándose con un estado clínico similar al descrito para los 3 meses. No se registraron defunciones en la población estudiada. (Tabla 6).

Tabla 6. Rankin de los pacientes.		
Valor	Egreso	Seguimiento (3 meses)
0	1	2
I	1	4
II	4	1
III	0	1
IV	2	0



Gráfica 1

Se observó una tendencia significativa hacia la mejoría clínica en los pacientes estudiados ($P = .001$) (Gráfica 1).

Al seguimiento los pacientes solo se encontraron con manejo antihipertensivo o para crisis convulsivas, 4 de los pacientes realizando sus actividades laborales en un nivel similar al previo al padecimiento.

Hay que mencionar que en 4 de los pacientes el tratamiento endovascular se consideró incompleto desde un inicio, pues se fijó como objetivo la protección del domo del aneurisma y se planteó para un segundo tiempo el completar el tratamiento. 2 de los pacientes presentaron trombosis espontánea con exclusión del aneurisma de la circulación y los otros 2 pacientes durante estudios angiográficos de seguimiento se encontraron con compactación de los coils, por lo que se tuvieron que reprogramar para completar manejo endovascular.

2 pacientes requirieron manejo quirúrgico para la hidrocefalia, ninguno de los pacientes requirió manejo complementario por cirugía para el tratamiento de los aneurismas.

7.3. CAMBIOS ANGIOGRAFICOS OBSERVADOS DURANTE LA ANGIOPLASTIA

Durante el procedimiento de angioplastía, se ha observado mejoría del vasoespaso segmentario, así como del llenado distal en la fase capilar de la angiografía (parenquimograma). Sin embargo el cambio en el calibre del vaso es el único parámetro susceptible a ser evaluado de manera cuantitativa. En 4 pacientes se observó mejoría evidente en calibre de los vasos arteriales, y en 5 se observaron modificaciones evidentes en el parenquimograma. En la figura 1 observamos poco efecto a la administración de 800 μg de nimodipino, sin embargo con mejoría del tiempo circulatorio (ver mas adelante).

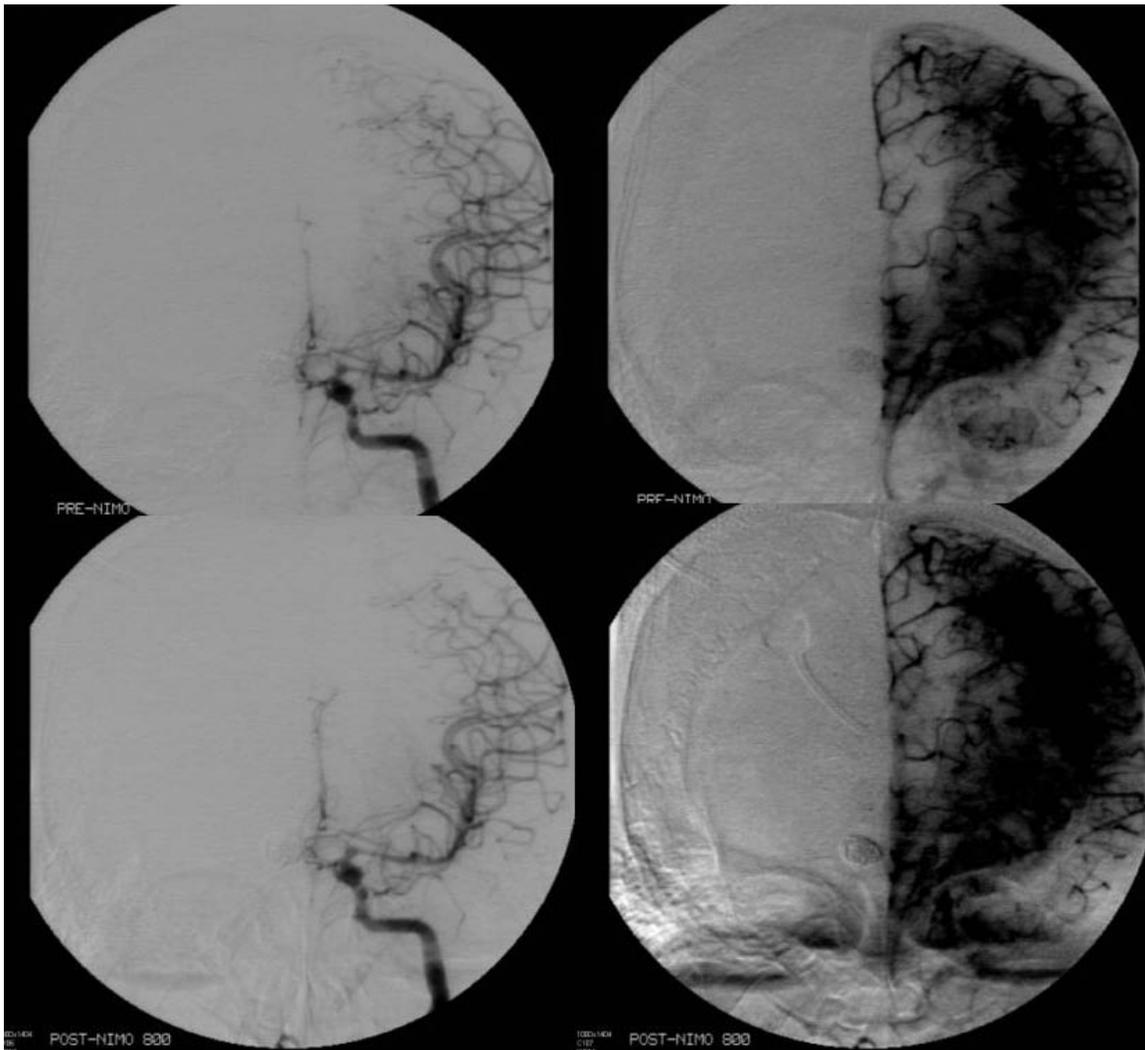


Figura 1. Se observa en este paciente vasoespaso severo en el segmento A1, y moderado en M1, con repercusión hemodinámica distal (parenquimograma). Posterior a la administración de 800 μg de nimodipino se observa discreta mejoría en el llenado distal a A1, el parenquimograma prácticamente sin modificación.

En la figura 2, se ilustra la modificación en el calibre de la arteria cerebral anterior así como del vasoespasmos segmentario de la carótida antes de su bifurcación del segmento M1, que mejora posterior a la administración de 1200 μg de nimodipino, y la consecuente repercusión en el parenquimograma.

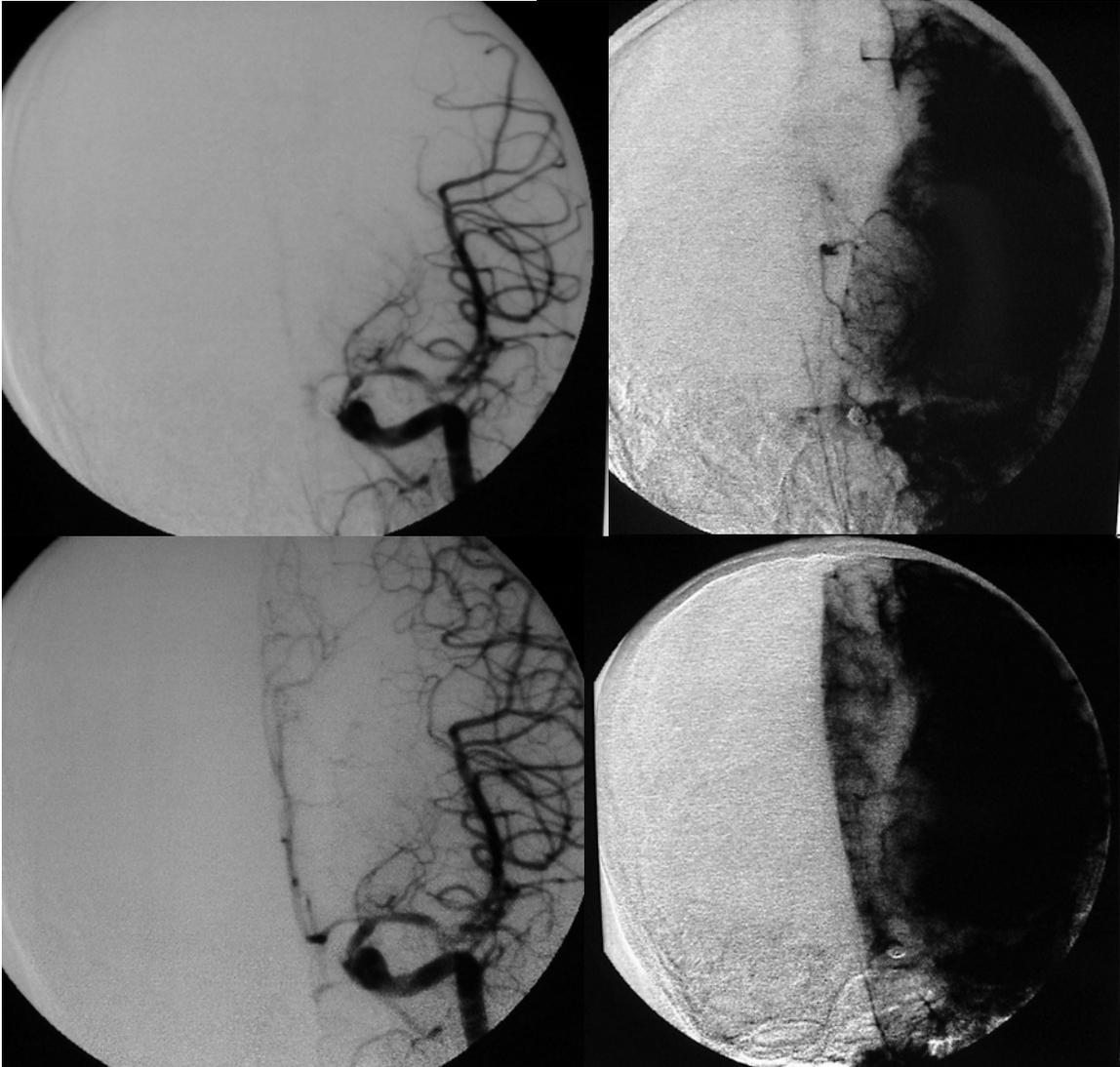


Figura 2. Se observa en este paciente un vasoespasmos severo en el segmento A1 con repercusión hemodinámica distal representada por el pobre llenado arterial distal y prácticamente nula tinción en el parenquimograma. Posterior a la administración de 1200 μg de nimodipino se observa mejoría en el calibre de A1 y la consecuente tinción de su territorio. Se observa además un vasoespasmos segmentario en la carótida antes de su bifurcación y del segmento M1 inmediatamente posterior a su origen los cuales también mejoran con la administración de nimodipino.

El monitoreo angiográfico de la angioplastia con nimodipino permite decidir modificaciones en la dosis o en la frecuencia de las mismas en un paciente dado, con fines del protocolo a todos los pacientes se les realizó la angioplastia siempre con una misma dosis y frecuencia.

Un tercer ejemplo se encuentra en la figura 3, donde se ilustra la limitación del parenquimograma. Una diferencia en la ventana y la forma de procesar la imagen dan la apariencia de empeoramiento en la imagen, sin embargo no es así, existe mejoría en el calibre de los vasos y del tiempo circulatorio. Consideramos que el parenquimograma permite evaluar no solo la respuesta a la apertura proximal de los vasos, si no también dar datos sobre la existencia de un vasoespasma distal.

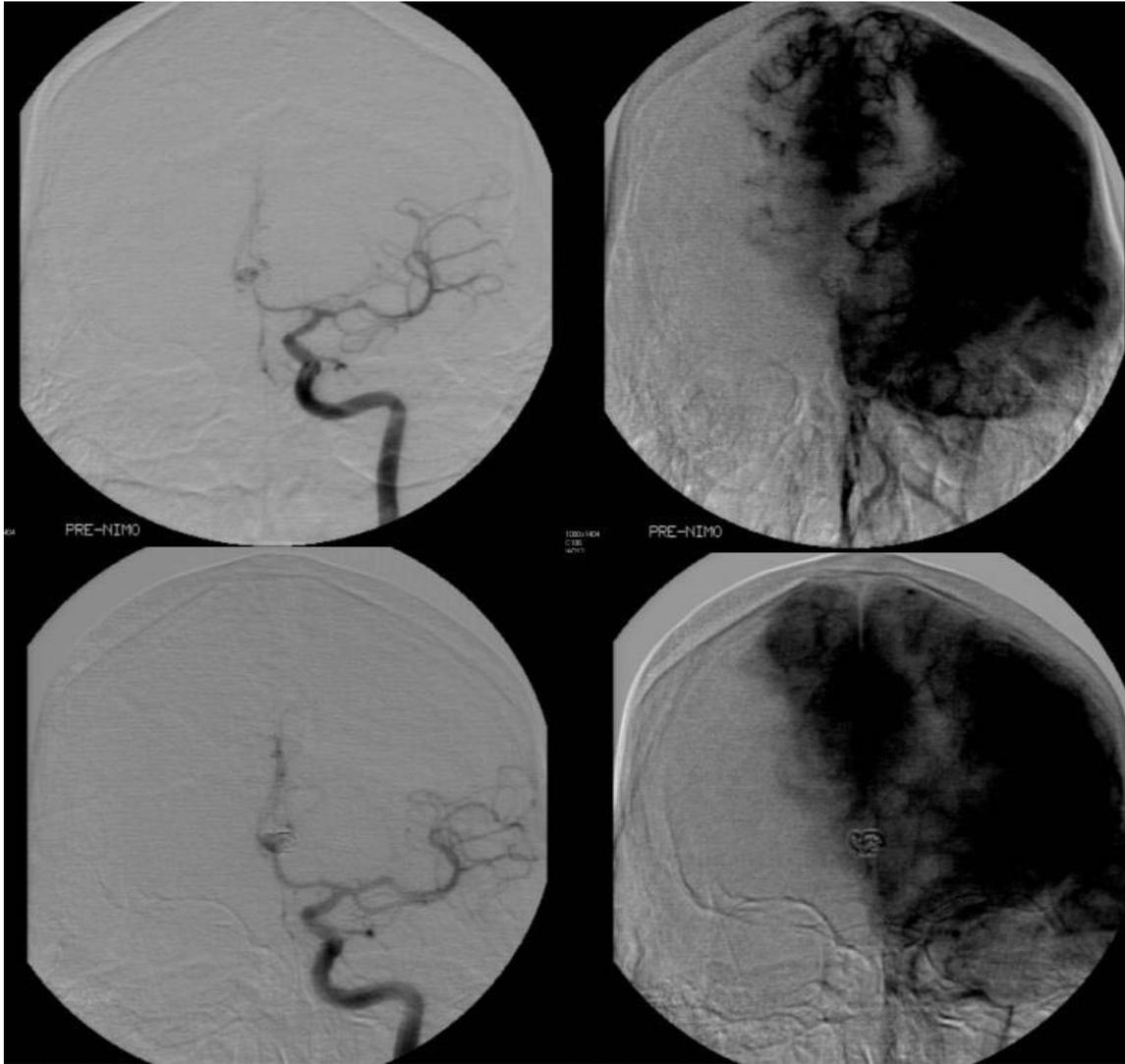


Figura 3. Paciente con un aneurisma en el segmento A, que tiene un vasoespasma moderado en A1 y de moderado a severo en el ramo ventral de la ACM, así como de leve intensidad en la carótida antes de su bifurcación. Posterior a la administración de 1200 μ g de nimodipino se observa mejoría en el calibre de las estructuras arteriales anteriormente descritas. Se observa el llenado distal en el parenquimograma, nótese aquí que existe diferencia en ambas fotografías y de manera aparente existe un empeoramiento del parenquimograma cuando en realidad la diferencia de una imagen a otra es por diferencias en el manejo de la ventana.

De una manera cuantitativa se evaluó el tiempo circulatorio obtenido durante la angiografía. El tiempo circulatorio se obtuvo considerando el tiempo que se requiere para que el contraste circule del sífon carotídeo hasta el momento en que se encuentra en las venas corticales (Figura 4).

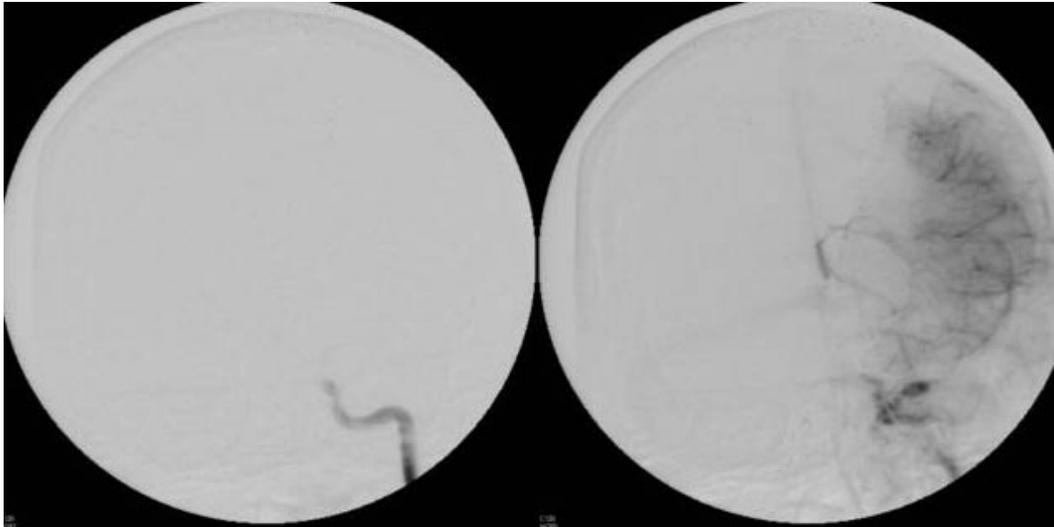


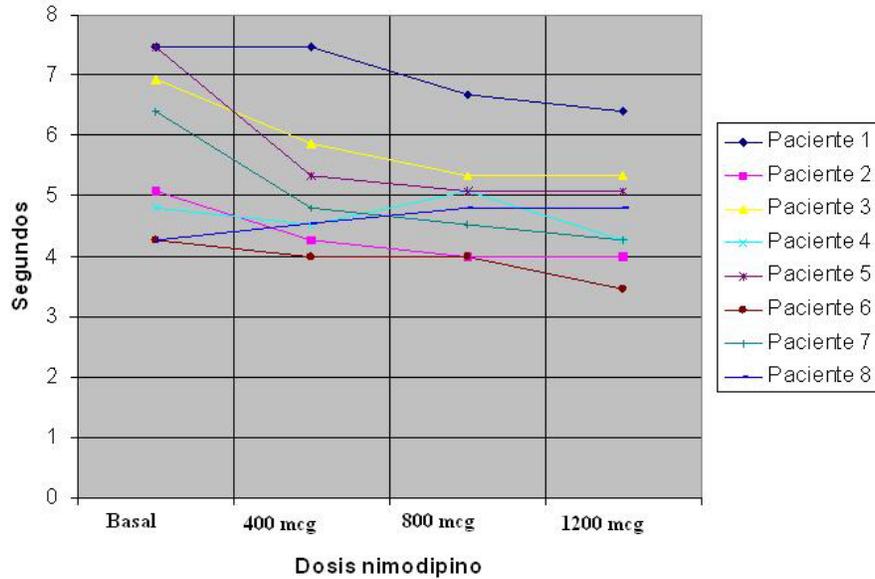
Figura 4. El tiempo circulatorio se obtiene a partir de que se observa el contraste en el sífon carotídeo hasta que aparece en las venas corticales.

Los cambios en el tiempo circulatorio se detallan en la tabla 7 por paciente y su decremento en segundos. En la gráfica 2 se muestra el cambio en el tiempo circulatorio, observándose una tendencia hacia la disminución de dicho parámetro.

En 2 pacientes se observó un incremento en el tiempo circulatorio, el cual se atribuyó a la presencia de hipotensión arterial, que se autolimitó durante el procedimiento en uno y en el otro paciente posterior a la finalización del procedimiento. Encontramos un tiempo circulatorio promedio de 5.83” (SD 1.38), con una disminución promedio a los 400 μg de -0.73” (SD 0.82), a los 800 μg de -0.90” (1.03 SD) y a los 1200 μg de -1.136” (0.93 SD).

Tabla 7. Tiempo circulatorio en segundos y su decremento				
Paciente	T. basal	400 μg	800 μg	1200 μg
1	7.47	0	-0.8	-1.07
2	5.07	-0.8	-1.07	-1.07
3	6.93	-1.06	-1.6	-1.6
4	4.8	-0.27	0.27	-0.53
5	7.47	-2.14	-2.4	-2.4
6	4.27	-0.27	-0.27	-0.81
7	6.4	-1.6	-1.87	-2.14
8	4.27	0.27	0.53	0.53

Tiempo circulatorio en angiografía



Gráfica 2. Se ilustra el tiempo circulatorio en cada uno de los pacientes con cada dosis de nimodipino, encontrándose una tendencia a la disminución del mismo

7.4. MODIFICACIONES EN LA PERFUSION POR RESONANCIA MAGNETICA.

Tabla 8. Modificaciones en rVSC y en RMTT (en paréntesis)			
	Región	Pre-nimodipino	Post-nimodipino
Paciente 1	S. gris	64 (108)	98 (102)
	S. blanca	73 (102)	95 (106)
Paciente 2	S. gris	66 (107)	82 (109)
	S. blanca	92 (95)	145 (124)
Paciente 3	S. gris	85 (95)	90 (78)
	S. blanca	92 (103)	134 (86)
Paciente 4	S. gris	81 (128)	143 (98)
	S. blanca	90 (121)	169 (100)
Paciente 5	S. gris	91 (102)	105 (94)
	S. blanca	62 (90)	87 (100)
Paciente 6	S. gris	101 (90)	112 (101)
	S. blanca	118 (93)	102 (95)
Paciente 7	S. gris	66 (95)	91 (107)
	S. blanca	62 (108)	90 (103)
Paciente 8	S. gris	61 (101)	101 (102)

	S. blanca	82 (100)	99 (99)
--	-----------	----------	---------

Se logró realizar a todos los pacientes estudio de resonancia magnética para documentar los cambios ocasionados por el vasoespasmio en la perfusión cerebral. De manera inmediata se realizó la angioplastia con nimodipino y se logró realizar la perfusión de control dentro de las siguientes 4 horas posteriores a la angioplastia. La tabla 8 muestra valores de volumen sanguíneo cerebral relativo, expresados en porcentaje en relación a la región de interés tomado como control, entre paréntesis se expresa el tiempo de tránsito promedio relativo, también como porcentaje. Se muestran a continuación ejemplos de los mapas de volumen sanguíneo cerebral previo y posterior a la administración de nimodipino, así como el mapa del tiempo de tránsito promedio y sus respectivas curvas de perfusión.

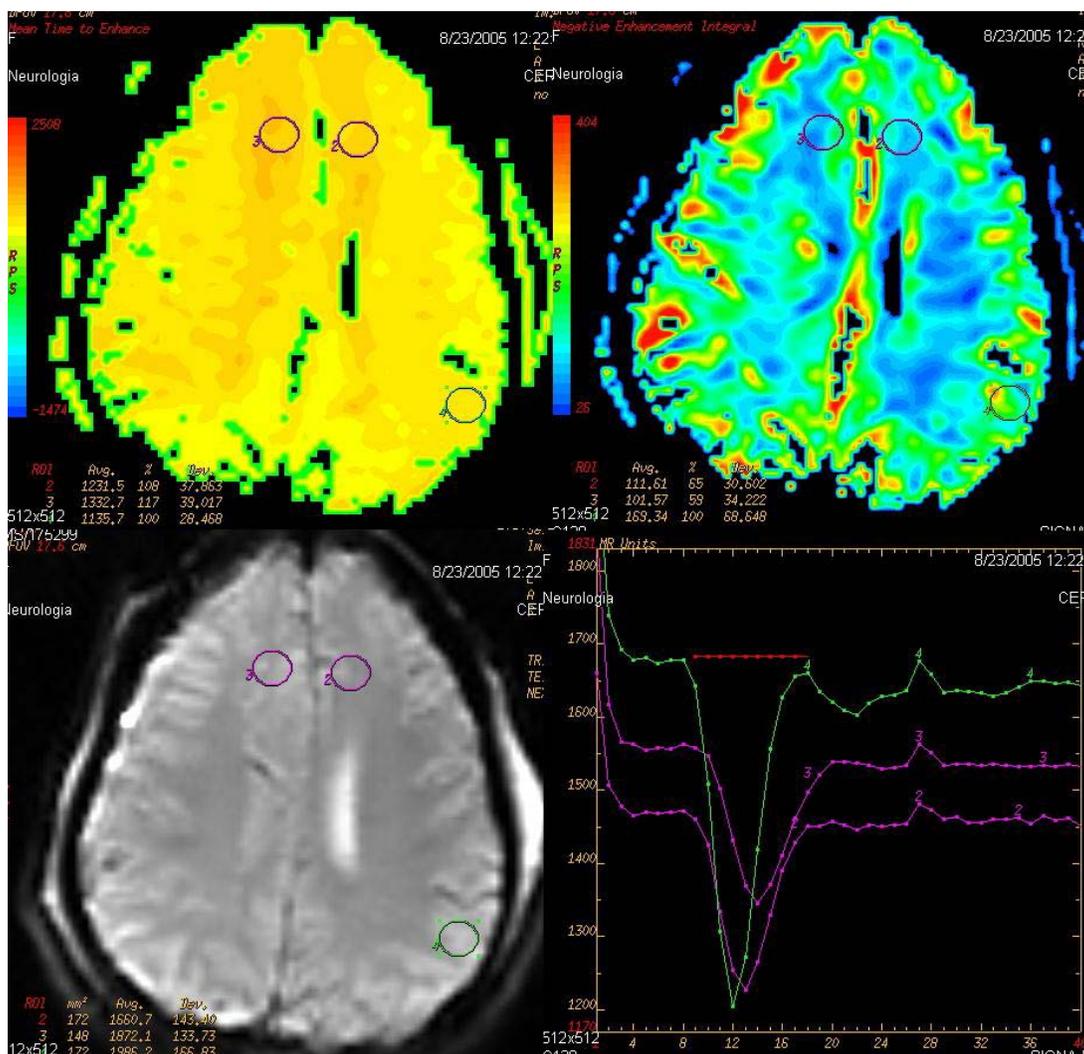


Figura 5. Mapa de MTT en la porción superior izquierda que muestra el retraso en la perfusión resultado del vasoespasmio de ambas cerebrales anteriores en un paciente con aneurisma de arteria comunicante anterior. El mapa de VSC se muestra en la parte superior derecha. En el análisis de las curvas se puede observar un retraso en el tiempo de pico y una elongación del el tiempo de tránsito promedio, lo cual

compensa el volumen sanguíneo cerebral, en un paciente con un flujo sanguíneo comprometido (caída de la curva). En la parte inferior derecha se encuentra la imagen ecoplanar de origen.

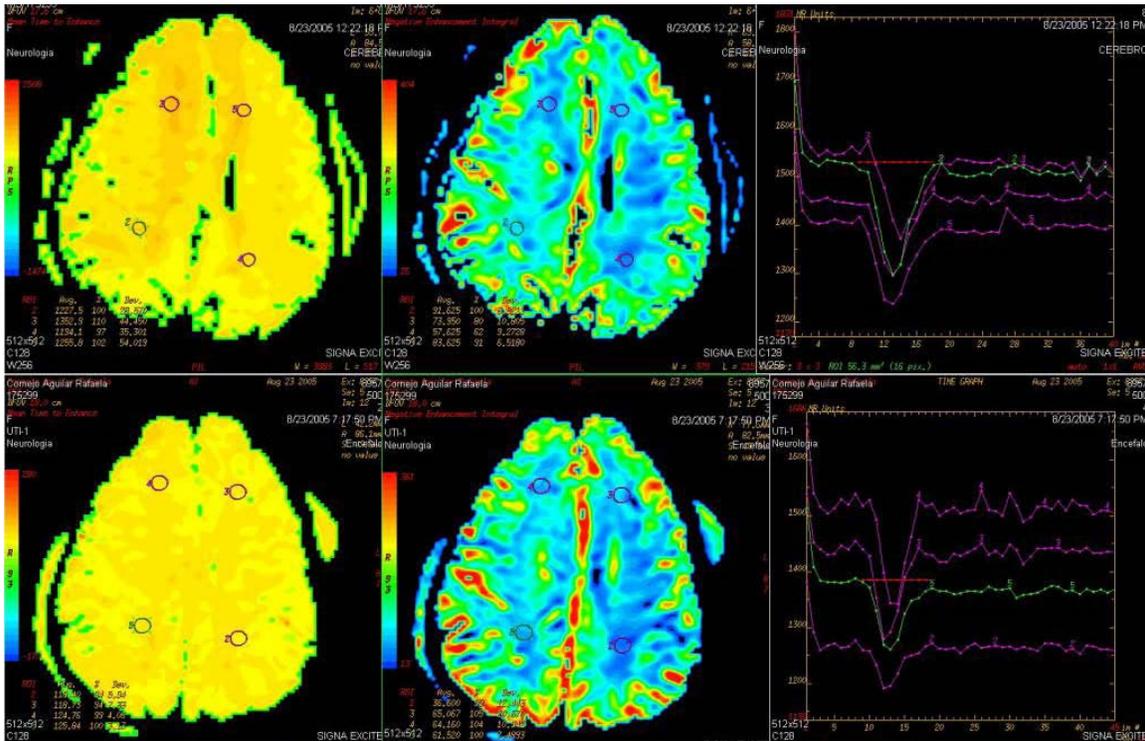


Figura 6. Se muestran los mapas de MTT (derecha), VSC (central) y las gráficas de caída de la curva antes (superior) y después (inferior) de la administración de nimodipino. Se encuentra ilustrada en verde la región de referencia.

En la figura 5 y 6 se observan mapas de MTT, VSC y las respectivas curvas perfusorias antes y después de la administración de nimodipino. En verde se encuentra la región de interés (ROI) tomada como control. Las 4 regiones de interés se encuentran en sustancia blanca y distribuidas de manera simétrica. Se observa un retraso en el tiempo de pico de contraste en las regiones con vasoespasmos, con un tiempo de tránsito medio incrementado (amplitud de la curva). La caída de la curva se observa de menor amplitud lo cual traduce una disminución del flujo sanguíneo. El área bajo la curva constituye el volumen sanguíneo cerebral. Posterior a la administración de nimodipino, se observa la mejoría del tiempo de tránsito promedio y de los volúmenes sanguíneos cerebrales. La gráfica de la caída de las curvas muestra que las áreas anteriormente con bajo flujo sanguíneo cerebral, tienen ahora una caída de la curva incluso mayor al área de referencia, lo cual traduce un mayor flujo sanguíneo cerebral, el tiempo de tránsito promedio se ha reducido sin alcanzar un valor normal. El volumen sanguíneo cerebral alcanza a superar al valor del ROI de referencia: $VSC = FSC \times MTT$. Esto implica que a pesar de un incremento muy leve del MTT, el VSC es incrementado por la mejoría en el FSC. En este paciente el ROI se seleccionó de la región posterior contralateral por tener un vasoespasmos difuso que afectaba ambas regiones frontales y prácticamente todo el hemisferio izquierdo. Esta situación fue aplicable para el resto de los pacientes.

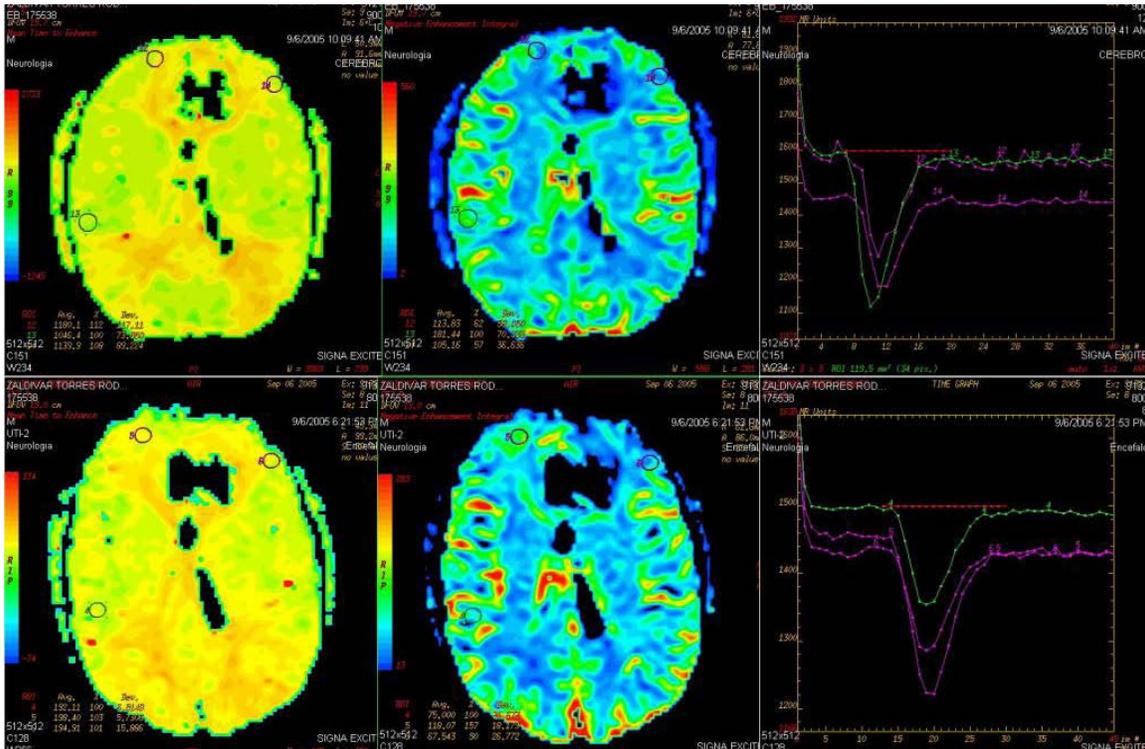


Figura 7. Se muestran mapas de MTT, VSC y las gráficas de la caída de la curva. Antes (superiores) y posterior (inferiores) a la administración de nimodipino.

La figura 7 corresponde a un paciente con aneurisma asociado con una malformación arteriovenosa que presentó vasoespasmo difuso de predominio en ambas cerebrales anteriores. En este caso las ROI se encuentran situadas en la corteza cerebral. Nuevamente observamos en las imágenes que existe debido al vasoespasmo un incremento en el MTT con un decremento en el FSC representado por una curva con mayor base y una amplitud menor. Posterior a la administración de nimodipino se encuentra prácticamente una normalización de los MTT y un incremento en la caída de la curva (FSC) lo cual se ve representado en el mapa de VSC como zonas de normo e incluso hiperperfusión.

Tabla 9. Cambios asociados a la aplicación de nimodipino			
VARIABLE	ANTES (N= 8)	DESPUES (N=8)	P*
VSC Sustancia Blanca	83.875 (18.566)	115.25 (30.40)	.016
MTT Sustancia Blanca	101.5 (9.81)	101.625 (10.83)	.983
VSC Sustancia Gris	76.875 (14.73)	102.75 (18.774)	.006
MTT Sustancia Gris	103.25 (11.75)	98.87 (9.65)	.412
Rankin	2.13	1.13	.001

*Se realizaron pruebas de t-student para muestras pareadas

Se realizaron pruebas de t-student para los datos anteriores, encontrándose que existe una relación entre el volumen sanguíneo cerebral, mas no para el tiempo de tránsito promedio como efecto de la administración de nimodipino (Gráfico 3). La modificación en el Rankin tiene también una significancia estadística.

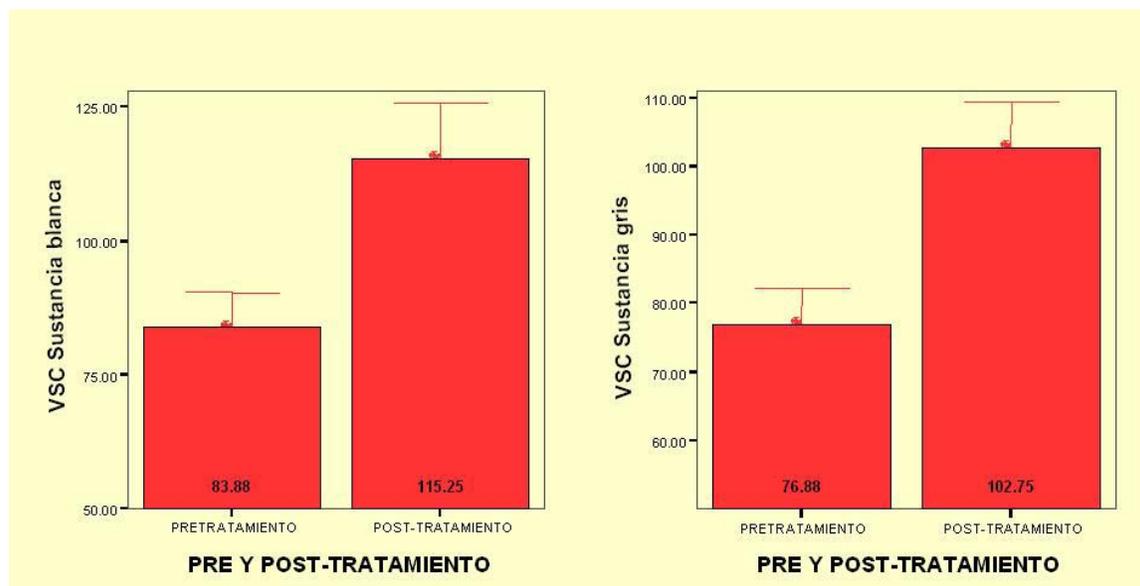


Gráfico 3. Cambios en Volumen Sanguíneo Cerebral en sustancia blanca y gris en relación a la aplicación con nimodipino. Las modificaciones tienen significancia estadística ($p = 0.016$ sustancia blanca y $p = 0.006$ para sustancia gris)

Un paciente presentó infarto desde el momento de su ingreso, uno más presentó infarto relacionado al procedimiento endovascular y otro mas presentó infarto cerebral a pesar del manejo.

8. DISCUSION

La muestra de pacientes que logramos obtener fue de 8, limitada primeramente por las dificultades técnicas relacionadas con la gravedad del padecimiento, la necesidad de contar con un neuroanestesiólogo o intensivista para el cuidado adecuado del paciente durante la realización de ambos estudios de resonancia magnética y la angioplastía, así como la incapacidad con que contamos actualmente para mantener al paciente conectado a las bombas de infusión dentro del resonador de 3 Tesla. Se incluyeron solamente pacientes del departamento de terapia endovascular debido a que la aplicación de nimodipino en los pacientes del servicio de neurocirugía dependía de la opinión del neurocirujano. Si bien el tamaño de la muestra es pequeño, no existe evidencia previa en la literatura sobre un estudio similar.

Las características a resaltar de la población estudiada, son el predominio de mujeres en la muestra (relación H:M 1:1.6) lo cual concuerda con lo descrito en la literatura (25), así como el hecho de ser una población relativamente joven (media 41.63 años) en relación a la población en la que se presenta la HSA (media 55 años) (26). Se estudiaron la prevalencia de factores de riesgo como el tabaquismo y la hipertensión arterial, encontrándose resultados similares a los reportados en la literatura (25). De manera intencionada se investigó el retraso con el que el paciente recibe el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea encontrando que es de 4.75 días en esta muestra, siendo ingresados al Instituto a los 8.125 días, la implicación es clara: el vasoespasmio cerebral secundario a HSA se desarrolla dentro de los primeros 4 a 12 días (26), por lo que al momento de su ingreso a este hospital, se encuentran dentro del tiempo de aparición de vasoespasmio. Además estos pacientes no tienen oportunidad de recibir tratamiento con nimodipino de manera profiláctica debido al mismo retraso. Un paciente presentó infarto al momento del ingreso atribuible a vasoespasmio. 5 de los pacientes tenían un Fisher de III o mayor, lo cual favorece la presentación de vasoespasmio. Los pacientes presentaron déficit neurológico relacionado a vasoespasmio, como se describe en la tabla 5. No fue posible realizar de manera adecuada la exploración neurológica posterior a la angioplastia debido a que los pacientes se mantuvieron sedados durante la realización de ambas RM y la angioplastia. Es evidente sin embargo, una mejoría clínica en todos los pacientes al momento del egreso y su seguimiento, la cual resulta estadísticamente significativa.

En la mitad de los pacientes se documentó por angiografía mejoría en el calibre de los vasos con espasmio segmentario, así como mejoría en el llenado capilar evaluado mediante el parenquimograma en 5 de ellos. El tiempo circulatorio mejoró en 7 de los 8 pacientes, el paciente que mostró empeoramiento del tiempo circulatorio, presentó hipotensión que requirió de incremento en las dosis de aminos para ser revertido, por lo que es probable que el retraso en el tiempo circulatorio estuviera asociado a hipotensión más que a un incremento en el vasoespasmio.

Los cambios que encontramos en la perfusión cerebral inicial, muestran los hallazgos descritos en la literatura: existe un retraso en el rMTT, consistente con un enlentecimiento de la circulación cerebral en relación a un decremento en el calibre del vaso aferente (7, 27, 28). Sin embargo logramos corroborar la existencia de una disminución en el rVSC, el cual no ha sido encontrado en los estudios previos. Posterior a la administración de nimodipino encontramos mejoría en los valores de rVSC, sin embargo conservando rMTT similares. Debido a que $rVSC = rFSC \times rMTT$ se deduce que la aplicación de nimodipino tiene un efecto sobre el rFSC. Incluso en 2 de los pacientes el rVSC posterior a la administración de nimodipino muestra datos de hiperperfusión.

El vasoespasmio cerebral constituye una de las principales complicaciones por HSA, Las opciones actuales de tratamiento para el vasoespasmio cerebral por HSA son la utilización de nimodipino oral, la terapia con triple H, y de manera endovascular la aplicación de papaverina y la angioplastia con balón (18-22, 26, 29, 30).

Solo existe un estudio previo en la literatura en relación al la aplicación de nimodipino intra-arterial (24), donde encontraron que el 63% de los pacientes tuvo una mejoría notable con un 73% de los pacientes con un buen pronóstico clínico a 3 meses. Sin embargo en este estudio solamente se evaluó el calibre de los vasos arteriales. No se comentan modificaciones en el parenquimograma o el tiempo circulatorio. En nuestra población estudiada solamente un paciente no mejoró el tiempo circulatorio y 3 tuvieron pobre mejoría en el parenquimograma. No registramos eventos adversos por la aplicación de nimodipino intra-arterial. Si bien presentan hipotensión posterior por el efecto vasodilatador de la nimodipino, la mayor parte de las veces estos episodios son autolimitados. La mayoría de los pacientes requirieron manejo con amins, en 3 pacientes fue necesario el incremento en la dosis de las mismas y solamente en 1 paciente la recuperación se dio hasta 40 minutos después de terminar el procedimiento. Otra diferencia en relación a ese estudio, es la mayor cantidad de angioplastias que se realizan por paciente (hasta 8 en nuestro estudio vs. hasta 3 en el estudio francés), así como la dosis administrada de nimodipino: hasta 3 mg en el estudio francés, en relación a los 1200 mcg que administramos (24).

Logramos documentar mejoría en la perfusión cerebral en los pacientes mediante estudio de perfusión por RM, por lo que se debe considerar esta modalidad terapéutica para el tratamiento del vasoespasmio sintomático, debido a su buena tolerancia por los pacientes, la posibilidad de documentar en el momento la mejoría angiográfica del calibre de los vasos y la evidente mejoría clínica que muestran los pacientes.

Las principales dificultades que encontramos para la realización del presente estudio fueron desde el punto de vista técnico y no médico: la necesidad de disponer de bombas de infusión que puedan permanecer en la sala de RM, la posibilidad de realizar estudios de RM en un horario mas amplio, la necesidad de un neuroanestesiólogo o intensivista durante ambos estudios y el procedimiento de angioplastía.

9. CONCLUSIONES

El vasoespasma cerebral se relaciona con un incremento en el tiempo circulatorio en la angiografía, así como una disminución del flujo sanguíneo cerebral relativo con un incremento compensatorio del tiempo de tránsito promedio relativo. La aplicación de nimodipino intra-arterial correlaciona con una mejoría en el tiempo circulatorio en la angiografía, así como una mejoría estadísticamente significativa en el flujo sanguíneo cerebral relativo, sin modificación significativa del tiempo de tránsito promedio relativo. Existe una mejoría clínica estadísticamente significativa, al momento del egreso, así como al seguimiento a los 3 meses.

La aplicación de nimodipino intraarterial puede cursar con hipotensión que se autolimita en la mayor parte de los pacientes o es susceptible de ser corregida por incremento de la dosis de aminas vasopresoras.

Se requiere continuar con el presente estudio para incrementar el tamaño de la muestra y es deseable contar con un estudio complementario que permita comparar la respuesta a diferentes dosis de nimodipino.

10. BIBLIOGRAFIA

1. MacDonald RL, Rosengart A, Huo D, Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;99:644-52.
2. Dietrich H, Dacey R. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000;56:517-30
3. Findlay J, MacDonald R, Weir B. Current concepts of pathophysiology and management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1991;3:336-61
4. Takenaka K, Yamada H, Sakai N, Ando T, Nakashima T, Nishimura Y. Induction of cytosolic free calcium elevation in rat vascular smooth-muscle cells by cerebrospinal fluid from patients after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1991;75:452-7
5. Alabadi J, Torregrosa G, Miranda F, Salom J, Centeno J, Alborch E. Impairment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: a pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage?. *Neurosurgery* 1997;41:245-52
6. Cardentey-Pereda A, Perez Falero R. Hemorragia subaracnoidea. *Rev Neurol* 2002;34:954-66
7. Rodorf G, Koroshetz W, Copen W, Gonzalez G, Yamada K, Schaefer P, et al. Diffusion- and Perfusion-Weighted Imaging in Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1999;30:599-605
8. Salid R, Huber P, Nomes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg.* 1984;60:37-41
9. Wechsler L, Ropper A, Kistler J. Transcranial Doppler in cerebrovascular disease. *Stroke.* 1985;17:905-12
10. Seiler R, Grolimund =P, Aaslid R, Huber P, Nomes H. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial Doppler ultrasound correlated with clinical grade and CT visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1986;64:594-600
11. Harders A, Gilsbache J. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured buy transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1987;66:718-28
12. SloanM, Haley E, Kasell N, Henry M, Stewart S, Beskin R, Sevilla E, Torner J. Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in te diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1989;39:1514-18
13. Minhas P, Menon D, Smielewski P, Czosnyka M, Kirkpatrick P, Clark J, Pickard J. Positron Emission Tomographic Cerebral Perfusion Disturbances and Transcranial Doppler Findings among Patients wit Neurological Deterioration after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery* 2003;52:1017-24
14. Sloan M, Alexandrov A, Tegeler C, Spencer M, Caplan L, Feldmann E, et al. Assessment: Transcranial Doppler ultrasonography. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2004;62:1468-81

15. Fukui M, Jhonson D, Yonas H, Secar L, Latchaw R, Pentheny S. Xe/CT cerebral blood flow evaluation of delayed symptomatic cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *AJNR* 1992;13:265-70
16. Knuckey N, Fox R, Surveyor I, Strokes B. Early CBF and computerized tomography in predicting ischemia after cerebral aneurysm rupture. *J Neurosurg* 1985;62:850-5
17. Tomandl B, Klotz E, Handschu R, Stemper B, Reinhardt F, et al. Comprehensive Imaging of Ischemic Stroke with Multisection CT. *Radiographics* 2003;23:565-92
18. Song J K, Elliott J P, Eskridge J M. Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. *Neuroimaging Clinics of North America* 1997;7:819-35
19. Rosenwasser R, Armonda R, Thomas J, Benitez R, Gannon P, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999;44:975-80
20. Yamamoto Y, Smith R, Bernanke D. Mechanism of action of balloon angioplasty in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1992; 30:1-5
21. Morris P. *Interventional and endovascular therapy of the nervous system*. Springer, 2002.
22. Feigin V, Rinkel G, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50:876-83
23. Rodorf G, Koroshetz W, Copen W, Gonzalez G, Yamada K, Schaefer P, et al. Diffusion-and Perfusion-Weighted Imaging in Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1999;30:599-605.
24. Biondi A, Ricciardi G, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, Van Effenterre R. Intra-Arterial Nimodipine for the Treatment of Symptomatic Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary Result. *AJNR* 2004;25:1067-76
25. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:2315-28
26. Suárez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* 2006;354:387-96
27. Nabavi DG, LeBlanc LM, Baxter B, Lee DH, et al. Monitoring cerebral perfusion after subarachnoid hemorrhage using CT. *Neuroradiology* 2001;43:7-16
28. Wintermark M, Ko NU, Smith WD, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR* 2006;27:26-34
29. Ellegala DB, Day AL. Ruptured cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:121-4
30. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 2005;CD000277.

11. ANEXOS

"Utilidad de la angioplastia química con nimodipino en pacientes con vasoespasma cerebral, cuantificado por estudios de perfusión cerebral".

Distinguido Sr....

Nos gustaría invitarle a tomar parte en este estudio de investigación que será realizado por los Dres.....de este Hospital. Si usted desea tener más información acerca del mismo, le rogamos que siga leyendo la información que se le ofrece a continuación así como realice todas aquellas preguntas que considere necesarias sobre este estudio.

El trabajo de investigación consiste en ver la respuesta del Nimodipino intraarterial en pacientes que tienen vaso espasmo.

Para el diagnóstico de la enfermedad de usted o su paciente normalmente y necesariamente se requiere realizar diferentes estudios de imagen, los cuales son resonancia magnética, tomografía computada y angiografía con sustracción digital. Con ellos se identifica cual es la causa y las complicaciones de la enfermedad que le aqueja a usted o su paciente. Entre ellas se encuentra el vasoespasma, esta está producida porque se cierra parcialmente las arterias del cerebro generalmente condicionado por la presencia de sangre libre que rodea estos vasos y los irrita esto puede llegar a producir infartos o muerte del tejido cerebral si no se trata en forma adecuada el nimodipino ha probado ayudar en la reapertura de estos vasos y se usa normalmente para el tratamiento de esta complicación de la enfermedad de su paciente, sin embargo no se ha hecho un estudio administrado en las arterias en el cual se pueda demostrar en forma analítica la utilidad de este medicamento. (No) se ha encontrado reacciones adversas diferentes al tratamiento intravenoso u oral que pongan en riesgo diferente al ya conocido.

Los resultados de esta investigación permitirán definir el tratamiento adecuado a pacientes que presenten la misma enfermedad de usted o su familiar.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello altere su relación con el médico de su paciente ni represente ningún perjuicio para usted.

En todo momento se garantizará su anonimato y la confidencialidad de sus datos, utilizando un número de registro y en ningún caso sus nombres y apellidos.

Del mismo modo y de acuerdo a normativas internacionales solicitamos su autorización para que, los datos obtenidos de este estudio en caso de resultar interesantes, puedan ser publicados en revistas de divulgación científica

Le rogamos que si tiene alguna duda la consulte en cuanto a los términos utilizados o sobre el tratamiento ofrecido consulte con el médico que lo atiende.

Gracias por su atención.

El comité investigador.

Hoja de autorización de procedimiento

“Utilidad de la angioplastia química con nimodipino en pacientes con vasoespasma cerebral, cuantificado por estudios de perfusión cerebral”.

Yo,.....
.....(nombre y apellidos,
documento de identidad),

He leído la hoja de información que se me ha entregado
He podido realizar todas las preguntas que me he planteado
He recibido suficiente información sobre el estudio que se me propone
He comprendido que puedo retirarme del estudio bajo mi voluntad, sin que me repercuta en mi relación con este instituto en forma mediata o inmediata.

Y presto mi conformidad a participar en este estudio que me ha propuesto el Dr. Claudio Alberto García Perales
En....., a....., de....., del 200..

Nombre y firma del paciente (o su representante legal)

Nombre _____
Firma _____ Fecha _____

Nombre y firma del investigador (o médico que haya explicado el consentimiento)

Nombre _____
Firma _____ Fecha _____

Nombre y firma del primer testigo

Nombre _____
Firma _____ Fecha _____

Relación o parentesco con el paciente

Nombre y firma del segundo testigo

Nombre _____
Firma _____ Fecha _____

Relación o parentesco con el paciente

HOJA DE LLENADO. PROTOCOLO

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE _____
GENERO: MASCULINO FEMENINO
FECHA DE NACIMIENTO: ____ / ____ / ____
EDAD: _____
LUGAR DE RESIDENCIA: _____
TELEFONO: (____) _____
LATERALIDAD: DIESTRO ZURDO

ANTECEDENTES

HSA EN FAMILIARES: SI NO
HIPERTENSIÓN ARTERIAL: SI NO
TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO: SI NO CUAL: _____
TABAQUISMO (INDICE TABAQUICO): _____
DIABETES MELLITUS: SI NO

PADECIMIENTO ACTUAL:

HEMORRAGIA CENTINELA: SI NO
HEMORRAGIA: VALSALVA SI NO
PERDIDA DEL ALERTA SI NO

FECHA DE HSA: _____
FECHA DE DX CLINICO DE HSA: _____
DIAS ENTRE HEMORRAGIA Y ATENCIÓN: _____
FECHA DE INGRESO AL INNN: _____
TA DE INGRESO: _____
GLUCEMIA AL INGRESO: _____
DIAS DE INICIO DE TRATAMIENTO CON NIMODIPINO: _____
EF: HEMORRAGIA SUBHIALIODEA SI NO
CEFALEA NO LEVE MODERADA INTENSA
N CRANEALES: _____
EDO DE ALERTA: DESPIERTO CONFUSO SOMNOLIENTO
ESTUPOR COMA
CRISIS CONVULSIVAS: SI NO
TAC: Fisher: I II III IV
HIDROCEFALIA SI NO
INFARTO AL INGRESO: SI NO INFARTO ANTIGUO
HUNT Y HESS I II III IV V

FECHA DE ANGIOGRAFIA INICIAL: _____

NUMERO Y LOCALIZACION ANEURISMAS _____
 ANEURISMA QUE SANGRO: _____
 VASOESPASMO SI NO NO. DE VASOS: _____
 VASOESPASMO SINTOMATICO SI NO

ANGIOPLASTIA 1 FECHA:	HORA	HR							
FC									
TA									
DOSIS NIMODIPINO									
VASO TRATADO									
AMINAS: DOPA/NOREPI									

ANGIOPLASTIA 2 FECHA	HR									
FC										
TA										
DOSIS NIMODIPINO										
VASO TRATADO										
AMINAS: DOPA/NOREPI										

FECHA	CONTROL INICIAL	CONTROL FINAL
CAROTIDA INTERNA DER		
M1 DER		
M2 DER		
PARENQUIMO ACMD		
A1 DER		
A2 DER		
PARENQIMO ACAD		
TIEMPO CIRCULATORIO		
CAROTIDA INTERNA IZQ		
M1 IZQ		
M2 IZQ		
PARENQUIMO ACMI		
A1 IZQ		
A2 IZQ		
PARENQUIMO ACAI		
TIEMPO CIRCULATORIO		

FECHA: _____ No. ESTUDIO: _____ No. ESTUDIO: _____	PRE TRATAMIENTO T. arribo / T. pico / TTP / VSC / FSC	POST TRATAMIENTO T. arribo / T. pico / TTP / VSC / FSC
Alteraciones en difusión		
ROI ACAI		
ROI ACAD		
ROI ACMI		
ROI ACMD		
ROI ACPI		
ROI ACPD		
OTROS		
OTROS		

DOPPLER

	VS inicial	VM inicial	VD inicial	VS final	VM final	VD final
ACI der						
ACI izq						
ACM der						
ACM izq						
ACA der						
ACA izq						
ACP der						
ACP izq						
Basilar						
Vertebral der						
Vertebral izq						

ESTADO CLINICO PREVIO A LA ANGIOPLASTIA:

ESTADO CLINICO INMEDIATO A LA ANGIOPLASTIA:

ESTADO CLINICO AL EGRESO:

TRATAMIENTO DEL ANEURISMA: CIRUGIA ENDOVASCULAR

NUMERO DE ANGIOPLASTIAS: 1 2 3 4 5 6 7

COLOCACIÓN DE SDVP: SI NO FECHA: _____ DIAS SANG: _____

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA: _____

DEFUNCIÓN: SI NO

SEGUIMIENTO A 3 MESES: SI NO
CLINICO:

IMAGEN DE CONTROL.
INFARTO SI NO

RANKIN AL EGRESO I II III IV V

RANKIN AL SEGUIMIENTO I II III IV V

DÉFICIT NEUROLÓGICO EN EL SEGUIMIENTO

NOTAS:
