



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

**DOSIS RESPUESTA DE NIMODIPINO INTRA-ARTERIAL VS DOSIS
CONVENCIONAL EN EL TRATAMIENTO DE VASOESPASMO CEREBRAL
SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE
ANEURISMA CEREBRAL**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN
TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

PRESENTA

DR. JUAN CARLOS ROSERO ROSERO

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS



Ciudad de México, Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR
NEUROLOGICA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR
NEUROLOGICA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

Ciudad de México, a los 26 días del mes de julio del 2017.

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: **DOSIS RESPUESTA DE NIMODIPINO INTRA-ARTERIAL VS DOSIS CONVENCIONAL EN EL TRATAMIENTO DE VASOESPASMO CEREBRAL SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE ANEURISMA CEREBRAL**. Es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE


Juan Carlos Rosero Rosero

NOMBRE Y FIRMA

TUTOR DE TESIS


Marco Antonio Zenteno

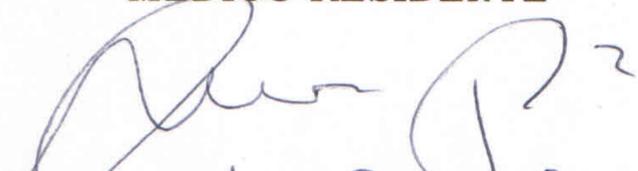
NOMBRE Y FIRMA

Ciudad de México, a los 26 días del mes de julio del 2017.

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: **DOSIS RESPUESTA DE NIMODIPINO INTRA-ARTERIAL VS DOSIS CONVENCIONAL EN EL TRATAMIENTO DE VASOESPASMO CEREBRAL SECUNDARIO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE ANEURISMA CEREBRAL**. Es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE


Juan Carlos Rosero Rosero

NOMBRE Y FIRMA

TUTOR DE TESIS


Marco Antonio Zenteno

NOMBRE Y FIRMA

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Primero agradezco a Dios y a la virgen de Guadalupe por tenerme en tan alta subespecialidad, de tan distinguido instituto mexicano, y por darme la oportunidad de estar ser parte del equipo de terapia endovascular, y porque siempre me ha guiado y protegido para continuar adelante a pesar de cualquier adversidad.

Agradezco a mis padres, Gerardo Antonio Rosero Pepinosa y Leticia Isabel Rosero Camargo, por el apoyo y las energías que me han brindado siempre y por la excelente formación que de ellos recibí.

Con especial agradecimiento a todos mis maestros, doctoras Yolanda Aburto Murrieta y Liliana Escobar que han compartido su tiempo, paciencia, dedicación; y especialmente al doctor Jorge Luis Balderrama Bañares, que cada día nos guía, nos apoya y nos enseña el arte de la terapia endovascular, nos alienta a seguir adelante en esta residencia y nos da la oportunidad de crecer como personas y profesionales.

A mi jefe de departamento doctor Marco Antonio Zenteno Castellanos; persona y profesional admirable, perseverante, pionero en esta especialidad, quien me mostro las bases y seguridad de profesión, es una mezcla de lo mejor de todo, es un verdadero maestro en la plenitud de la palabra, me ha cambiado mi forma de pensar y de ver el mundo como nunca pensé. Después de y gracia a él soy un a persona mejor.

Un agradecimiento sincero a mis compañeros: Carlos Fernando Lozano, Martin Ramírez, Roberto Acosta, Mauricio Patiño y Alfredo Montenegro, porque además de compartir momento a momento estos 24 meses de mi vida, de ayudarme, escucharme y ser mis amigos; me han hecho querer ser un mejor profesional, me han enseñado la excelencia y han vuelto a despertar en mi el ansia de superación.

Y por último, un agradecimiento muy especial a mi esposa Katherine por ser parte activa de todo este proceso, porque decidió venir a México, porque siempre esta conmigo, me acompaña, me aconseja, me ayuda, me da fortaleza y porque fue, es y será mi impulso para continuar adelante en la vida y para querer ser mejor persona y profesional cada día.

A todo quien lea esta mi tesis de grado, espero haber cumplido sus expectativas.

Atte. Juan Carlos Rosero Rosero. Gracias.

Tabla de contenido

1. GLOSARIO	6
RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA	8
ANTECEDENTES	10
Fisiopatología	11
Epidemiología	13
Diagnóstico del Vasoespasma cerebral.....	14
Tratamiento.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	24
JUSTIFICACIÓN	25
METODOLOGÍA	26
Diseño	26
Población y muestra	26
Criterios de selección del estudio	26
Variables.....	29
CONSIDERACIONES	34
CONSIDERACIONES FINANCIERAS	34
RESULTADOS	35
CONCLUSIONES	45
DISCUSIÓN	47
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS	50
ANEXOS	54

1. GLOSARIO

A1: Segmento uno de la Arteria Cerebral Anterior (Pre-comunicante, Horizontal), Clasificación de Bouthillier

A2: Segmento dos de la Arteria Cerebral Anterior (Post-comunicante, Vertical), clasificación de Bouthillier

ACA ACI ACM Arteria Cerebral Anterior Arteria Carótida Interna Arteria Cerebral Media

ACP: Arteria Cerebral Posterior

AP: Posición Antero Posterior

AX: Angiografía Cerebral

C1: Segmento uno de la Arteria Cerebral Media (Cervical), Clasificación de Bouthillier

C2: Segmento dos de la Arteria Cerebral Media (Petroso), Clasificación de Bouthillier

C3: Segmento tres de la Arteria Cerebral Media (Lacerum), Clasificación de Bouthillier

C4: Segmento cuatro de la Arteria Cerebral Media (Cavernoso), Clasificación de Bouthillier

C5: Segmento cinco de la Arteria Cerebral Media (Clinoideo), Clasificación de Bouthillier

C6: Segmento seis de la Arteria Cerebral Media (Oftálmico), Clasificación de Bouthillier

C7: Segmento siete de la Arteria Cerebral Media (Comunicante), Clasificación de Bouthillier

CLASIFICACION BOUTHILLIER: Clasificación anatómica de la Circulación Cerebral, descrita por A. Bouthillier en 1996

Cm: centímetros

EA: Eventos Adversos.

EAD Evento Adverso del Dispositivo

EAS Eventos Adverso Serio

ECG Electrocardiograma

EMT Estimulación Magnética Transcraneal

USA Estados Unidos de América

FCS Flujo Cerebral Sanguíneo

Fr French

H&H Escala de Hunt & Hess

HSA Hemorragia subaracnoidea

INNN Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

RM Resonancia Magnética

L Posición Lateral

M1 Segmento uno de la Arteria Cerebral Media,(Pre-comunicante, Horizontal)
Clasificación de Bouthillier

M2 Segmento dos de la Arteria Cerebral Media (Post-comunicante, Insular),
Clasificación de Bouthillier

M3 Segmento tres de la Arteria Cerebral Media (Opercular), Clasificación de Bouthillier

NIHSS Escala de evaluación de infarto cerebral del Instituto nacional de Salud de los
estados Unidos (NIHSS)

TAC Tomografía Axial Computarizada

TCE Trauma Craneoencefálico.

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

- **ANTECEDENTES:** Vasoespasmo cerebral es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad secundario a hemorragia subaracnoidea de causa aneurismática. Una variedad de terapias han sido utilizadas para prevenir vasoespasmo cerebral. A pesar del número creciente de avances tecnológicos y clínicos relacionados con el tratamiento de aneurismas cerebrales y del vasoespasmo cerebral, continua existiendo altas tasas de mortalidad y morbilidad secundaria a vasoespasmo cerebral. **OBJECTIVO:** Nosotros revisamos en este estudio la respuesta angiográfica y clínica de dos métodos de angioplastia con nimodipino intraarterial (IA), uno con dosis convencionales o altas (definidas como mayores de 800mcg), y otro con dosis respuesta (dosis menores de 600mcg). Además se comparó la frecuencia de complicaciones, en especial, edema vasogénico y necesidad de craneotomía descompresiva, y el resultado clínico final con Rankin modificado al momento de su egreso. **METODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, comparando por un lado los pacientes tratados con angioplastia química con nimodipino con dosis convencionales, 800mcg o mayores y por otro lado los pacientes asignados a angioplastia con dosis respuesta de nimodipino (máximo 600mcg). La población fueron todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea espontánea, secundaria a ruptura de aneurisma cerebral y que se tenían diagnóstico de vasoespasmo cerebral, tanto clínico, y/o por ecografía doppler transcraneal, o angio-tomografía cerebral y angiografía, y que fueron llevados a angioplastia química entre el 01 de enero del 2016 y el 10 de junio del 2017. Los indicadores principales fueron: grado de mejoría angiográfica, dosis total de nimodipino IA al final del procedimiento, evidencia radiológica de edema cerebral vasogénico, requerimiento de craneotomía descompresiva, porcentaje de pacientes que terminaron en angioplastia mecánica, Rankin modificado al egreso. Se utilizó para la recolección y análisis estadístico de datos el programa IBM SPSS Statistics 24.0.

RESULTADOS: No se presentó diferencias en variables independientes como sexo, edad, grado de Fisher y escala de Hunt and hess, tratamiento del aneurisma, localización del aneurisma, y tipo, localización y grado del vasoespasmo entre el grupo de baja dosis y dosis convencional. No hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al grado de mejoría angiográfica, mRankin o porcentaje de craneotomía descompresiva cuando se comparó dosis respuesta de nimodipino con dosis convencionales. Se presentó mayor riesgo de edema vasogénico en los pacientes con dosis altas o convencionales 3(100%), ningún caso en protocolo dosis respuesta P: 0,03.

CONCLUSIONES: Dosis menores de nimodipino producen el mismo grado de mejoría angiográfica del vasoespasmo cerebral, cuando se utiliza el protocolo de dosis respuesta, y producen menos riesgo de edema vasogénico, comparado con dosis altas de nimodipino.

ANTECEDENTES

Definición

Vasoespasma cerebral es un estrechamiento focal o difuso de las arterias cerebrales de forma temporal debido a espasmo del músculo liso de las paredes arteriales, detectado por angiografía, angiotomografía, angiioresonancia, o de forma directa en cirugía.

Historia

La primera descripción de vasoespasma fue realizada por el médico inglés Sir William Gull, en 1859, publica un reporte de caso de una mujer de 30 años con HSA por ruptura de aneurisma de ACM, quien después de mejoría en su conciencia, presentó deterioro neurológico tardío en el día 5 y fallece en el día 6. En la necropsia se comprueba infarto cerebral y se descarta resangrado.

En 1942 Echlin comprueba vasoespasma en arterias cerebrales al recibir estímulo eléctrico o mecánico en animales.

En 1951 Ecker y Riemenschneider logran demostrar vasoespasma cerebral en arterias cerebrales post HSA, y también demostraron que el proceso era auto limitado luego del día 21.

En 1959 Fletcher nota que el vasoespasma aparece también en pacientes post cirugía abierta de clipaje de aneurisma cerebral, y en 1960 Pool nota que la aplicación de papaverina al 3% directamente sobre la arteria afectada, mejora el vasoespasma producido en cirugía.

En 1978 Weir estudian 627 angiografías, y encuentran inicio de vasoespasma al día 3, pico máximo al día 6 a 8 y inicio de desaparición en el día 12. Además asocian el grado de vasoespasma con el pronóstico del paciente, encontrando una mortalidad del 41% en pacientes con vasoespasma severo.

Después del advenimiento de la tomografía computarizada en 1973, Katada y Takemae publican en 1978 la relación del sitio de la hemorragia visible en TC con la localización y grado de vasoespasma, que también se correlacionaba con la desaparición de la sangre entre el día 5 y 22.

En 1980 Fisher estudia 47 casos de HSA y encuentra que solo 1 de 18 pacientes sin sangre en la TC presentaron vasoespasma cerebral, al contrario del 96% de ocurrencia

de vasoespasmo severo de los pacientes que tenían un coagulo grueso en las cisternas basales. Concluye que el principal factor de riesgo para desarrollo de vasoespasmo es el grosor de la sangre localizada en el espacio subaracnoideo y aparece la escala de graduación tomográfica de Fisher.

En 1976 Hunt y Kosnic publican sus resultados de mejorar el flujo sanguíneo cerebral aumentando la presión arterial y el uso de expansores de volumen en pacientes con vasoespasmo cerebral.

En 1979 Zervas utilizan reserpina y kanamicina para mejorar el vasoespasmo cerebral, en 1982 Kasell logra mejorar el estado neurológico de 47 de 58 pacientes con el uso de hipertensión e Hipervolemia.

En 1984 Zubkov es el primero en usar la angioplastia mecánica con balón para el tratamiento del vasoespasmo. Y en 1989 Pickard publica el Britttish Nimodipine Trial, estudio doble ciego, de nivel de evidencia A, clase 1, el cual utiliza nimodipino oral para prevención de vasoespasmo cerebral.

Desde 1990 hasta la fecha se ha continuado el estudio de vasoespasmo cerebral en cuanto a un mayor entendimiento de la fisiopatología y el desarrollo de técnicas endovasculares mas seguras y eficaces en el tratamiento de esta patología.(1)

Fisiopatología

El estrechamiento de la luz del vaso puede causar aumento de la resistencia vascular y con ello disminución del FSC a niveles críticos que pueden causar isquemia y lesión cerebral.

Existen algunas teorías aceptadas que tratan de explicar el origen del vasoespasmo tras una hemorragia subaracnoidea aneurismática. A continuación, se citan algunas.

- Contracción arterial prolongada. El vasoespasmo es resultado de una contracción prolongada del músculo liso, vascular, arterial, causado por la presencia de oxihemoglobina en el espacio subaracnoideo, lo cual tendría efectos directos sobre la vasculatura y facilitaría la formación de radicales libres vasoconstrictores a partir de ella.

- Neuropéptidos vasoactivos. Se ha sugerido que la constricción arterial puede ser inducida por mecanismos de denervación e hipersensibilidad. Se ha descrito en pacientes con HSA una disminución de catecolaminas y de otras sustancias como neuropépticos vasoactivos, en las terminales nerviosas perivasculares, con hipersensibilidad a estas.
- Cambios estructurales en la pared arterial. La contracción prolongada de la musculatura lisa de las arterias origina cambios morfológicos secundarios que típicamente consisten en hiperplasia de la íntima o fibrosis subendotelial, con arrugas en la membrana elástica interna y proliferación del tejido conectivo arterial. En la luz, los glóbulos blancos y plaquetas se agregan y colaboran con el engrosamiento de la pared vascular. Los cambios estructurales resultantes de la hiperplasia arterial, agregación plaquetaria y edema llevan a incrementar la resistencia cerebrovascular y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral.
- Respuesta inflamatoria. Se describen mecanismos inflamatorios, ya sean neurogénicos o asociados a la clásica cascada de inflamación, como iniciadores del proceso patológico.

Factores hematológicos que envuelven la formación de radical libre superóxido llevan a una inactivación inicial del óxido nítrico, el vasodilatador por excelencia. Además se produce un incremento de protein kinasa C con la subsecuente liberación de los depósitos de calcio intracelular. En adición se altera el balance de la prostaglandina circulante vasodilatadora y se favorece la acción de la prostaglandina E2 vasoconstrictora. El hierro de la hemoglobina tiene más afinidad por el óxido nítrico que por el oxígeno y produce disminución del mismo, igual que los scavenger de NO los cuales son producidos por la pared arterial.

Los niveles bajos de óxido nítrico resultan en disminución del GMP cíclico, el cual aumenta los efectos vasoconstrictores de la endotelina 1.

Otras macromoléculas que juegan un rol importante son la serotonina, productos de degradación de la fibrina, trombina, hierro libre, potasio, catecolaminas, vasopresina, y angiotensina.

Las acción de las kinasas prolonga la vasoconstricción por inhibición de la defosforilación de la cadena ligera de la miosina, lo que produce una contracción tónica del musculo liso

Mas tarde la hiperplasia intimal y la fibrosis subendotelial aumentan y prolongan la estenosis del vaso, exacerbado por agregación plaquetaria y leucocitaria, los últimos pueden infiltrar la pared del vaso.

La activación de estos leucocitos produce una alteración de la barrera hematoencefálica lo cual lleva a disfunción de la microcirculación y edema cerebral.(2)(3)(4)(5).

Epidemiología

Aproximadamente un 20% de todos los ictus se deben a hemorragia intracraneal espontánea, de los cuales cerca de tres cuartos están causados por hemorragia intracerebral y un cuarto por hemorragia subaracnoidea (HSA), correspondiendo al 6-8% del total de ECV. Tiene una incidencia en Estados Unidos que varia de 21,000 a 33,000 pacientes por año, y la prevalencia mundial de 6 a 16 por 100.000 habitantes. Las mujeres están afectadas más que los hombres, y la frecuencia es dos veces más alta en los afroamericanos que en los blancos. Cerca del 10% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tienen un familiar de primer grado que también ha presentado hemorragia subaracnoidea, incluso en ausencia de una predisposición genética identificable.

En el 80% de los casos, la hemorragia subaracnoidea está causada por la ruptura de un aneurisma intracraneal sacular o en baya. En cerca de la mitad de las hemorragias subaracnoideas en las que no se identifica un aneurisma, la sangre tiene una distribución perimesencefálica focal, alrededor del mesencéfalo o anterior a la protuberancia. En estos casos, la fuente de la hemorragia probablemente sea venosa. Otras causas son malformaciones arteriovenosas; aneurismas micóticos, vasculitis, tumores, y trastornos graves de la coagulación, como hemofilia, trombocitopenia marcada y coagulación intravascular diseminada.

La frecuencia de ruptura en aneurismas cerebrales previamente intactos es cerca de un 1% por año globalmente, pero varía entre el 0,34% por año para los aneurismas menores de 5 mm hasta cerca del 3% por año para los aneurismas de 10 a 24 mm y cerca del 20% por año para los de 25 mm o más.

Aproximadamente el 15% de los pacientes que sufren una hemorragia subaracnoidea tienen dos o más aneurismas, y el 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tratada en centros grandes no sobreviven al alta.

El vasoespasma cerebral ocurre en el 67% de los pacientes con HSA, es sintomático en el 30-40% según las diferentes series y reportes, y resulta en infarto en el 10 al 45% de los pacientes. El vasoespasma cerebral que presentado posterior a la HSA por ruptura aneurismática resulta en una discapacidad en el 25 al 50% de los sobrevivientes y muerte en 10 al 23% de los pacientes con HSA. Por lo tanto, representa el factor importante a modificar para mejorar el resultado en este grupo de paciente.

El vasoespasma cerebral es una condición reversible al ser tratado oportunamente y esta relacionada con la reducción del calibre de la luz de una arteria cerebral, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo a las áreas perfundidas por el vaso comprometido. Se relaciona directamente con la HSA. Dicha reducción o estrechamiento segmentario o difuso del calibre arterial surge como consecuencia del efecto que tienen sobre la pared del vaso los productos de degradación de la hemoglobina en el curso de un sangrado subaracnoidea, desequilibrio entre las sustancias antagónicas de la regulación cerebral como el óxido nítrico y sustancias liberadas por el endotelio vascular. (6)(5)(7)(8)(9)(3).

Diagnóstico del Vasoespasma cerebral

El diagnóstico de vasoespasma después de HSA es clínico en la mayoría de los casos y está dado por la aparición de un nuevo déficit neurológico en un paciente con HSA. La alteración neurológica está dada por la aparición de un nuevo deterioro de la conciencia, afasia o déficit motor, pero se remarca que hasta un 30% de los pacientes con vasoespasma cursan asintomáticos.

Estos hallazgos pueden ser fácilmente identificados en pacientes conscientes con buen estado clínico después del sangrado, pero es más difícil en aquellos con compromiso establecido de la conciencia. El apoyo en los estudios neuroradiológicos son de gran utilidad para definir el riesgo de vasoespasma, caracterizar la localización del aneurisma, organizar el plan de intervención quirúrgico y monitorizar al paciente, con el propósito de descartar el desarrollo de vasoespasma o de diagnosticarlo de forma temprana, todo con el objetivo de optimizar la terapia de intervención.

En el diagnóstico se utilizan diferentes escalas clínicas para homogenizar la presentación clínica de la enfermedad (P. ejemplo la Escala de Coma de Glasgow o la escala National Institutes of Health Stroke Scale NIHSS) entre otras. Adicionalmente y de forma obligatoria en nuestro tiempo, se utilizan estudios imagenológicos no invasivos como Doppler Transcraneal, el cual da una sospecha diagnóstica debido a que mide las velocidades de las arterias del polígono de Willis, principalmente A1, M1, P1. Se define como vasoespasma leve, velocidad media de la arteria cerebral media, por encima de 120cm x segundo, moderado de 151 a 200, y severo por encima de 201cm x segundo. Sus ventajas son la rapidez del diagnóstico, la no invasividad, la no necesidad de medios de contraste y la capacidad de tomar registros continuos en unidades de cuidado crítico. Y las desventajas es un examen operador dependiente que requiere de entrenamiento y experticia y que en ocasiones no se logra encontrar una ventana acústica adecuada.

Por otro lado la Angiotomografía, la Angioresonancia, son exámenes no invasivos, el primero requiere uso de medio de contraste, pero la tomografía es un examen rápido y alta sensibilidad y especificidad que se acercan al Gold standard. Otra ventaja es que puede realizarse perfusión en tomografía, lo que permite saber las áreas de penumbra y las extensión verdadera de la lesión isquémica y poder guiar mejor el tratamiento. Las desventajas son que es más útil para vasoespasma proximal hasta los segmentos M2, A2 y P2, sin poder evidenciar de segura los segmentos distales. El Gold standard en vasoespasma cerebral lo continúa teniendo la Angiografía cerebral, que también permite evaluar vasoespasma distal, tiempo de tránsito pico TTP, perfusión y parenquimograma, además de servir como medio de tratamiento para los abordajes

endovasculares. Con todo esto con la finalidad de realizar la detección de la patología de forma oportuna, es decir evitar secuelas neurológicas. El vasoespasmo angiográfico es el adelgazamiento de la columna de medio de contraste en las arterias cerebrales mayores. Lo anterior visualizado en un estudio de neuroimagen con inyección de algún fármaco de contraste.(2)

Tratamiento

El tratamiento del vasoespasmo cerebral en HSA aneurismática que no responde al tratamiento médico con Nimodipino oral (evidencia A, Clase I), y terapias triple H (Hipervolemia, Hipertensión y hemodilución), Dobutamina y agentes intra-cisternales (papaverina, milrinona, nicardipina, uroquinasa y rtPA) (5); requiere de tratamiento endovascular con angioplastia con nimodipino intraarterial, selectivos o superselectivos con infusión de agente intraarterial, u otros agentes como papaverina, nicardipina, verapamil, fasudil, o milrinona), tiene un nivel B, clase IIa, que está indicada en pacientes con vasoespasmo cerebral sintomático, particularmente aquellos que no responden rápidamente a la terapia hipertensiva. (10)(11)(12)(13)

Nimodipino es un calcio antagonista que la familia de las dihidropiridinas, que reduce el influjo de calcio en el interior de la célula del musculo liso de los vasos sanguíneos, actuando sobre canales de calcio dependientes de voltaje. Esto puede llevar a reducir la constricción del musculo liso y a disminución en la liberación de sustancias vasoactivas de endotelio y plaquetas. Ha sido hipotetizado que el nimodipino, al contrario de la papaverina,(14) puede tener un efecto directo neuroprotector. Muchos estudios previos han probado la eficacia de profilaxis con nimodipino oral e intravenoso en reducir el infarto cerebral y mejorar los resultados después de hemorragia subaracnoidea. Los resultados de los estudios, analizan el efecto de las dosis clínicamente relevantes de nimodipino en el flujo sanguíneo cerebral y presión arterial media, los cuales confirman también la ausencia de efectos adversos. Además la vida media del nimodipino es mas alta en comparación con la papaverina 9 versus 2 horas. (15), Incluso existe un meta-análisis del uso de drenaje subaracnoideo (16) .Y también del uso de nimodipino y papaverina intratecal, con mejoría parcial y temporal en casi todos los casos. (17)

No obstante, estos tratamientos, el vasoespasma derivado de la HSA aneurismática resulta en una discapacidad en el 25 al 50% de los sobrevivientes y muerte en 10 al 23% de los pacientes con HSA, aumenta los costos hospitalarios en >20% secundarios a estancia en terapia intensiva y centros de rehabilitación.(18)(19)

También existe la angioplastia con balón en casos recidivantes, la cual fue primero descrita por Zubkov y cols en 1984, se realiza cuando la angioplastia química no logra mejorar el vasoespasma cerebral. El inconveniente de este tratamiento es que aumenta los costos, principalmente debido al uso de dispositivos intraarteriales, además de un mayor riesgo de complicaciones que llegan hasta el 5% en las series mas grandes, y que son secundarias a insuflación de balón en una arteria intracerebral, como son ruptura arterial 1% a 2%, disección del vaso, movilidad del clip, trombosis intra-arterial e injuria por reperfusión. (20)(21)

En el artículo de Aburto-Murieta del 2012, que compara angioplastia mecánica vs química con nimodipino en el INNN, se encontró no diferencias significativas en relación con el resultado clínico de los pacientes, no se realizó la comparación del resultado angiográfico. No se presentaron complicaciones intra-procedimiento descritas previamente, ni mortalidad en 8 casos de angioplastia con balón. (22)

También existen trabajos de angioplastia química con nimodipino y papaverina continuos, debido a que se conoce que el la acción del nimodipino es temporal, este tipo de terapia se ve muy prometedora; en estos artículos, desafortunadamente se reclutaron pocos pacientes, y los resultados no fueron representativos, además se conoce que se requiere de especial cuidado en el manejo de los catéteres intra-arteriales debido al riesgo de movilidad y formación de trombos dentro de la arteria. En el artículo de Wolf y cols se estudiaron 9 pacientes y se realizo infusión continua de nimodipino, iniciando con un bolo similar al del estudio de Biondi, 0,1 mg de nimodipino intra-arterial por minuto por 30 minutos. Y a continuación 2mg por hora por 24 horas, con heparinización del catéter con 5000U en 24 horas. 3 pacientes tuvieron buen resultado clínico, 4 murieron por sepsis y 3 por vasoespasma refractario.(13)

En el servicio de terapia endovascular del INNN de México, el tratamiento primario

establecido es la angioplastia química con nimodipino, a través de la arteria carótida interna, con una dosis total de 1200mcg de nimodipino en cada eje arterial, en el cual se aplican 200mcg y se realiza bajo control angiográfico cada 5 o 10 minutos, repitiendo la dosis si el vasoespasmó no ha mejorado, hasta alcanzar la dosis de 1200mcg, en este protocolo no se define la duración de inyección, ni tampoco la forma de aplicación del contraste para el control angiográfico, además tampoco se cumple con la dosis indicada, porque puede ser mas alta o mas baja dependiendo del criterio de cada adscrito.

Con respecto a la revisión de la literatura en cuanto a dosis de nimodipino intraarterial, el artículo de Bashir 2016 es el mas completo; en este estudio se revisaron de forma retrospectiva 25 pacientes y se realizaron 41 procedimientos de angioplastia química con nimodipino en total. En este estudio 72% de los pacientes recibieron tratamiento endovascular y 28% clipaje para exclusión de aneurisma cerebral. Todos los pacientes recibieron el tratamiento medico standard con nimodipino oral, euvolemia y hipertensión controlada. Definieron como criterios de vasoespasmó deterioro clínico, déficit focal nuevo y aumento de velocidades de ACM en el doppler transcraneal, y todos pasaron a angio-tomografía para confirmar el vasoespasmó. El grado de vasoespasmó fue establecido según la escala de Yamamoto. La forma de la inyección en este caso fue infusión continua, a una dilución de 100mcg/dl en 20 a 40 minutos para una dosis por vaso de 1 a 4mg (1000 a 4000 mcg), y total de hasta 6mg. Los controles angiográficos fueron cada 10 a 30 minutos y la respuesta fue evaluada por dos neuroradiólogos, dando como resultado; resolución completa en 75,6%, parcial 19,5% y sin respuesta 4,9%. El 53% de los pacientes requirieron nuevos procedimientos por recurrencia del vasoespasmó. Los autores llaman la atención sobre la falta de correlación entre la respuesta clínica, comparada con la respuesta angiográfica. Así: 32% mejoraron clínicamente, 40% tuvieron pobre respuesta y 20% fallecieron.(23)

En este mismo estudio se analizan las 7 series mas importantes de angioplastia con nimodipino y se pone de manifiesto nuevamente el efecto dosis altas, mejoría angiográfica y pobre respuesta clínica(23) las cuales se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Cuadro comparativo de estudios con angioplastia con nimodipino en vasoespasma cerebral.

. Studies with cerebral vasospasm (CV) after aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH) and intra-arterial nimodipine (IAN) treatment.

Author/year	Study design	Patient no.	Session no.	Dose of IAN per vessel	Angiographic improvement	Clinical improvement	The clinical outcome (mRS \leq 2 and GOS \geq 4) at discharge	The clinical outcome (mRS \leq 2 and GOS \geq 4) at follow-up
Biondi et al., 2004 ^{1,2}	Retrospective	25	30	1-3 mg	43.3%	76%	-	72%
Cho et al., 2011 ^{1,3}	Retrospective	42	101	3-6 mg	82.2%	68.3%	76.2%	84.6%
Dehdashti et al., 2011 ¹⁴	Retrospective	10	15	1-4 mg	80%	60%	-	70%
Hänggi et al., 2008 ^{15,a}	Prospective	18	26	0.8-3.2 mg	77.3%	11.1%	61.1%	61.1%
Hui and Lau, 2005 ^{1,6,b}	Retrospective	9	10	2-4 mg	66.6%	88.9%	88.9%	77.8%
Kim et al., 2009 ^{1,7}	Retrospective	19	53	1-3 mg	79.2%	68.4%	78.9%	-
Kim et al., 2012 ¹⁸	Prospective	29	29	1-3 mg	82.8%	72.4%	75.9%	-
Our study, 2015	Retrospective	28	45	1-4 mg	95.6%	21.4%	10.7%	28.6%

GOS: Glasgow Outcome Scale; mRS: modified Rankin scale. ^aOnly 18 of 26 patients and 22 of 42 procedures are included in the analysis due to no measurable angiographic effect in 20 (47.6%) procedures among eight (30.7%) patients. ^bThe mean percentage increase in arterial diameter. Angiographic improvement includes results with moderate and major effect.

Entre ellas es de destacar el estudio prospectivo de Hanggi, donde se trataron 18 pacientes, y se realizaron 26 procedimientos, y corresponde a las dosis de nimodipino mas bajas reportadas de 0,8 a 3,2mg, con mejoría angiográfica del 77,3% y mejoría clínica de 11,1%, pero con buen resultado clínico al egreso de 61%.(24)

Con el uso de nimodipino intra-arterial, también se conoce un reporte de caso de Chang-Woo. El cual reporta 2 pacientes que fueron sometidos a angioplastia con nimodipino con dosis de 2mg en el primer paciente y 4mg en otro, las dosis fueron aplicadas en infusión continua de 30 minutos por ACI. En ambos pacientes se presentó edema cerebral vasogénico post angioplastia; algo que puede estar correlacionado con la dosis administrada, la frecuencia de administración, o la forma de administración.(25)

Debido a que el alcohol es uno de los excipientes usados en la fabricación de Nimotop (la marca mas conocida y usada de nimodipino), la presencia de efecto local del alcohol sobre los vasos sanguíneos debe ser considerada. La titulación del mismo en la droga es de 23,5% volumen, osea 0,185 gramos por mL de Nimotop. En el estudio de Biondi del 2004, se pone de manifiesto esta relación, pero también se concluye que si se diluye de manera adecuada, a razón de 0,092 gramos por mL, el alcohol no causa injuria arterial. En este mismo articulo la forma de aplicación de nimodipino fue infusión continua a dosis de 0,1mg (100mcg) por minuto por 30 minutos para una dosis total entre 1 y 3 mg (1000 a 300mcg), sin efectos adversos en presión arterial sistémica. Los resultados clínicos en este estudio fueron mejores que los angiográficos, de 25 pacientes, 73% presentaron mejoría clínica y 43% mejoría angiográfica.(11)

Después de una revisión sistemática en las principales revistas y motores de búsqueda (PubMed, Medline, Ovid, Clinical key), se encontró que no existen estudios que comparen un protocolo de dosis respuesta contra los protocolos standard en angioplastia con nimodipino. En términos de mejoría angiográfica, resultado clínico final y complicaciones secundarias principalmente edema cerebral; es mas, no existe un consenso en cuanto la dosis, la velocidad de aplicación, la dilución, frecuencia de dosis y la temporalidad de los controles angiográficos. Tampoco existe definición en la literatura de a que se llama dosis alta de nimodipino.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los avances en el tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática, en lo que respecta a mejoría en técnicas y materiales de terapia endovascular, instrumental y microscopía en cirugía y mejoría en técnicas de cuidado intensivo; la mortalidad y morbilidad de nuestros pacientes con esta patología, continua elevada, principalmente secundario a vasoespasmo cerebral.

En cuanto al manejo de vasoespasmo cerebral, continua existiendo controversia, sin protocolos claros de manejo. No hay consenso aún a cerca de la dosis y la frecuencia correcta de aplicación del nimodipino. Además se desconoce el momento correcto para la realización de angioplastia mecánica.

También es conocido el hecho de que la angioplastia química y mecánica mejoran el vasoespasmo angiográfico, mas sin embargo, no se correlaciona con mejoría clínica.(23)

El problema que nosotros planteamos es que al no existir un protocolo claro de manejo de la angioplastia química, las dosis convencionales de nimodipino pueden mejorar el vasoespasmo angiográfico, pero con el advenimiento de complicaciones como el edema cerebral vasogénico y la toxicidad vascular y cerebral por el mismo, lo cual puede tener relación con los malos resultados clínicos. El edema vasogénico se define como el tipo de edema de la sustancia blanca, y que consiste en aumento de la permeabilidad vascular, que se puede evidenciar en tomografía cerebral simple y/o en resonancia magnética cerebral.

El servicio de terapia endovascular del INNN, crea un nuevo protocolo de angioplastia con nimodipino con dosis respuesta (disminuyendo la dosis a máximo 600mcg), con el fin de disminuir la dosis convencional de nimodipino, la cual se define en este estudio por encima de 800mcg. No está por demás decir, que la aplicación del nuevo protocolo no afecta la salud del paciente, ni los resultados angiográficos.

De este modo, se disminuye la dosis máxima total a 600mcg colocados de forma intra-arterial a nivel de la arteria carótida interna segmento C1 distal, la cual se hará de manera controlada, como se indica en este mismo protocolo, en la sección de metodología. Al mismo tiempo se establece el plazo limite (hasta que se alcance la dosis máxima 600mcg) para considerar angioplastia mecánica.

Una de las fortalezas de este estudio, el cual es retrospectivo, es que nos permite comparar, en el mismo periodo de tiempo del estudio, dos protocolos diferentes de dosis en angioplastia química con nimodipino, debido a que algunos adscritos continuaron la aplicación de dosis convencionales, debido a criterios profesionales propios.

En el resto del estudio se considera el protocolo de dosis respuesta como dosis bajas de nimodipino (menos de 600mcg) y dosis convencionales o altas dosis (por encima de 800mcg).

HIPÓTESIS

- Dosis bajas de nimodipino intraarterial, aplicando el nuevo protocolo de dosis respuesta, mejoran el vasoespasma cerebral, secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma cerebral, desde el punto de vista angiográfico, al mismo nivel, que dosis altas convencionales.
- El uso de dosis bajas de nimodipino intraarterial mejora el pronóstico clínico final del paciente con vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma cerebral, comparado con dosis altas.
- Dosis bajas de nimodipino intraarterial disminuyen la incidencia de complicaciones, principalmente craneotomía descompresiva y edema cerebral secundario a angioplastia química con dosis convencionales.

OBJETIVOS

- Comparar la respuesta angiográfica de los pacientes sometidos a angioplastia química con dosis bajas de nimodipino vs. dosis convencionales, utilizando un nuevo protocolo para el tratamiento de vasoespasma cerebral en hemorragia subaracnoidea secundario a ruptura de aneurisma cerebral.
- Comparar la frecuencia de complicaciones, principalmente el edema vasogénico post-angioplastia y requerimiento de craneotomía descompresiva, en los dos grupos de estudio: dosis baja vs dosis convencionales.

JUSTIFICACIÓN

A pesar del número creciente de avances tecnológicos y clínicos relacionados con el tratamiento de aneurismas cerebrales en el ámbito de hemorragia subaracnoidea, el vasoespasma cerebral continua produciendo una alta tasa de mortalidad y morbilidad.

Disminuir el riesgo de complicaciones secundarias a angioplastia cerebral con dosis altas de nimodipino, principalmente el edema cerebral y el requerimiento de craneotomía descompresiva.

No existen estudios relacionados comparando distintas dosis de nimodipino intra-arterial para el tratamiento de vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma cerebral, ni tampoco la asociación con edema cerebral.

METODOLOGÍA

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles anidado; los casos son paciente incluidos al nuevo protocolo de dosis respuesta de nimodipino, los controles son los pacientes que continuaron recibiendo angioplastia química con nimodipino a dosis convencionales, es anidado debido a que tanto los casos como los controles se obtuvieron de la misma cohorte y fueron obtenidos a lo largo del tiempo.

Población y muestra

Todos los pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México, con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea espontánea, secundaria a ruptura de aneurisma cerebral y que se tengan diagnóstico de vasoespasmismo cerebral, tanto clínico, o por ecografía doppler transcraneal, o angio-tomografía cerebral y angiografía, y que fueron llevados a angioplastia química entre el 01 de enero del 2016 y el 10 de junio del 2017.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión:

- Se basaron en los criterios que Eskringe define en su artículo.(20)
- Pacientes con vasoespasmismo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático, presentado en los primeros 21 días del ictus, diagnosticado por doppler transcraneal, angio-tomografía cerebral y/o angio-resonancia.
- Se incluyen pacientes cuyo aneurisma cerebral fue tratado de forma quirúrgica o endovascular.
- Pacientes con vasoespasmismo clínico dado por deterioro en el estado de conciencia de 2 puntos o más medidos en escala de glasgow, o con déficit neural nuevo, motor, sensitivo, o del lenguaje.

Criterios de exclusión:

- Paciente que tenga vasoespasmó por otra causa diferente a hemorragia subaracnoidea aneurismática.
- Pacientes que ya hayan sido tratados de forma exitosa para vasoespasmó cerebral, con estimulación magnética transcraneal o angioplastia mecánica.
- Pacientes con vasoespasmó tardío, por encima de los 21 días.
- Pacientes con angiografía incompleta, o ausencia de datos clínicos en expediente físico.

Protocolo desarrollado:

Todos los pacientes tuvieron terapia triple H completa, y recibieron manejo con nimodipino oral 240mg al día (Nimotop, Bayer AG, Leverkusen, Germany), hasta el día 21 del ictus.

Se realizó el siguiente protocolo de administración de nimodipino con dosis respuesta:

Una vez se cumplidos los criterios de inclusión, se realiza angiografía diagnóstica en proyecciones AP y lateral, ingresando primero por el lado donde se realizó el procedimiento, el lado del aneurisma cerebral, o el lado donde se encuentre el mayor compromiso en el angioTC cerebral o doppler transcraneal.

se realizaron inyecciones estandarizadas del medio de contraste, con inyector electrónico, marca medra, a una velocidad de 7ml/seg, duración de 1 segundo, presión de 180 psi, retardo de inyección de 1 segundo. no se realizó inyección manual.

se programó el angiógrafo en programa neuro LD, carótidas a 7 imágenes por segundo. Una vez comprobado el vasoespasmó cerebral en la angiografía, se realiza colocación de nimodipino 200mcg diluidos en 10cc de solución salina vía intra-arterial a través de catéter JB2 5Fr colocado en arteria carótida interna en la porción C1 distal; esta infusión se realizó en 60 segundos, de forma manual, y luego de terminar la infusión se inicia el contador digital.

Se realizó adquisición angiográfica de control al minuto 5, 10, 20, y 30 después de la aplicación del nimodipino. En este tiempo siempre se contó con irrigación de SSN 0,9% a una velocidad de 500cc por hora. Al llegar al minuto 30 y en caso de continuar con

vasoespasma, se realizó nueva aplicación intra-arterial de nimodipino 200mcg, siguiendo el mismo protocolo inicial. Se realizó adquisición angiográfica de control al minuto 35,40, 50, 60.

En caso de ser necesario se puede colocar una última dosis de 200mcg de nimodipino (total de 600mcg), y se debió tomar control angiográfico preestablecido.

Se realizó angiografía del lado contralateral, y en caso de vasoespasma, se siguió el mismo protocolo en cada segmento.

El protocolo decía, que en caso de no mejoría después de 600mg y que exista vasoespasma proximal, se deberá considerar fallo terapéutico y se procederá a angioplastia mecánica con balón. Pero por consideraciones financieras, administrativas esto no fue aplicable por no disponibilidad de los dispositivos necesarios para realizar dicho procedimiento.

Variables

Tabla 2. Variables independientes

Variable	Descripción conceptual	Categoría	Tipo de variable	Medición
Edad	Dato cuantitativo continuo, determina el tiempo de vida.	Sí o No	Cuantitativa	Expediente clínico
Registro	Registro de identificación	Numero	Cualitativa	Expediente clínico
Genero	Hombre o mujer	Sí o No	Cualitativa dicotómica	Expediente clínico
Días de evolución de hemorragia	Periodo de tiempo en días desde el inicio de la HSA.	Día 1 a 21.	Cuantitativa	
Escala de Fisher	Grado de hemorragia en tomografía cerebral desde I a IV.	I a IV	Ordinal	Expediente clínico
Hunt and hess	Grado de compromiso neurológico	1 a 5	Ordinal	Expediente clínico
Localización del aneurisma roto	Segmento de arteria cerebral comprometido.	Segmento comunicante anterior, arteria cerebral media, etc.	Cualitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Tratamiento del aneurisma	Tipo de tratamiento utilizado	Clipaje vs coils	dicotómica	Expediente clínico
Localización del vasoespasmio	Segmento de arteria cerebral afectada por vasoespasmio	Arteria cerebral anterior, media, etc.	Cualitativa, nominal	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Iflow	Uso del software para flujo cerebral, Grado de mejoría del flujo sanguíneo cerebral.	Si o no	dicotómica	Expediente clínico angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Tipo de vasoespasmio	Proximal o distal	Proximal o distal.	Cualitativa, nominal	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Grado de vasoespasmio de pre-angioplastia	Grado de estenosis del vaso o vasos afectados, según escala de Yamamoto antes de realizar la angioplastia.	Leve (menos de 25%) moderado (25 al 50%) y severo (mayor del 50%)	Cualitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.

Tabla 3. Variables dependientes

Variable	Descripción conceptual	Categoría	Tipo de variable	Medición
Dosis de nimodipino	Protocolo utilizado de angioplastia química	Dosis respuesta vs convencional	dicotómica	Expediente clínico
Edema vasogénico	Edema cerebral de por alteración de la barrera hematoencefalica, evidente en tomografía simple.	Si o no, se presenta o no se presenta este tipo de edema característico.	Cualitativa	Expediente clínico, programa Horos para Mac, DICOM original.
Grado de mejoría vasoespasma post angioplastia	Grado de mejoría de la estenosis del vaso o vasos afectados, según escala de Yamamoto antes de realizar la angioplastia.	Ausente (menos del 25%), leve (25 a 50%), moderado (50 a 90%) y total (mayor de 90%).	Cualitativa	Expediente clínico, angiógrafo ZEEGO, marca Siemens.
Requerimiento de angioplastia mecánica	Porcentaje de pacientes que terminan en angioplastia mecánica, después de la angioplastia química.	Si o no	Cualitativa	Expediente clínico
Craneotomía descompresiva	Porcentaje de paciente que requieren craneotomía descompresiva posterior a angioplastia.	Si o no	Cualitativa	Expediente clínico

El edema vasogénico se define como el tipo de edema de la sustancia blanca, y que consiste en aumento de la permeabilidad vascular, que se puede evidenciar en tomografía cerebral simple y/o en resonancia magnética cerebral. En este presente estudio se definirá como presente o ausente y se medirá con tomografía cerebral, la cual fue realizada como rutina en todos los pacientes post-angioplastia.

Además de las variables anteriores, se describirán las siguientes:

- Variables sociodemográficas: Edad, género
- Variables clínicas: Escala de Fisher, localización del aneurisma, escala de glasgow inicial, escala de Hunt and Hest, grado de severidad del vasoespasmo

Se revisaron las bases de datos del servicio, junto con los libros de enfermería y los registros de las dos salas de angiografía, en busca de los términos vasoespasmo y angioplastia. Se solicitaron a archivo los expedientes clínicos correspondientes para revisión exhaustiva, y posteriormente se buscaron los estudios angiográficos, tomográficos, de resonancia magnética, doppler transcraneal para el análisis individual. Se obtuvieron 48 pacientes con diagnóstico de vasoespasmo y/o angioplastia cerebral. Después de la revisión de los 48 expedientes y de las imágenes angiográficas, se descartaron en total 11 pacientes; 7 porque a pesar de tener vasoespasmo clínico y angiográfico, no se les realizó angioplastia química, 1 paciente solo recibió estimulación magnética transcraneal, en un paciente no fue posible encontrar los estudios del procedimiento, y en otros tres no se encontró los expedientes clínicos después de 30 días de búsqueda.

En total se incluyeron en el estudio 37 pacientes, de los cuales se hizo revisión completa de sus expedientes clínicos, y carpetas de estudios.

Como también se revisaron 280 estudios. Se identificaron 59 procedimientos de angioplastia química con nimodipino en total, se tomaron eventos separados, así mismo cada lado por separado. Se realizaron sincronización de las angiografías usando para esto el programa Horos, y se tomaron capturas de pantalla de los ejes AP y Lateral por separado, y se rotularon pre nimodipino y post nimodipino con dosis total y tiempo de

aplicación final. Se realizaron parenquimogramas en las secuencias que fue permitido por el programa.

El análisis de las angiografías pre angioplastia, fue realizado de acuerdo a la clasificación de Yamamoto, y el grado de mejoría del vasoespasmo por medición del diámetro del vaso pre y post procedimiento.

Se definió afección proximal cuando existía compromiso de arteria carótida interna, arteria cerebral media segmento M1, arteria cerebral anterior segmento A1 y arteria cerebral posterior P1.

Se realizó por separado el análisis de lflow de los dicom originales de la angioplastia química, también comparando el pre y post aplicación de nimodipino en proyecciones AP y lateral.

Se revisaron tomografías simples y resonancias magnéticas, pre y post angioplastia, en busca de cambios que sugieran edema vasogénico secundario al procedimiento.

En los expedientes se revisaron datos generales del paciente y de la hemorragia subaracnoidea, estado clínico, y Rankin modificado, así mismo se revisó en las hojas de anestesiología y la descripción del procedimiento, para obtener la dosis de nimodipino utilizada.

El requerimiento de craneotomía descompresiva fue encontrado en las hojas de anestesiología y en los estudios de imagen.

La recolección de expedientes, carpetas, bases de datos y análisis de los estudios angiográficos y otras imágenes, fueron realizados por el autor de esta tesis.

Se dividieron los pacientes en 2 grupos, el grupo de protocolo dosis respuesta y el grupo de dosis convencional.

Se procedió entonces a completar la base de datos en el programa Excel de office, y posteriormente a transferir los datos al programa SPSS 24 para el análisis final de los mismos.

Se realizó estadística descriptiva en términos de media y desviación estándar para las variables numéricas, así como porcentajes para las variables nominales. Se realizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov para analizar la distribución de las variables numéricas. Para la comparación, se usarán pruebas de Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher, t-student o Mann-Whitney para la comparación de variables numéricas. Para analizar la

relación entre dos variables numéricas se usará la prueba de Pearson o de Spearman de acuerdo con la distribución de las variables. Se realizará un análisis por estratos en el caso de variables confusoras.

CONSIDERACIONES

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- **Valoración Riesgo/Beneficio:** A los pacientes no se les sometió a ningún riesgo adicional de los incluidos en la realización de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas necesarias para el manejo de su condición médica de base. El beneficio fue aportar conocimiento científico acerca de la enfermedad que beneficiará a pacientes que en un futuro presenten circunstancias similares. Además, debido a que el estudio es retrospectivo, no existe riesgo para los pacientes en el presente protocolo.
- **Selección de Sujetos/ Justicia:** La selección de sujetos fue de manera consecutiva de acuerdo a cómo se vayan detectando, así se asegura que ningún paciente tenga mayores o menores probabilidades de ser incluido.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- **Aporte Financiero:** Debido a que se trató de un estudio retrospectivo, no existieron costos derivados de procedimiento angiográfico o angioplastia. Los gastos de papelería, programación, así mismo como recolección y análisis de datos, serán realizados por parte del residente a cargo del protocolo de investigación. El estudio por otro lado no tiene ningún tipo de financiación, ni interés económico de terceros.
- **Recursos con los que se contó:** El servicio de terapia endovascular del INNN dio cuenta por los recursos necesarios para tratamiento para la realización de angioplastia química. Así: frascos de nimodipino de marca Nimotop de 50cc disponibles siempre, además Introdutores femorales, catéteres guía JB2, Simmons 1 y 2, Chaperon, guía hidrofílica terumo de 0,035" y 0,038", sistemas de irrigación endovenoso, sistemas de inyección electrónica de medio de contraste.
- **Recursos extras solicitados:** no hubo recursos extras a solicitados.
- **Análisis del costo por paciente.** No tuvo ningún costo para los pacientes, porque se trata de un estudio retrospectivo.

RESULTADOS

De los 59 procedimientos realizados, 42(71,2%) fueron en mujeres y 17(28,8%) en hombres. Tomografías computarizadas fueron evaluadas de acuerdo a la clasificación de Fisher, la mayoría de pacientes se localizaron en los grados III y IV, coincidiendo con la series mundiales clásicas. I: 1(1,7%), II: 3(5,1%), III: 25(42,4%) y IV: 30(50,8%).

37(62,7%) de los pacientes presentaron vasoespasmo severo, 15(25,4%) moderado y 7(11,9%) leve.

45(76,3%) fueron sometidos a cirugía de clipaje de aneurisma y 10(16,9%) tratamiento endovascular puro y 4(6,8%) procedimiento híbrido.

La localización del aneurisma fue mayor en arteria carótida interna, segmento comunicante 27(45,8%), seguido por arteria cerebral media 14(23,7%), ACI paraclinoideo 12(20,3%) y complejo comunicante anterior 6(10,2%).

La localización del vasoespasmo fue mayor en arteria cerebral media 35(59,3%), seguido por mixto 22(37,3%) y dos casos de vasoespasmo de basilar y ACP(3,4%).

El tipo de vasoespasmo fue proximal en 30(50,8%), distal en 9(15,3%) y mixto 20(33,9%).

A 15 pacientes fue necesario repetir la angioplastia química por recidiva, en promedio general 2,5 procedimientos entre estos 15 pacientes recidivantes.

Se realizaron 59 procedimientos en total, de los cuales 40(62,8%) recibieron el protocolo de dosis y respuesta y 19(37,2%) recibieron el tratamiento convencional.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en variables independientes nominales como sexo, grado de Fisher y escala de Hunt and Hess, tratamiento del aneurisma, localización del aneurisma, y tipo, localización y grado del vasoespasmo entre el grupo de baja dosis y dosis convencional, tampoco para las variables numéricas como edad y días de HSA. Anexo 1. Esto permitió disminuir los sesgos en el análisis cruzado de las variables.

Con respecto al grado de mejoría del vasoespasmo, cuando se analizó el grupo completo, se encontró: mejoría total en 34 pacientes (57,6%), mejoría parcial en 20(33,9%) y ninguna mejoría en 5(8,5%). Cuando se realiza el análisis por subgrupos,

se encontró mejoría total en 25(73,5%) de los pacientes con dosis respuesta vs 9(26,5%) del grupo control, y mejoría parcial 13(65%) vs 7(35%). Evidenciando una tendencia hacia favorecer al grupo de estudio, pero con el valor de P: 0,062 no significativa. Lo cual es evidenciado en las siguientes tablas.

Tabla 4. Grado de mejoría de vasoespasmo cruzada con grupos de dosis de nimodipino.

		grupos de dosis <u>nimo</u>		Total	
		hasta 600	mayor a 600		
GRADO MEJORIA VSC	TOTAL	Recuento	25	9	34
		% dentro de GRADO MEJORIA VSC	73,5%	26,5%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	62,5%	47,4%	57,6%
		% del total	42,4%	15,3%	57,6%
	PARCIAL	Recuento	13	7	20
		% dentro de GRADO MEJORIA VSC	65,0%	35,0%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	32,5%	36,8%	33,9%
		% del total	22,0%	11,9%	33,9%
	NINGUNA	Recuento	2	3	5
		% dentro de GRADO MEJORIA VSC	40,0%	60,0%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	5,0%	15,8%	8,5%
		% del total	3,4%	5,1%	8,5%
Total		Recuento	40	19	59
		% dentro de GRADO MEJORIA VSC	67,8%	32,2%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	67,8%	32,2%	100,0%

Pruebas de <u>chi-cuadrado</u>						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,353 ^a	2	0,308	0,373		
Razón de verosimilitud	2,224	2	0,329	0,373		
Prueba exacta de Fisher	2,388			0,312		
Asociación lineal por lineal	2,029 ^b	1	0,154	0,200	0,114	0,062
N de casos válidos	59					

No hubo diferencias estadísticamente significativas con resultado clínico medido con mRankin al egreso, o porcentaje de craneotomía descompresiva cuando se comparó dosis respuesta de nimodipino con dosis convencionales. Se presentó mayor riesgo de edema vasogénico en los pacientes con dosis altas o convencionales 3(100%), ningún caso en protocolo dosis respuesta P: 0,03. Todos estos eventos de edema vasogénico, se presentaron en el grupo de 1200mcg.

Tabla 5. Edema Vasogénico cruzada con grupos de dosis de nimodipino.

EDEMA VASOGENICO*grupos de dosis nimo					
			grupos de dosis nimo		Total
			hasta 600	mayor a 600	
EDEMA VASOGENICO	SI	Recuento	0	3	3
		% dentro de EDEMA VASOGENICO	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis nimo	0,0%	15,8%	5,1%
		% del total	0,0%	5,1%	5,1%
	NO	Recuento	40	16	56
		% dentro de EDEMA VASOGENICO	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis nimo	100,0%	84,2%	94,9%
		% del total	67,8%	27,1%	94,9%
Total		Recuento	40	19	59
		% dentro de EDEMA VASOGENICO	67,8%	32,2%	100,0%
		% dentro de grupos de dosis nimo	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	67,8%	32,2%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	6,654 ^a	1	0,010	0,030	0,030	
Corrección de <u>continuidad</u> ^b	3,785	1	0,052			
Razón de verosimilitud	7,144	1	0,008	0,030	0,030	
Prueba exacta de Fisher				0,030	0,030	
Asociación lineal por lineal	6,541 ^c	1	0,011	0,030	0,030	0,030
N de casos válidos	59					



Imagen 1. Se observa aquí una paciente de 55 años, con HSA Fisher II en su 11 día de sangrado, con vasoespasmo mixto severo. Durante el procedimiento de angioplastia mecánica, se ingresó por eje izquierdo y al encontrar estos hallazgos, se inyecta 200mcg de nimodipino y se pasa el catéter al eje derecho, donde se inicia la angioplastia con balón. Al regresar al lado izquierdo para continuar el procedimiento, se encontró el efecto adecuado, pero tardío del nimodipino 40 minutos después.

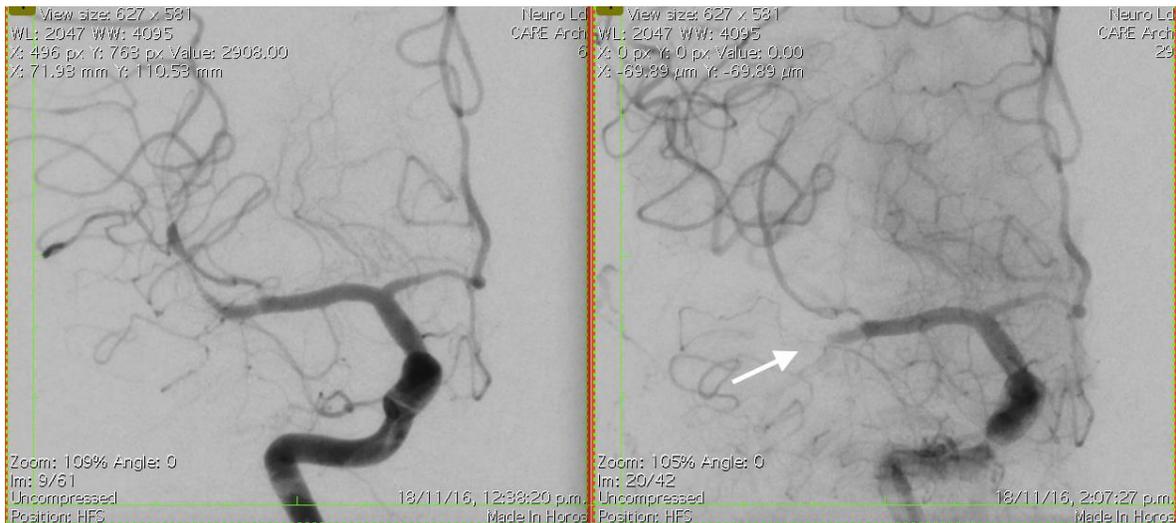


Imagen 2. Se muestra la misma paciente de la imagen previa, se indica aquí el eje carotideo derecho, con vasoespasmo severo, durante la angioplastia con balón se produce trombosis de rama ventral de la ACM, la misma se recupera completamente con rtPA intra-arterial en ACM.

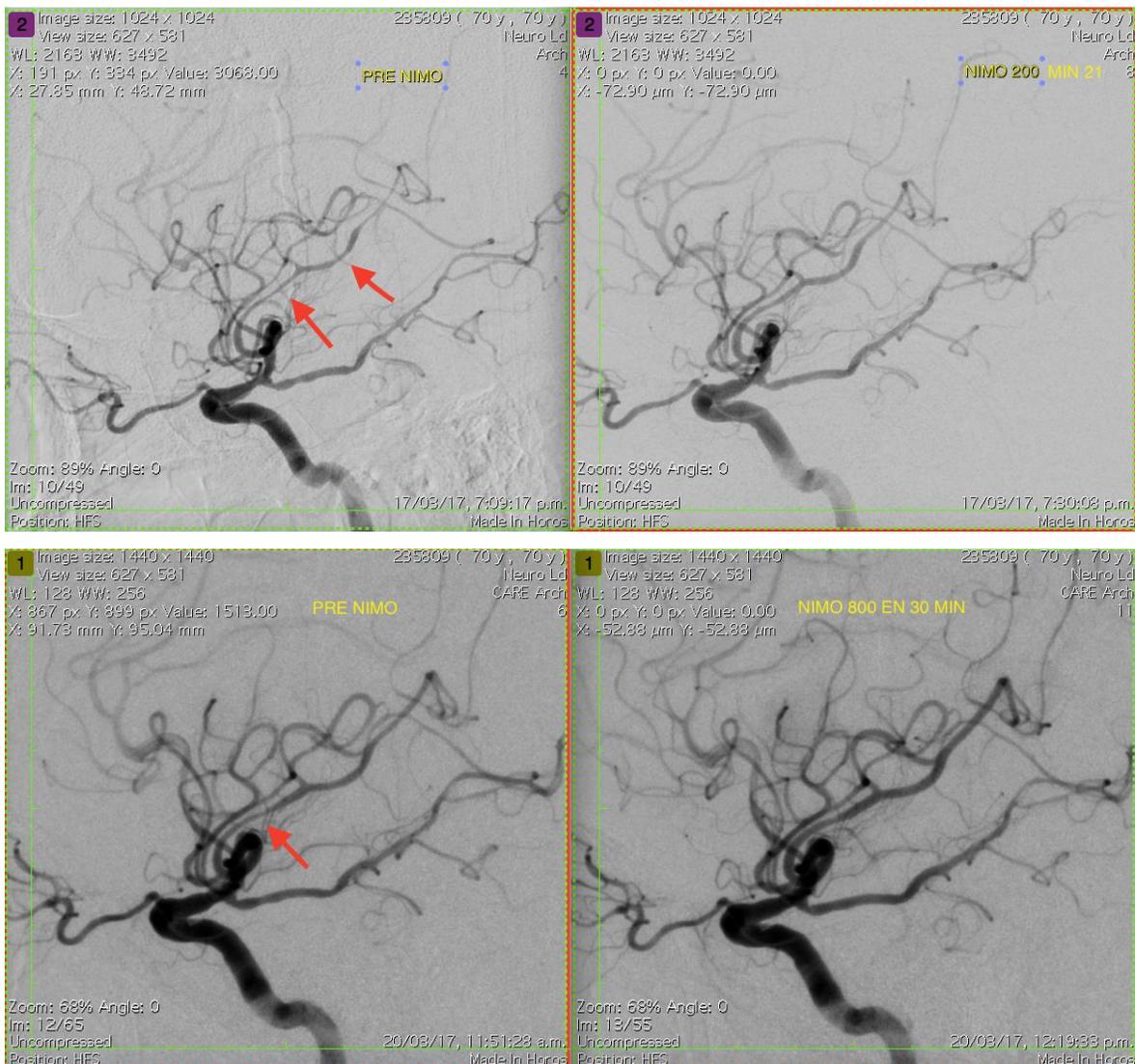


Imagen 3. Paciente de 70 años con HSA Fisher III en su día 13 de hemorragia, con vasoespasmio distal severo en ACM, se muestra el efecto de angioplastia con nimodipino 200mcg en 20 minutos, y en la parte inferior se muestra el mismo paciente 3 días después, que recibe en 30 minutos 800mcg de nimodipino, mostrando el mismo efecto de la dosis menor.

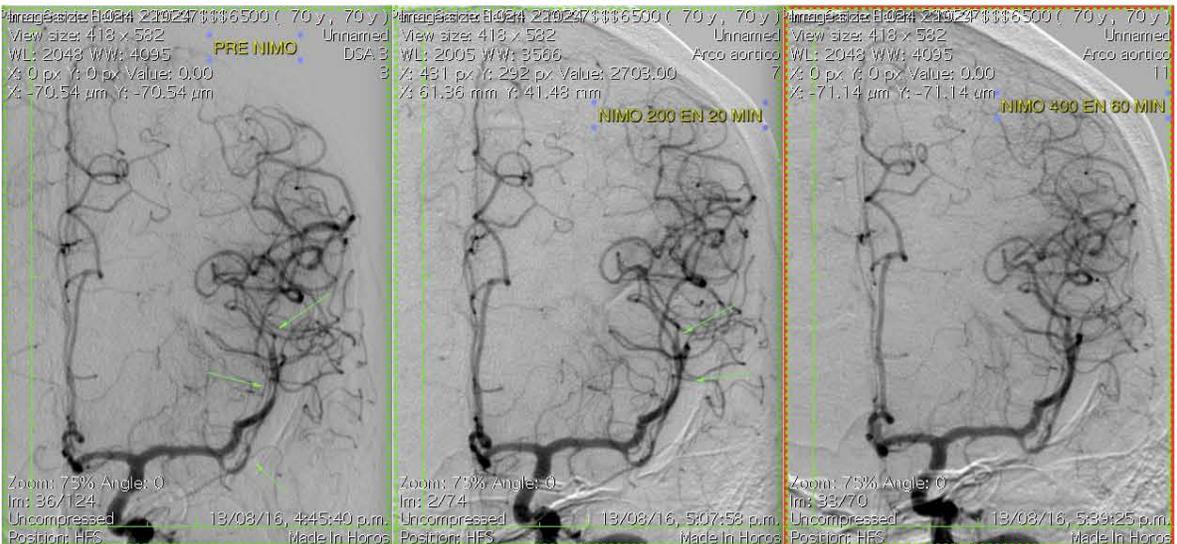
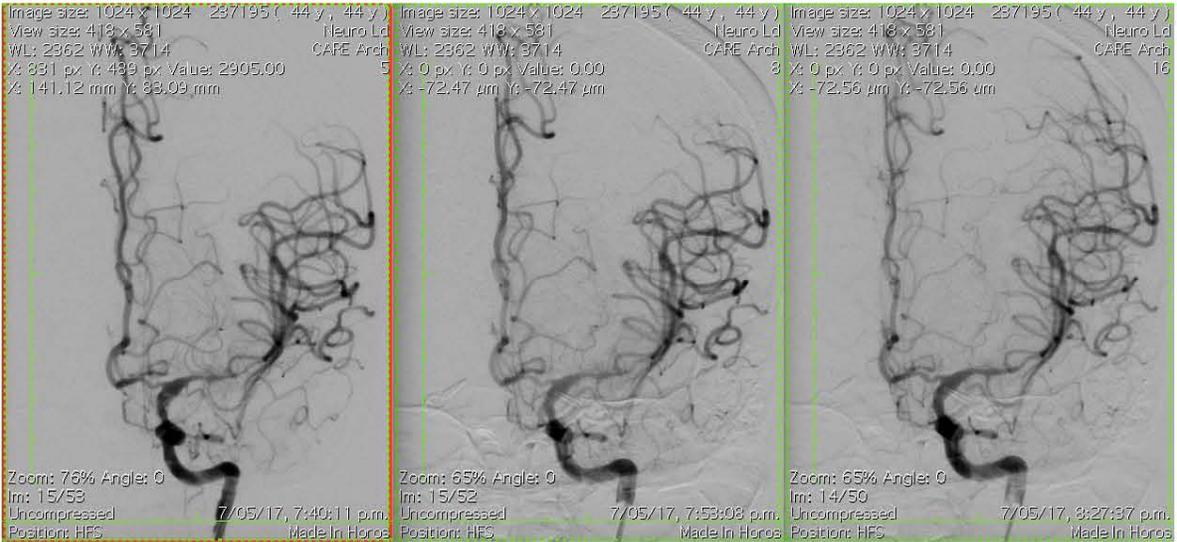
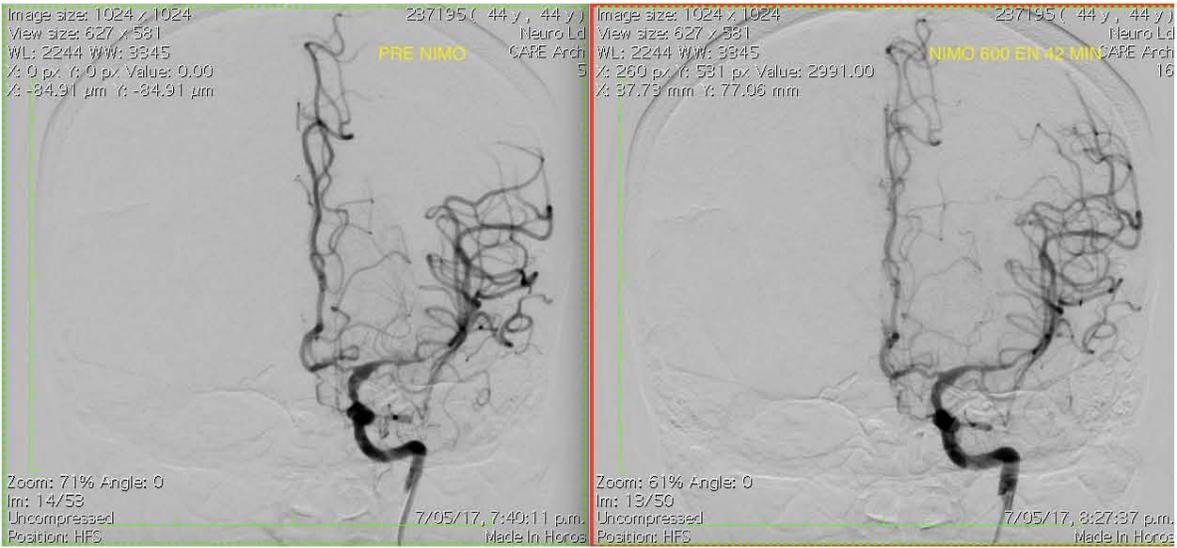


Imagen 4. Se presentan dos pacientes diferentes con vasoespasmo proximal: arriba un paciente con vasoespasmo severo que resuelve totalmente con 600mcg de nimodipino en 42 min, en la foto del medio se muestra el mismo paciente con una toma intermedia a los 13 minutos con 200mcg, con mejoría aún parcial. Y abajo se muestra una paciente con vasoespasmo distal en ACM, el cual mejora completamente con 400mcg de nimodipino en 1 hora, se muestra aquí, el control a los 20 min con 200mcg, el cual muestra una resolución parcial del vasoespasmo.

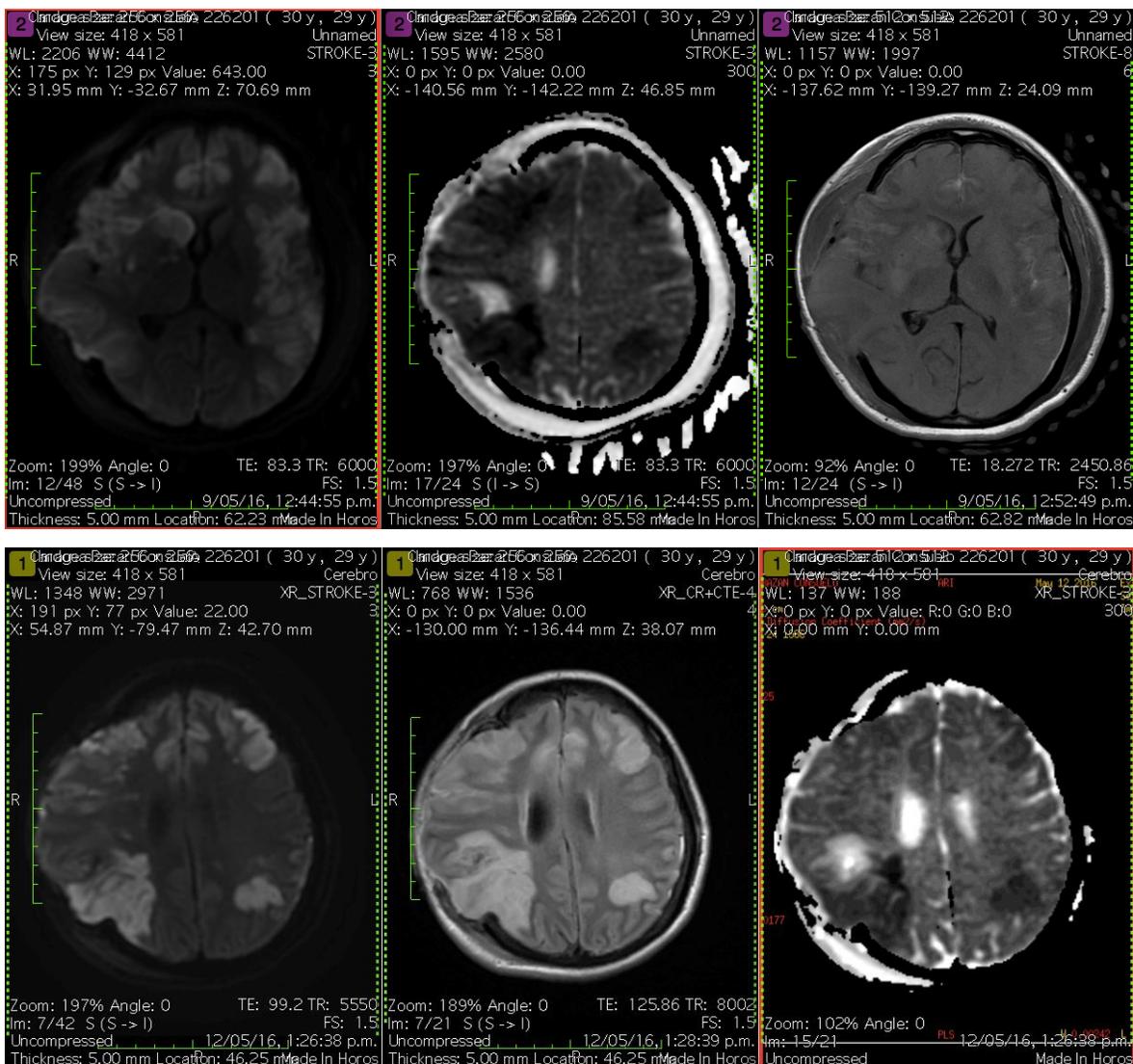
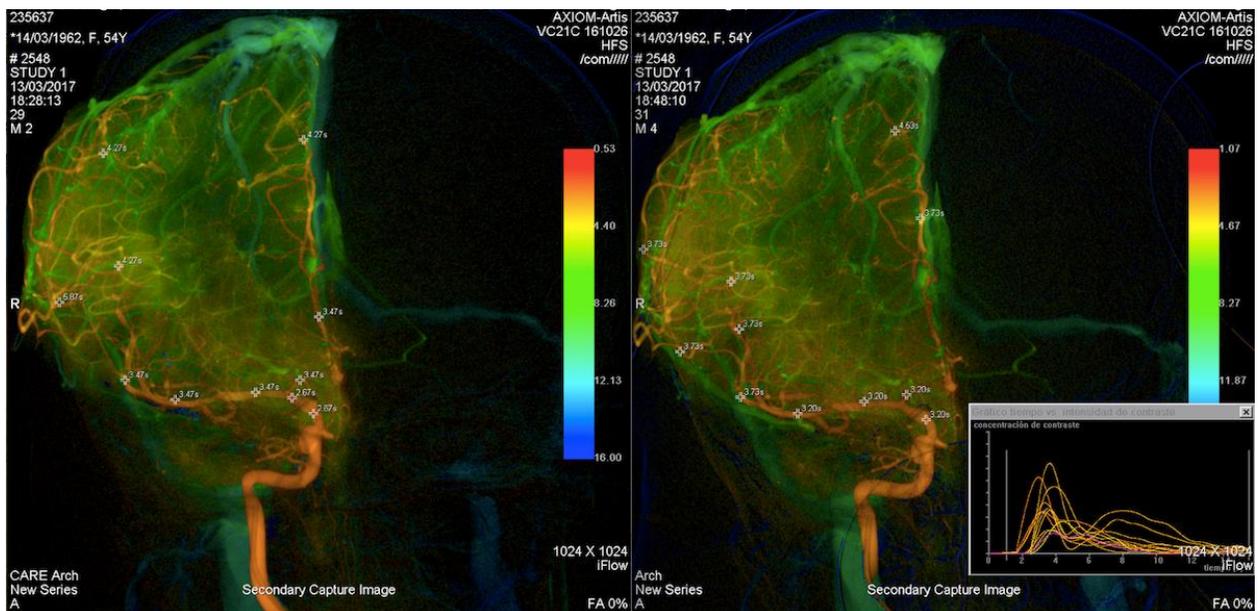
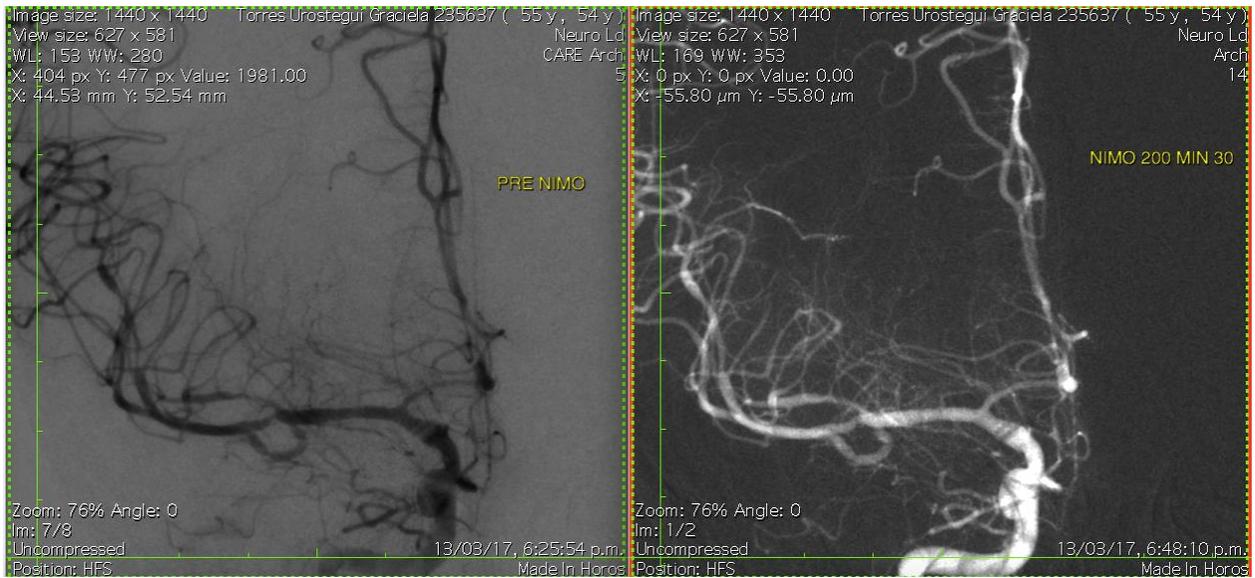
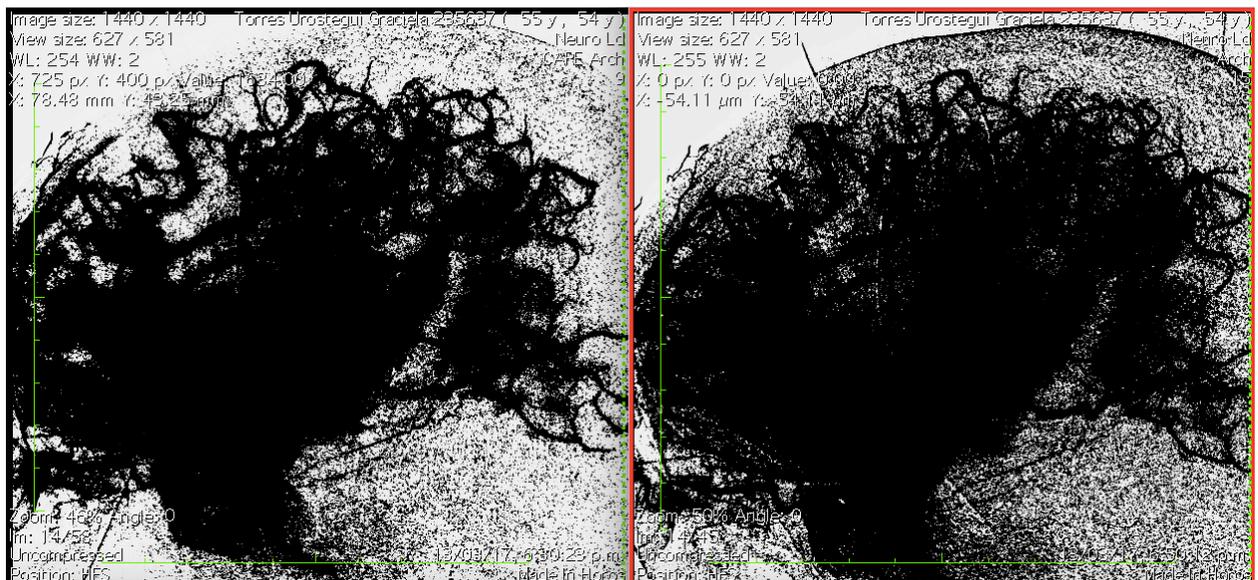
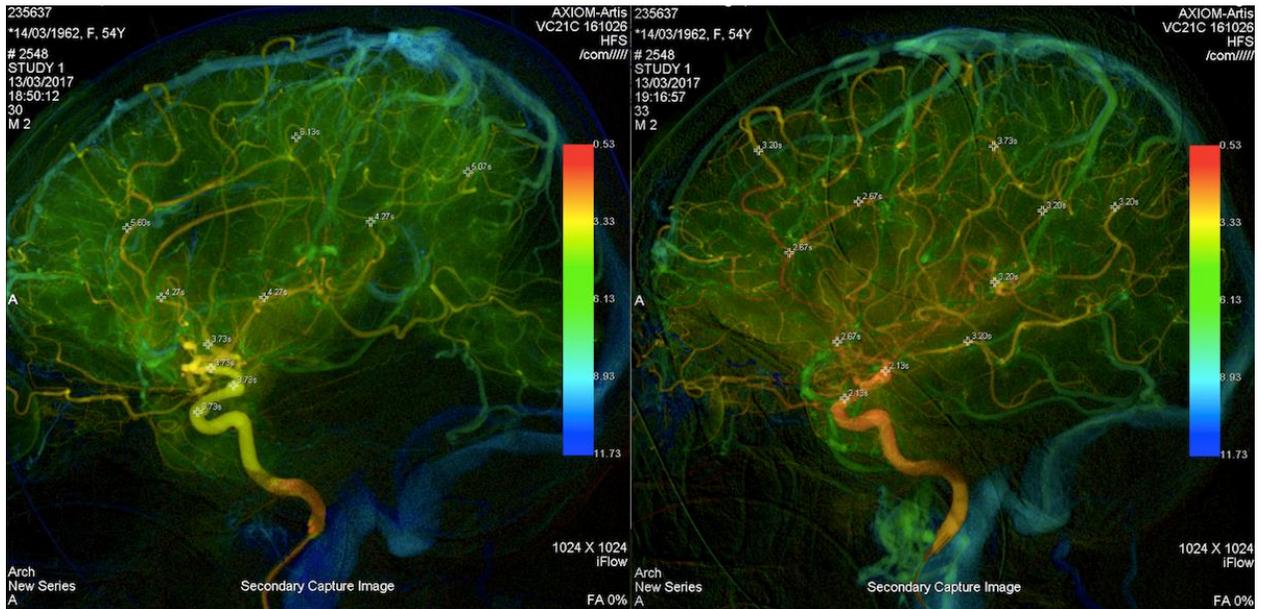


Imagen 5. paciente de 29 años con HSA Fisher 3 en su día 5 día hemorragia, fue llevada a angioplastia química con 1200mcg de nimodipino, se indica arriba RM que muestra áreas de infarto evidentes en la difusión y menos notorio en el flair, y que se

corroboran en el ADC, mostrando áreas de edema vasogénico evidentes, que continúan hiperintensas en el ADC, descartando que se trate de áreas de isquemia. En la figura de abajo se muestra nueva RM de control 3 días después, donde los cambios mas evidentes debido a la delimitación clara de las lesiones.





Paciente de 54 años, con HSA Fisher 4, en su día 9 de hemorragia, con vasoespasmo severo, se realiza angioplastia con 200mcg de nimodipino en 30 minutos. Cuando se comparan la substracciones digitales pre y post nimodipino, la mejoría parece discreta, pero al utilizar el software IFlow (2 y 3 fotos) , se evidencia grado mayor de mejoría, aproximadamente del 50% en el tiempo de flujo arterial. Este grado de respuesta también se pone de manifiesto con la técnica de parenquimograma (foto inferior).

CONCLUSIONES

El sexo femenino, Fisher III y IV, Hunt and hess alto, son factores de riesgo alto de presentar vasoespasmo, y se relacionan con la severidad del vasoespasmo y con el aumento en la morbimortalidad.

La mayor frecuencia de vasoespasmo se presento entre los días 7 y 13 en el presente estudio.

La vasos mas afectados por el vasoespasmo en el presente estudio son de circulación anterior, arteria cerebral media y cerebral anterior, y con mayor frecuencia de tipo proximal y mixto.

En este estudio se encontraron mas pacientes con tratamiento quirúrgico del aneurisma cerebral, comparado con tratamiento endovascular o hibrido. Y se encontró una tendencia hacia mayor riesgo de vasoespasmo cerebral en pacientes del grupo quirúrgico, sin resultados estadísticamente significativos por valor de P mayor a 0,05.

Anexo 3.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre las variables independientes y el grupo de dosis de nimodipino.

La conclusión principal que responde a la pregunta de investigación es que dosis menores de nimodipino, mejoran al mismo nivel el vasoespasmo cerebral, que dosis convencionales.

La respuesta del vasoespasmo al nimodipino es lenta, se produce a los 20 a 30 minutos de la aplicación, por esta razón, el resultado del presente estudio, recomienda no repetir la dosis de nimodipino hasta después de 30 minutos de la anterior.

La dosis mayores a 600mcg, después de 90 minutos, no producen mayor mejoría del vasoespasmo.

Durante el tiempo de duración del estudios, 5 pacientes fueron llevados a angioplastia mecánica, 2 de estos pacientes recibieron angioplastia bilateral, contando en total por 7 procedimientos. Solo uno de estos fue por falta de respuesta a nimodipino, los otros 4 pacientes fue por vasoespasmo recidivante.

Así mismo se presentó mas frecuencia de craneotomías descompresivas en el grupo de dosis convencional.

El grado de incapacidad funcional y mortalidad, medidos por escala de Rankin modificado al egreso del paciente, no tuvo asociación con el tipo de dosis utilizada, en el presente estudio. Pero continúan siendo altas en el presente estudio.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se pone de manifiesto la no inferioridad del uso de dosis respuesta de nimodipino comparado con dosis altas convencionales, en relación a la mejoría del vasoespasma cerebral en hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático. Aunque no fue el objetivo de este estudio, este hallazgo parece tener relación con el tiempo de inicio de acción del medicamento, y la forma de aplicación, más que con la dosis en sí.

Al iniciar el trabajo y como hipótesis del mismo, el autor considera que no se está permitiendo actuar de forma suficiente el nimodipino intraarterial, así, se utilizan dosis más frecuentes y mayores, con el riesgo de edema vasogénico y neurotoxicidad, y un efecto de mejoría angiográfica igual al de dosis menores aplicadas de forma controlada. En varios pacientes se comparó el efecto de nimodipino dosis de 200mcg aplicados de forma rápida, y frecuente, cada 10 minutos, hasta alcanzar dosis de 1200mcg en 50 o 60 minutos o menos. Y estos mismo pacientes recibieron el protocolo de dosis respuesta, encontrando la misma respuesta o mejor cuando se dejó actuar el nimodipino por el tiempo necesario.

Además, debido a que se encontró mayor frecuencia de edema vasogénico en pacientes con dosis convencional comparado con dosis respuesta; se debe considerar no sobrepasar esta dosis, que además no brinda un mayor efecto en grado de mejoría del vasoespasma.

Por otro lado se pone de manifiesto en este trabajo, que después de 600mcg en 90 minutos, se debe considerar falla terapéutica y se debe proceder a angioplastia mecánica, siempre y cuando el vasoespasma es proximal.

Además, debido a que el efecto del nimodipino es temporal, si el vasoespasma recurre por más de dos veces, se deberá considerar en la tercera intervención realizar también angioplastia mecánica.

En los pacientes con vasoespasma distal recurrente y/o sin opción de angioplastia mecánica, se deberá continuar con el protocolo establecido, como la mejor opción de tratamiento y de menores efectos secundarios. Y así mismo, se debe considerar la opción de angioplastia con infusión continua de nimodipino intraarterial a dosis bajas.,

abriendo entonces la puerta para iniciar nuevas líneas de trabajo que comparen bolos de nimodipino versus infusión continua.

La alta morbimortalidad en los pacientes en general, puede ser debida a la demora en el tiempo de inicio del tratamiento endovascular, sea angioplastia química con el protocolo de dosis respuesta, dosis convencional o angioplastia mecánica, y esto debido a múltiples factores, no tratados en este trabajo.

Se debe considerar también que esta morbimortalidad, no es un reflejo solamente del tipo de protocolo utilizado, sino también de factores reconocidos como edad, grado de hemorragia, tiempo de atención medica, complejidad de la cirugía o procedimiento endovascular, complicaciones quirúrgicas, infecciosas o metabólicas.

Debido a que el vasoespasma cerebral continua teniendo alta frecuencia de presentación, con altos índices de discapacidad neurológica y mortalidad; y que además, los factores de riesgo son bien reconocidos, se debe mantener alerta ante la presentación del mismo, debido a que se comporta claramente como un stroke. Se debe monitorizar a los pacientes de forma continua clínicamente y también por estudios, doppler transcraneal diario y angiotomografía diaria, y ante cualquier dato de vasoespasma clínico o paraclínico, se deberá realizar angiografía mas angioplastia, y que debe ser de forma muy temprano en las primera 4 a 6 horas, considerándolo como una verdadera urgencia endovascular.

El manejo medico debe del paciente se debe llevar a cabo en una unidad de cuidados intensivos, donde se tenga una monitoria invasiva continua de presión arterial, índices de oxigenación, volemia y hemodinamia. Y deberá ser complementario al manejo endovascular, no una opción de monoterapia.

Es importante que las nuevas generaciones de médicos y neurocientíficos, pongan especial atención en la causa fisiopatológica del vasoespasma cerebral, para enfocar sus investigaciones en encontrar medidas o fármacos que permitan prevenir o por lo menos disminuir el grado de severidad del vasoespasma.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Marzo 2016	Abril 2016	Abril - Julio 2016	Febrero 2017 - Junio 2017	Junio- Agosto 2017
Elección del tema					
Búsqueda y selección de bibliografía					
Elaboración de protocolo					
Revisión y aprobación de protocolo					
Recolección de datos					
Concentración de datos y análisis inicial de la información					
Análisis estadístico					
Elaboración de manuscrito					
Divulgación científica					

REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS

1. Baggott CD, Aagaard-Kienitz B. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2014;25(3):497–528. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2014.04.008>
2. N. J, S.A. M. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2003;9(2):113–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36408129%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/00075198-200304000-00006%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10705295&id=doi:10.1097%2F00075198-200304000-00006&atitle=Cerebral>
3. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005;105(1):23–56.
4. Koenig MA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2012;18(3):579–97.
5. Zubkov AY, Rabinstein AA. Medical management of cerebral vasospasm: Present and future. 2009;31((Zubkov, Rabinstein) Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN, United States):626–31. Available from: <http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/maney/01616412/v31n6/s10.pdf?expires=1249282003&id=51453211&titleid=75000041&accname=Elsevier+Science&checksum=93E15B44841B640FAC2928BB73E4371F%5Cnhttp://ovidsp.ov>

id.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D

6. Felipe P, Kunze P. Enfermedad Cerebro-Vascular. 2007;2445–54.
7. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;85:56–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.052>
8. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2014;10(1):44–58. Available from: <http://www.nature.com/nrneuro/journal/v10/n1/full/nrneuro.2013.246.html#supplementary-information%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323051>
9. Grasso G. Vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An evolving knowledge. *World Neurosurg* [Internet]. 2015;83(2):258–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2014.11.007>
10. Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, Schuierer G, Scheitzach J, Wendl C, et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(12):2041–50.
11. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenmour L, Longo M, Chiras J, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary results. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(6):1067–76.
12. Wolf S, Martin H, Landscheidt JF, Rodiek SO, Schürer L, Lumenta CB. Continuous selective intraarterial infusion of nimodipine for therapy of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2010;12(3):346–51.
13. Ott S, Jedlicka S, Wolf S, Peter M, Pudenz C, Merker P, et al. Continuous selective intra-arterial application of nimodipine in refractory cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
14. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, Ko NU, Dearmond SJ, Dillon WP, et al. Neurotoxicity of Intra-arterial Papaverine Preserved with Chlorobutanol Used for the Treatment of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. 2004;2518–23.

15. Tumor B, Francisco S, Francisco S, Surgery C, Service N, Hospital MG. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. 1996;84:405–14.
16. Qian C, Yu X, Chen J, Gu C, Wang L, Chen G, et al. Effect of the drainage of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(41):e5140. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741143>
17. Hänggi D, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(8):784–90.
18. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* [Internet]. 2016; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-016-4702-y>
19. Goel R, Aggarwal A, Salunke P, Kumar A, Chhabra R. Is intra arterial nimodipine really beneficial in vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage? *Br J Neurosurg* [Internet]. 2016;30(4):407–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26999260>
20. Mcauliffe W, Song JK, Deliganis A V, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, et al. Balloon Angioplasty for the Treatment of Vasospasm: Results of First 50 Cases. 1998;42(3):510–7.
21. Nicardipine I, Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular Treatment of Cerebral Vasospasm : Transluminal Balloon Angioplasty , Intra-Arterial. 2005;16:501–16.
22. Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D, López I, Hernández-Curiel B. Endovascular treatment: Balloon angioplasty versus nimodipine intra-arterial for medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Endovascular Surg* [Internet]. 2012;46(6):460–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L365522904%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1177/1538574412454585>

23. Bashir A, Andresen M, Bartek J, Cortsen M, Eskesen V, Wagner A. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *Neuroradiol J* [Internet]. 2016;29(1):72–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825134>
24. Hanggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-Arterial Nimodipine for Severe Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Influence on Clinical Course and Cerebral Perfusion. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2008;29(6):1053–60. Available from: <http://www.ajnr.org/cgi/doi/10.3174/ajnr.A1005>
25. Ryu CW, Koh JS, Yu SY, Kim EJ. Vasogenic edema of the basal ganglia after intra-arterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc*. 2011;49(2):112–5.

ANEXOS

Anexo 1. Tablas cruzadas para los dos grupos de tratamiento diferentes, con sexo, Fisher, Hunt and Hess, tratamiento del aneurisma, localización del aneurisma, localización del vasoespasmo, tipo y grado del vasoespasmo.

			SEXO		Total	
			MUJER	HOMBR E		
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	28	12	40	
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	70,0%	30,0%	100,0%	
		% dentro de SEXO	66,7%	70,6%	67,8%	
		% del total	47,5%	20,3%	67,8%	
	mayor a 600	Recuento	14	5	19	
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	73,7%	26,3%	100,0%	
		% dentro de SEXO	33,3%	29,4%	32,2%	
		% del total	23,7%	8,5%	32,2%	
Total		Recuento	42	17	59	
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	71,2%	28,8%	100,0%	
		% dentro de SEXO	100,0%	100,0%	100,0%	
		% del total	71,2%	28,8%	100,0%	
Pruebas de <u>chi-cuadrado</u>						
	Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)	Significació n exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Prob abili dad en el punt o
Chi-cuadrado de Pearson	,085 ^a	1	,770	1,000	,513	
Corrección de <u>continuidad</u> ^b	,000	1	1,000			
Razón de verosimilitud	,086	1	,769	1,000	,513	
Prueba exacta de Fisher				1,000	,513	
Asociación lineal por lineal	,084 ^c	1	,772	1,000	,513	,234
N de casos válidos	59					

			FISHER			
			I	II	III	IV
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	1	2	15	22
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	2,5%	5,0%	37,5%	55,0%
		% dentro de FISHER	100,0%	66,7%	60,0%	73,3%
		% del total	1,7%	3,4%	25,4%	37,3%
	mayor a 600	Recuento	0	1	10	8
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	0,0%	5,3%	52,6%	42,1%
		% dentro de FISHER	0,0%	33,3%	40,0%	26,7%
		% del total	0,0%	1,7%	16,9%	13,6%
Total	Recuento	1	3	25	30	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	1,7%	5,1%	42,4%	50,8%	
	% dentro de FISHER	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	1,7%	5,1%	42,4%	50,8%	

Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,594 ^a	3	,661	,811		
Razón de verosimilitud	1,886	3	,596	,811		
Prueba exacta de Fisher	1,795			,725		
Asociación lineal por lineal	,074 ^b	1	,785	,856	,450	,132
N de casos válidos	59					

			HUNT AND HESS				Total	
			0	1	2	3	4	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	1	7	12	13	7	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	2,5%	17,5%	30,0%	32,5%	17,5%	100,0%
		% dentro de HUNT AND HESS	100,0%	77,8%	63,2%	72,2%	58,3%	67,8%
		% del total	1,7%	11,9%	20,3%	22,0%	11,9%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	0	2	7	5	5	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	0,0%	10,5%	36,8%	26,3%	26,3%	100,0%
		% dentro de HUNT AND HESS	0,0%	22,2%	36,8%	27,8%	41,7%	32,2%
		% del total	0,0%	3,4%	11,9%	8,5%	8,5%	32,2%
Total	Recuento	1	9	19	18	12	59	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	1,7%	15,3%	32,2%	30,5%	20,3%	100,0%	
	% dentro de HUNT AND HESS	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

	% del total	1,7%	15,3%	32,2%	30,5%	20,3%	100,0%
--	-------------	------	-------	-------	-------	-------	--------

Pruebas de <u>chi-cuadrado</u>						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,727 ^a	4	,786	,853		
Razón de verosimilitud	2,037	4	,729	,844		
Prueba exacta de Fisher	1,760			,844		
Asociación lineal por lineal	,654 ^b	1	,419	,428	,252	,078
N de casos válidos	59					

		TRATAMIENTO ANEURISMA			Total	
			CIRUGIA	TRATAMIENTO ENDOVASCULAR	HIBRIDO	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	29	7	4	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	72,5%	17,5%	10,0%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	64,4%	70,0%	100,0%	67,8%
		% del total	49,2%	11,9%	6,8%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	16	3	0	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	84,2%	15,8%	0,0%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	35,6%	30,0%	0,0%	32,2%
		% del total	27,1%	5,1%	0,0%	32,2%
Total	Recuento	45	10	4	59	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	76,3%	16,9%	6,8%	100,0%	
	% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	76,3%	16,9%	6,8%	100,0%	

			LOCALIZACION ANEURISMA				Total
			SEGMENTO COMUNICANTE	ARTERIA CEREBRAL MEDIA	ARTERIA COMUNICANTE ANTERIOR	PARACLINOIDEO	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	18	11	4	7	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	45,0%	27,5%	10,0%	17,5%	100,0%
		% dentro de LOCALIZACION ANEURISMA	66,7%	78,6%	66,7%	58,3%	67,8%
		% del total	30,5%	18,6%	6,8%	11,9%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	9	3	2	5	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	47,4%	15,8%	10,5%	26,3%	100,0%
		% dentro de LOCALIZACION ANEURISMA	33,3%	21,4%	33,3%	41,7%	32,2%
		% del total	15,3%	5,1%	3,4%	8,5%	32,2%
Total	Recuento	27	14	6	12	59	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	45,8%	23,7%	10,2%	20,3%	100,0%	
	% dentro de LOCALIZACION ANEURISMA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	45,8%	23,7%	10,2%	20,3%	100,0%	

Pruebas de <u>chi-cuadrado</u>						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,256 ^a	3	,740	,775		
Razón de verosimilitud	1,292	3	,731	,747		
Prueba exacta de Fisher	1,384			,728		
Asociación lineal por lineal	,230 ^b	1	,631	,640	,356	,082
N de casos válidos	59					

			LOCALIZACION VASOESPASMO			Total
			CEREBRAL MEDIA	BASILAR Y CEREBRAL POSTERIOR	MIXTO CEREBRAL ANTERIOR Y MEDIA	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	25	1	14	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	62,5%	2,5%	35,0%	100,0%
		% dentro de LOCALIZACION VSC	71,4%	50,0%	63,6%	67,8%
		% del total	42,4%	1,7%	23,7%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	10	1	8	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	52,6%	5,3%	42,1%	100,0%
		% dentro de LOCALIZACION VSC	28,6%	50,0%	36,4%	32,2%
		% del total	16,9%	1,7%	13,6%	32,2%
Total	Recuento	35	2	22	59	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	59,3%	3,4%	37,3%	100,0%	
	% dentro de LOCALIZACION VSC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	59,3%	3,4%	37,3%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	2,256 ^a	2	,324	,387		
Razón de verosimilitud	2,340	2	,310	,366		
Prueba exacta de Fisher	2,322			,337		
Asociación lineal por lineal	1,332 ^b	1	,249	,287	,159	,064
N de casos válidos	59					

			TIPO DE VASOESPASMO			Total
			PROXIMA L	DISTAL	MIXTA	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	19	5	16	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	47,5%	12,5%	40,0%	100,0%
		% dentro de TIPO DE VSC	63,3%	55,6%	80,0%	67,8%
		% del total	32,2%	8,5%	27,1%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	11	4	4	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	57,9%	21,1%	21,1%	100,0%
		% dentro de TIPO DE VSC	36,7%	44,4%	20,0%	32,2%
		% del total	18,6%	6,8%	6,8%	32,2%
Total	Recuento	30	9	20	59	
	% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	50,8%	15,3%	33,9%	100,0%	
	% dentro de TIPO DE VSC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	50,8%	15,3%	33,9%	100,0%	

Pruebas de <u>chi-cuadrado</u>						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,676 ^a	2	,713	,809		
Razón de verosimilitud	,658	2	,720	,809		
Prueba exacta de Fisher	1,059			,612		
Asociación lineal por lineal	,438 ^b	1	,508	,567	,307	,084
N de casos válidos	59					

			GRADO VASOESPASMO			Total
			LEVE	MODERAD O	SEVER O	
grupos de dosis <u>nimo</u>	hasta 600	Recuento	4	11	25	40
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	10,0%	27,5%	62,5%	100,0%
		% dentro de GRADO VSC	57,1%	73,3%	67,6%	67,8%
		% del total	6,8%	18,6%	42,4%	67,8%
	mayor a 600	Recuento	3	4	12	19
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	15,8%	21,1%	63,2%	100,0%
		% dentro de GRADO VSC	42,9%	26,7%	32,4%	32,2%
		% del total	5,1%	6,8%	20,3%	32,2%
	Total	Recuento	7	15	37	59
		% dentro de grupos de dosis <u>nimo</u>	11,9%	25,4%	62,7%	100,0%
% dentro de GRADO VSC		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
% del total		11,9%	25,4%	62,7%	100,0%	

Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	,575 ^a	2	,750	,715		
Razón de verosimilitud	,566	2	,754	,715		
Prueba exacta de Fisher	,699			,715		
Asociación lineal por lineal	,068 ^b	1	,794	,845	,467	,149
N de casos válidos	59					

Anexo 2: Tabla cruzada de dos grupos diferentes de dosis de nimodipino con variables numéricas edad y días de HSA.

Estadísticas de grupo					
	grupos de dosis <u>nimo</u>	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	hasta 600	40	56,90	11,903	1,882
	mayor a 600	19	50,84	14,116	3,238
DIAS DE HSA	hasta 600	40	9,00	3,088	,488
	mayor a 600	19	8,16	2,500	,574

Anexo 3: Tabla cruzada comparando grado de vasoespasmo con tipo de tratamiento del aneurisma.

Tabla cruzada GRADO VSC*TRATAMIENTO ANEURISMA						
			TRATAMIENTO ANEURISMA			Total
			CIRUGIA	TRATAMIENTO O ENDOVASCULAR	HIBRIDO	
GRADO VSC	LEVE	Recuento	6	1	0	7
		% dentro de GRADO VSC	85,7%	14,3%	0,0%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	13,3%	10,0%	0,0%	11,9%
		% del total	10,2%	1,7%	0,0%	11,9%
	MODERADO	Recuento	12	0	3	15
		% dentro de GRADO VSC	80,0%	0,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	26,7%	0,0%	75,0%	25,4%
		% del total	20,3%	0,0%	5,1%	25,4%
	SEVERO	Recuento	27	9	1	37
		% dentro de GRADO VSC	73,0%	24,3%	2,7%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	60,0%	90,0%	25,0%	62,7%
		% del total	45,8%	15,3%	1,7%	62,7%
Total		Recuento	45	10	4	59
		% dentro de GRADO VSC	76,3%	16,9%	6,8%	100,0%
		% dentro de TRATAMIENTO ANEURISMA	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	76,3%	16,9%	6,8%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado						
	Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)	Significaci3n exacta (bilateral)	Significaci3n exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	9,170 ^a	4	0,057	0,053		
Raz3n de verosimilitud	10,971	4	0,027	0,035		
Prueba exacta de Fisher	7,928			,054		
Asociaci3n lineal por lineal	,071 ^b	1	0,790	0,879	0,475	0,122
N de casos v3lidos	59					