



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

**TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA ESTÁNDAR CON ESTIMULACIÓN
NO INVASIVA DEL GANGLIO GENICULADO DEL NERVIIO FACIAL EN
PACIENTES CON VASOESPASMO DE LAS ARTERIAS CEREBRALES.**

TESIS

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

PRESENTA

DRA. DANIA ELIZABETH TRINIDAD ARÉVALO

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017



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

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

“MANUEL VELASCO SUAREZ”

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR
NEUROLOGICA

TUTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA

“MANUEL VELASCO SUAREZ”

DR. JORGE LUIS BALDERRAMA BAÑARES

Asesor de Tesis

Medico Adscrito al Departamento de Terapia Endovascular Neurológica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugia

"Manuel Velasco Suarez"

DRA. LILIANA ESCOBAR

Asesor de Tesis

Medico Adscrito al Departamento de Terapia Endovascular Neurológica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugia

"Manuel Velasco Suarez"

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

Asesor de Tesis

Medico Adscrito al Departamento de De Investigacion Clínica y al Departamento de Neurofisiología Clínica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugia

"Manuel Velasco Suarez"

DRA. DANIA ELIZABETH TRINIDAD AREVALO

Autora

Medico Residente de La Especialidad de Terapia Endovascular Neurológica

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugia

"Manuel Velasco Suarez"

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

Cuando inicie mi educación jamás cruzo por mi mente que trascendiera a tierras extranjeras, a conocer mundos diferentes, a encontrarme diferentes tipos de personas, de las cuales cada día se aprende, esto además de ser mi educación académica, es mi escuela de la vida. Por ello me surge la incógnita: ¿Cual es el significado y que comprendo sobre la palabra agradecer?. Dar gracias cuando corresponde es un gesto humano y habla de la persona que lo hace, así reza una frase sobre el agradecimiento, la cual en este momento leo, pero otra de ellas sigue de la siguiente manera: agradecer es un verbo que expresa el sentimiento que experimenta una persona, normalmente como consecuencia de haber recibido algo, no define si esto es esperado, necesitado o inesperado; en conclusión es una acción que implica mas que palabras, involucra sentir, pensar, actuar, una palabra tan compleja que a la vez se muestra sencilla.

Por ende una vez comprendido el concepto lo único que puedo expresar es el sentimiento que me llena, el agradecimiento a Dios por guiarme, bendecirme y protegerme a lo largo del camino de esta travesía llamada ciclo académico; por brindarme el vivir y otorgarme las oportunidades; pero aun mas importante por darme como Madre a Rina Hércilia Arévalo Ruíz, la mujer por la cual me encuentro escribiendo este agradecimiento y dedicatoria, quien me mostro como ejemplo a perseverar, planear y analizar, quien ha sacrificado su vida por la mía, se atrevió a salir del sitio de confort, enfrentar el mundo y darme uno mejor.

A mi "Mama" María Teresa Arévalo Arévalo, mi Abuela, la mujer que le enseñó a mi Madre a ser ella, quien me formo y permitió tener bases y valores para poder desenvolverme en esta vida, el camino que elegí y Dios me ha permitido seguir.

A mi Padre y mi Hermana Caterín Trinidad Arévalo, quien inicia su camino, a ella le dedico: *"Todo parece imposible hasta que se hace"*.

Regresando al sentimiento ya descrito al inicio, solo puedo expresar que le agradezco a mis tíos Guido Dagoberto Sigüenza, Sonia Elvira Arévalo, Juan Francisco Reyes, Silvia Isabel Arévalo que colaboraron en mi desarrollo, a toda mi

familia, amigos que me apoyaron en los días complicados de 36 ó 72 horas, en las semanas de 14 días. A mis primos les dedico: *"Camina hacia el futuro, abriendo nuevas puertas y probando cosas nuevas, sean curiosos, esto los llevara a nuevos y mejores caminos"*.

Con especial agradecimiento a todos mis maestros, Jorge Luis Balderrama Bañares, Yolanda Aburto Murrieta, Liliana Escobar que han compartido su tiempo, paciencia, dedicación; y especialmente a Marco Antonio Zenteno Castellanos, mi Jefe, Profesional de experiencia, Admirable, Perseverante, Pionero en esta Especialidad, quien me mostro las bases y seguridad de profesión, es una mezcla de lo mejor de las obras, realiza la técnica por instinto; me enseñó: *"Alcanza todo lo que deseas"*; es con todo respeto mi Maestro; a su familia que me animaron en quienes espero este como una grata presencia.

A todos quienes me apoyaron y brindaron cariño en este País Extranjero y Amigo.

Para finalizar a estas horas de la madrugada, a mis compañeros: Christopher Mader, Mario Flores y Agustín López, con quienes iniciamos este viaje que esta por terminar.

A todos ustedes les dedico: *"Pregúntense que están haciendo hoy, para llegar a donde quieren estar mañana"*.

Espero haber cumplido sus expectativas.

Atte. Dania Elizabeth Trinidad Arévalo.

Gracias.

CONTENIDO

1.	GLOSARIO	8
2.	RESUMEN DE ESTUDIO	11
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4.	ANTECEDENTES DIRECTOS DEL PROBLEMA	15
4.1.	Ganglio Genuculado del Nervio Facial.....	18
4.2.	Vasoespasma cerebral	22
4.2.1.	Vasoespasma Angiográfico	22
4.2.2.	Vasoespasma Sintomático	22
4.2.3.	Fisiopatología de Vasoespasma cerebral.....	23
4.2.4.	Diagnóstico del Vasoespasma cerebral	24
4.3.	Estimulación Magnética Transcraueal del Ganglio Genuculado del Nervio Facial	25
5.	DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO	27
5.1.1.	Estimulador Magnético del Ganglio Genuculado del Nervio Facial	27
5.1.2.	Especificaciones técnicas	28
5.1.1.	Operación del Dispositivo y Accesorios.....	30
5.1.2.	Beneficios	30
5.1.3.	Análisis de Riesgos	31
5.1.4.	Indicaciones de Uso	32
5.2.	Resultados de estudios pre-clínicos	32
5.2.1.	Validación Anatómica	33
5.2.2.	Sujetos Sanos.....	33
5.3.	Formulación del problema (Pregunta de Investigación).....	34
6.	JUSTIFICACIÓN	34
7.	HIPÓTESIS	35
8.	OBJETIVOS	35
8.1.	Objetivo General	35
8.2.	Objetivo Específicos.....	35
9.	METODOLOGÍA	36
9.1.	Diseño del estudio.....	36
9.2.	Población de Estudio	36
9.3.	Criterios de Inclusión.....	36
9.4.	Criterios de Exclusión	37
9.5.	Criterios de Interrupción.....	38
9.6.	Criterios de Eliminación	38
9.7.	Muestra	38

9.8.	Variables	39
9.9.	Análisis estadístico.....	42
10.	PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	45
10.1.	10.1 Fase 1: Inicial, Selección y Estimulación	45
10.2.	Fase 2: Seguimiento	48
10.3.	Fase 3: Fin de estudio.....	50
10.4.	Terminación Temprana	50
11.	MECANISMOS PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN	51
11.1.	Procedimiento de Reporte de Eventos Adversos Serios	52
11.2.	Eventos Adversos Definiciones.....	52
11.2.1.	Evaluación de la gravedad y causalidad	53
11.2.2.	Registro y Reporte de Eventos Adversos.....	55
11.3.	Terminación Anticipada de Sujetos de Investigación.....	56
11.4.	Medicación Concomitante.....	56
11.5.	Acceso a la información del Estudio	56
12.	ANÁLISIS DE DATOS.....	57
12.1.	Integridad, Calidad y Manejo de datos.....	57
13.	CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIERAS	58
13.1.	Medidas de bioseguridad para los pacientes que ingresen al estudio.....	59
13.2.	Medidas de Bioseguridad para los Investigadores	59
13.3.	Proceso de obtención de consentimiento informado	59
14.	DOCUMENTOS FUENTE/RETENCIÓN DE DATOS	59
15.	EXÁMENES DE LABORATORIO Y VALORES NORMALES.....	60
16.	POLÍTICAS DE PUBLICACIÓN	60
17.	RESULTADOS Y ANALISIS	60
18.	DISCUSIÓN	95
19.	CONCLUSIONES	97
20.	CRONOGRAMA.....	98
21.	ANEXOS	99
	DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR	113
	HALLAZGOS:.....	124
22.	REFERENCIAS.....	133

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	Arteria Cerebral Anterior
ACI	Arteria Carótida Interna
ACM	Arteria Cerebral Media
ACP	Arteria Cerebral Posterior
AP	Posición Antero Posterior
AX	Angiografía Cerebral
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
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
CI3M	Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
CLASIFICACION BOUTHILLIER	Clasificación anatómica de la Circulación Cerebral, descrita por A. Bouthillier en 1996
cm	Centímetros
CNFV	Centro Nacional de Fármaco-vigilancia
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
CRF	Forma de Reporte de Caso, por sus siglas en Inglés Case Report Form

EA	Evento Adversos
EAD	Evento Adverso del Dispositivo
EAS	Eventos Adverso Serio
ECG	Electrocardiograma
EM	Estimulación Magnética
EMNF	Estimulador Magnético del Ganglio Genuculado
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
EMTr	Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva
EUA	Estados Unidos de América
FCS	Flujo Cerebral Sanguíneo
Fr	French
FRC	Forma de Reporte de Caso
GGNF	Ganglio genuculado del nervio facial
H&H	Escala de Hunt & Hess
HSA	Hemorragia subaracnoidea
ICH	Conferencia Internacional de Armonización, por sus siglas en Inglés
INNN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
IRM	Imagen por 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
MEDINGENIUM	Empresa Mexicana dedicada a brindar Soluciones de Tecnología Médica
mm	Milímetros
MMMS	Mini Mental Test, por sus siglas en ingles MMMS: Mini Mental Status Examination, o Test de Flostein
MPQ	Manipulación Post-Quirúrgica

NIHSS	Escala de evaluación de infarto cerebral del Instituto nacional de Salud de los estados Unidos (NIHSS)
NOM	Norma Oficial Mexicana
Norma ISO 14155	Normativa para la evaluación clínica de dispositivos médicos
s	Segundos
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TCE	Trauma Craneoencefálico
UADE	Efecto Adverso Imprevisto del Dispositivo, UADE por sus siglas en Inglés
UCI/ UTI	Unidad de Cuidados Intensivos/ Unidad de Terapia Intensiva
UTD	Ultrasonografía Transcraneal Doppler

2. RESUMEN DE ESTUDIO

Título	Tratamiento adyuvante a la terapia estándar con estimulación no invasiva del ganglio geniculado del nervio facial en pacientes con vasoespasmó de las arterias cerebrales.
Fase de Estudio	Fase I
Diseño de Estudio	Prospectivo, experimental, Resultados preliminares
Dosis/Exposición	1.6 Tesla durante dos minutos.
Sujetos No.	3 pacientes de estudio inicial
Hipótesis	Una estimulación magnética transcraneal por un período de 2 minutos utilizando 1.6 T (80% de 2 T de la superficie de la antena) al EGGNF con el EM transcraneal, producirá vasodilatación cerebral post-estimulación, medido angiográficamente en pacientes con vasoespasmó cerebral.
Objetivo General	Demostrar que la aplicación única de estimulación con el dispositivo EMNF produce vasodilatación cerebral en pacientes con vasoespasmó de las arterias cerebrales.
Objetivos Específicos	<p>1. Objetivo principal de eficacia</p> <p>Demostrar que la estimulación EMNF produce vasodilatación de las arterias cerebrales en pacientes con vasoespasmó de las arterias cerebrales medida a través de angiografía con parenquimograma e iflow.</p> <p>2. Objetivo Seguridad</p> <p>Demostrar la seguridad en pacientes con vasoespasmó de las arterias cerebrales comparados a la respuesta del estudio en sujetos sanos, sin eventos adversos graves relacionados con la estimulación del EMNF.</p>
Criterios de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoespasmó de las arterias cerebrales causado por HSA o MPQ

	<ul style="list-style-type: none"> • Inicio del Vasoespasmo de las arterias cerebrales dentro de las 8h a la firma del consentimiento informado. • Edad \geq 18, Cualquier sexo
Criterios de Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma, pseudoaneurisma o alguna otra lesión o anomalía vascular que no se haya tratado por clips quirúrgicos o por coils o stents que tengan un riesgo residual de causar una hemorragia intracraneal, con base a criterio médico. • Hiperemia al momento de la estimulación. • Tratamientos intra-arteriales administrados antes de la EMNF. • NIHSS total \geq 20 incluyendo cualquier déficit neurológico focalizado atribuible a vasoespasmo de las arterias cerebrales, medido cuando el paciente no está sedado. • Anormalidades parenquimográficas o angiográficas limitadas a la circulación vertebro-basilar. • Embarazo • Crisis epiléptica previa al empleo del estimulador EMNF que no haya sido atendida adecuadamente con medicación antiepiléptica. • Cuerpos extraños metálicos o dispositivos implantados en la cabeza y cuello (los clips para aneurisma y coils endovasculares son compatibles con resonancia magnética, son permitidos) • Dispositivos de estimulación del nervio vago o de estimulación neural (los marcapasos cardiacos no son aceptados), implante coclear o ayuda auditiva implantada • Condiciones médicas severas o no controladas, de acuerdo a criterio médico. • Condición mórbida, de acuerdo a criterio médico. • Historia de glaucoma.

	<ul style="list-style-type: none"> • Historia de neuropatía incluyendo parálisis de los nervios craneales. • Fractura del hueso temporal de origen traumático dos meses previos. • Hemorragia intracraneal en neuroimagen o HSA de causa o fuente desconocida.
Criterios de Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> • Decisión voluntaria del participante o familiar facultado para abandonar el estudio en cualquier momento una vez iniciado. • Cuando el sujeto no cumpla por cualquier razón con el tiempo y los parámetros de estimulación.
Muestra	Presentación de primeros casos
Sitio de Estudio	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Periodo de Reclutamiento	Periodo inicial, Enero 2016 a Junio 2016
Duración de estudio por paciente	Un mes
Duración del estudio	6 meses.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una estimulación magnética transcraneal del ganglio geniculado del nervio facial (GGNF) produce la vasodilatación de las arterias cerebrales a través de la activación del componente parasimpático vasomotor del nervio facial. Al llevar a cabo esta acción en el contexto del vasoespasmo cerebral modificará el mecanismo fisiopatológico de la condición, reduciendo, por ende, el daño cerebral sufrido por el paciente con vasoespasmo cerebral y mejorando los resultados clínicos.

La intención es obtener datos iniciales de eficacia en pacientes con vasoespasmo cerebral empleando biomarcadores clínicamente relevantes. Es decir, un incremento en el flujo cerebral sanguíneo (FCS), esta variable predice un buen resultado clínico. Además, se espera que el efecto de la estimulación magnética sea transitorio, se debe considerar una aplicación repetida de esta estimulación en el subsecuente estudio de confirmación.

La intención ha sido obtener datos de eficacia inicial en pacientes con vasoespasmo cerebral. Para esto se midió el tiempo de duración del FCS después de una estimulación magnética en este estudio piloto. Se obtendrán otras muestras de eficacia potencial, incluyendo un examen neurológico, además de estudiar la seguridad y tolerabilidad de la estimulación magnética en pacientes con vasoespasmo cerebral.

4. ANTECEDENTES DIRECTOS DEL PROBLEMA

El evento cerebrovascular (EVC) afecta alrededor de 15 millones de pacientes al año y es una de las causas principales de muerte y discapacidad a nivel mundial. Los tratamientos disponibles son solo indicados para menos del 5% de la población de los pacientes [1][2].

Los EVC inducen una disminución del flujo sanguíneo en el cerebro que presentan como consecuencia afectaciones transitorias o permanentes de una o varias áreas del encéfalo. En base a ello la clasificación de las ECV hace referencia a su naturaleza, que la divide en dos grandes grupos: isquémica y hemorrágica. La isquemia se produce como consecuencia de la falta de aporte sanguíneo al encéfalo, mientras que la hemorragia se debe a la extravasación de sangre por la rotura de un vaso sanguíneo intracraneal [3].

Específicamente, la hemorragia subaracnoidea (HSA) corresponde al 6-8% del total de ECV. Tiene una incidencia en Estados Unidos que varía de 21,000 a 33,000 pacientes por año [4], y la prevalencia mundial de 6 a 16 por 100.000 habitantes. La HSA se debe a la extravasación de sangre directamente en el espacio subaracnoideo, siendo la causa más frecuente la rotura de un aneurisma cerebral.

El vasoespasmo 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 [5], [6], [7], [8], [9]. El vasoespasmo 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 [10][11]. Por lo tanto, representa el factor importante a modificar para mejorar el resultado en este grupo de paciente.

El vasoespasmo 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, así como trauma craneoencefálico y la manipulación quirúrgica de la vasculatura arterial especialmente en la cirugía de la región hipotalámico-hipofisiaria [12]. El Centro de Control de Enfermedades y los Institutos Nacionales de Salud (NIH), reportan que cada año cada año alrededor de 1,7 millones de civiles sufrirán daño cerebral traumático (DCT) en EUA; 1.4 millones de visitas hospitalarias y 300,000 hospitalizaciones [13][14]. La incidencia de vasoespasma angiográfico después de UTD es 19 a 68% [15] [13]

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 subaracnoide, desequilibrio entre las sustancias antagonicas de la regulación cerebral como el oxido nitrico y sustancias liberadas por el endotelio vascular [16][17].

El vasoespasma ha sido estudiado desde 1859 donde tempranamente se describe un paciente con secuelas de isquemia cerebral secundarias a la patología [18]. Robert R. Smith organizó el primer acercamiento, con base a una serie de casos enfocados en el vasoespasma; describió 27 casos de muerte secundarios a ruptura aneurismática en 1949 [18]. Posteriormente en 1972 en Jackson (Mississippi) se realizó una conferencia con 18 participantes, entre ellos autoridades en el tema como: Francis Echlin, John Kapp, James T. Robertson, Frederick A. Simeone ; Robert R. Smith, Thoralf M. Sundt, Bryce Weir, Richard White, Robert H. Wilkins, and Nicholas T. Zervas; Enfatizando muchas conferencias con base a esto, prosiguieron, estas incluyeron detalles con base a tiempo, teorías sobre las causas de daño cerebral posterior a HSA (ver **Tabla 1**)

Meeting title	Location, organizer(s)	Resulting book
Subarachnoid Hemorrhage and Cerebrovascular Spasm. The First International Workshop	Jackson, Mississippi, USA, 1972, Robert R. Smith, 18 attendees	Smith, R.R., Robertson, J.T., eds. <i>Subarachnoid Hemorrhage and Cerebrovascular Spasm. The First 'International' Workshop</i> . Springfield: Charles C. Thomas Publisher, 1975.
Second International Workshop on Cerebral Arterial Spasm	Amsterdam, the Netherlands, 1979, A.J.M. van der Werf, 200 participants	Wilkins, R.H., ed. <i>Cerebral Arterial Spasm. Proceedings of the Second International Workshop</i> . Amsterdam, the Netherlands/Baltimore: Williams & Wilkins, 1980.
3rd International Symposium on Cerebral Vasospasm	Charlottesville, Virginia, USA, 1987, Neal Kassell, 197 contributors	Wilkins, R.H., ed. <i>Cerebral Vasospasm. Proceedings of the III International Symposium in Charlottesville</i> . New York: Raven Press, 1988.
4th International Conference on Cerebral Vasospasm	Tokyo, Japan, 1990, Keiji Sano, K. Takakura, Tomio Sasaki	Sano, K., Takakura, K., Kassell, N.F., Sasaki, T., eds. <i>Cerebral Vasospasm. Proceedings of the International Conference on Cerebral Vasospasm</i> . Tokyo: University of Tokyo Press, 1990.
5th International Conference on Cerebral Vasospasm	Edmonton and Jasper, Alberta, Canada, 1993, Bryce Weir	Findlay, J.M., ed. <i>Cerebral Vasospasm. Proceedings of the V International Conference on Cerebral Vasospasm, Edmonton</i> . Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Publishing Company, 1993.
6th International Conference on Cerebral Vasospasm	Sydney, Australia, 1997, Nicholas Dorsch	Dorsch, N.W.C., ed. <i>Cerebral Vasospasm VI. Proceedings of the VIth International Conference on Cerebral Vasospasm</i> . Oslington, Leichhardt, Australia, 1999.
7th International Conference on Cerebral Vasospasm	Interlaken, Switzerland, 2000, Rolf Seiler, 75 participants	Seiler, R.W., Steiger, H.-J., eds. <i>Cerebral Vasospasm. Acta Neurochirurgica, Suppl. 77</i> . Wien, New York: Springer, 2001.
8th International Conference on Cerebral Vasospasm	Chicago, Illinois, USA, R. Loch Macdonald, 90 participants	Macdonald, R.L., ed. <i>Cerebral Vasospasm. Advances in Research and Treatment</i> . New York: Thieme Medical Publishers, 2005.
9th International Conference on Cerebral Vasospasm	Istanbul, Turkey, Talat Kiris	Kiris, T., Zhang, J.H., eds. <i>Cerebral Vasospasm. New Strategies in Research and Treatment. Acta Neurochir Suppl</i> . Wein: Springer-Verlag, 2008.
10th International Conference on	Chongqing, China, Hua Feng, 90 participants	Feng, H., Mao, Y., Zhang, J.H., eds. <i>Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm. Volume 1: Pathophysiology. Acta Neurochir Suppl 110/1</i> . New York: Springer, 2011. Feng, H., Mao, Y., Zhang, J.H. eds. <i>Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm. Volume 2: Clinical Management. Acta Neurochir Suppl 110/2</i> . New York: Springer, 2011.
11th International Conference on Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage	Cincinnati, Ohio, USA, Mario Zuccarello, Joseph F. Clark	To be published in <i>Acta Neurochir Suppl</i> .

Tabla. 1 Referencias de eventos internacionales relevantes de estudio del vasoespasmo cerebral

Fisher describió las características clínicas de isquemia cerebral secundaria a vasoespasmo, por HSA secundaria a ruptura de aneurisma en 1975 [19]. Mencionó entre 3-13 días después de HSA no traumática, este patrón se presentaba en la tercera parte de los pacientes estudiados, su estudio incluyó 293 pacientes con ruptura de aneurismas, a los cuales se le realizó angiografía cerebral y observó vasoespasmo, obteniendo un total de 627 angiografías, corroborado por disminución de diámetro del vaso arterial cerebral [20]. Este conocimiento de la evolución del vasoespasmo, desde el punto de vista angiográfico brindó técnicas y herramientas para su diagnóstico; haciendo

posible asociar el vasoespasma cerebral con deterioro o secuelas neurológicas [21].

En el caso de la HSA no traumática el mecanismo fisiopatológico del vasoespasma cerebral se debe al incremento en la contractibilidad del vaso arterial, además se atribuye a la disfunción endotelial, producto del daño endotelial y la disfunción de receptores de autorregulación en la capa de músculo liso de la arteria y arteriola, en la cual la actividad del complejo receptor- proteína G y miofibrilla sensibles a calcio están alterados [22][23]. Entre otros mecanismos que se ven alterados también: el equilibrio entre sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico) y vasoconstrictoras, que con el tiempo se confirmó con estudios de laboratorio y experimentación en animales, mecanismos propuestos por Tomio Sasaki y Yuichiro Kikkawa [24].

Lo anteriormente mencionado aunado a la primera definición angiográfica de vasoespasma cerebral y de isquemia cerebral fue realizada por Vergouwen y colaboradores [17]; al correlacionar vasoespasma con isquemia cerebral, esto brindó un punto de partida en el diagnóstico de este padecimiento, aunque la presentación clínica de estas entidades no está completamente definida aun en la actualidad, siendo un reto para la presente era.

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 [25]. Adicionalmente se utilizan estudios imagenológicos no invasivos como Doppler Transcraneal, Angiotomografía, Angioresonancia, e invasivos como Angiografía cerebral diagnóstica [26]. Con todo esto con la finalidad de realizar la detección de la patología de forma oportuna, es decir evitar secuelas neurológicas.

4.1. Ganglio Genuculado del Nervio Facial

El GGNF posee un componente motor que controla los movimientos de un lado de la cara, un componente sensorial, y un componente vasomotor que

intervienen los mecanismos de autorregulación cerebral, especialmente en la vasodilatación arterial; a su vez se encuentra situado lateral y posterior al segmento laberintico [27] esto lo vuelve accesible desde el punto de vista topografico y no invasivo (ver Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4).

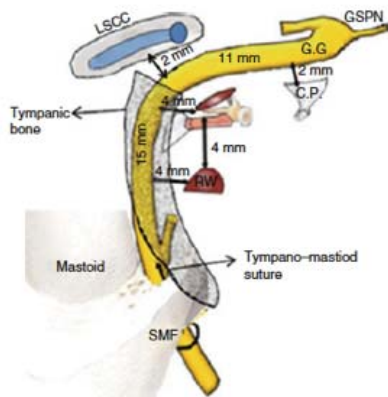


Fig. 1 Esquema anatómico del segmento del tímpano mastoideo del nervio facial, relacionado con el gran nervio petroso superficial, ganglio geniculado, cóclea petrosal [27].

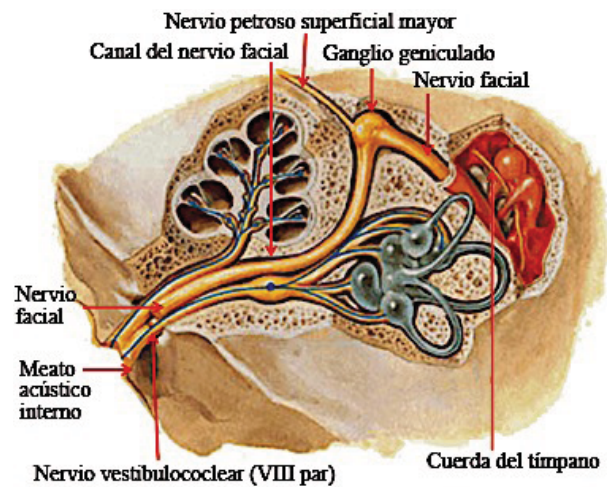


Fig. 2 Esquema anatómico del ganglio geniculado del nervio facial y su relación con el nervio vestibulo coclear (VIII Par craneal) [27].

El GGNF está situado en el extremo lateral del segmento laberintico. Tanto las fibras del dolor de la rama auricular como de las fibras del sabor de la sinapsis de la cuerda del tímpano con la segunda neurona sensorial se encuentran en este ganglio; las fibras secreto-motoras a la glándula lagrimal pasan a través del GGNF y forman el nervio petroso superficial mayor. A nivel del ganglio geniculado, el nervio facial toma una dirección posterior abrupta, formando un ángulo agudo 48° - 86° entre el primero y el segundo segmento del nervio facial [28].

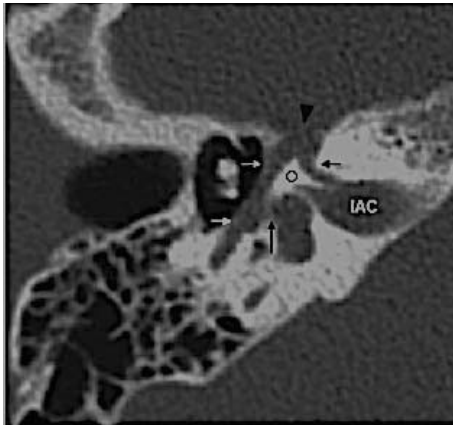


Fig. 3a Tomografía computada. Corte sagital a nivel del segmento laberintico izquierdo, ganglio geniculado señalado en flechas [27].

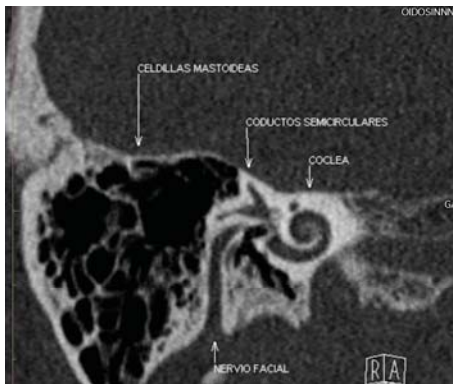


Fig. 3b Tomografía computada. Corte oblicuo axial a nivel del segmento laberintico izquierdo, señalado celdillas mastoideas, conductos semicirculares, coclea y nervio facial, en su trayecto a través del conducto auditivo interno. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología del INNN.

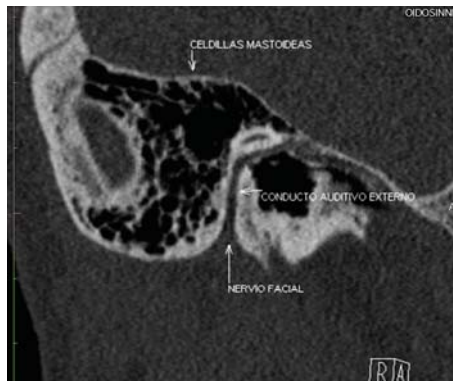


Fig. 3c Tomografía computada. Corte oblicuo axial a nivel del segmento laberintico izquierdo, señalado celdillas mastoideas, conducto auditivo interno y nervio facial. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología del INNN.

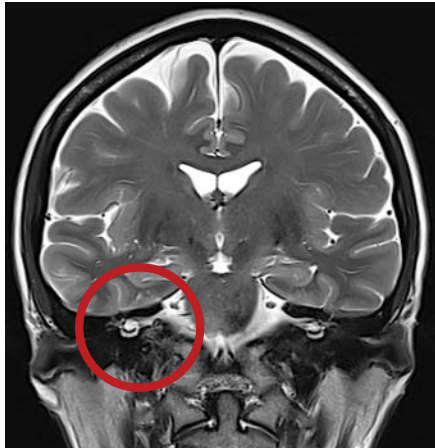


Fig. 4a Resonancia magnética en corte coronal, secuencia T2 Cubo a nivel de ganglio geniculado del nervio facial y cóclea. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología e imagen y del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del INNN.



Fig. 4b Resonancia magnética en corte coronal, secuencia T2 Cubo. Corte con ampliación y énfasis en ganglio geniculado del nervio facial y cóclea. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología e imagen y del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del INNN.

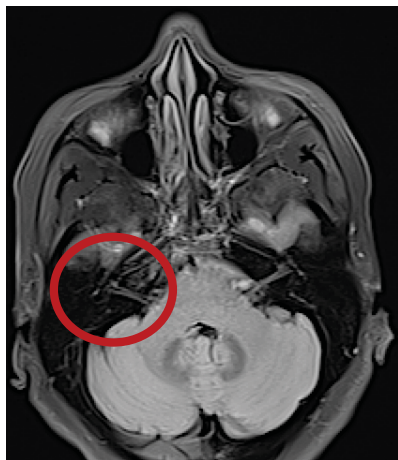


Fig. 4c Resonancia magnética en corte axial, secuencia T2 Flair. Corte con énfasis en ganglio geniculado del nervio facial y cóclea. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología e imagen y del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del INNN.

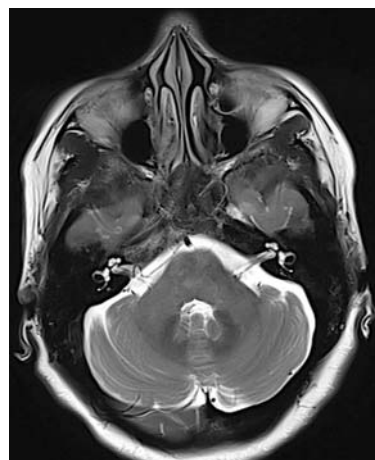


Fig. 4d Resonancia magnética en corte axial, secuencia T2 Cubo. Corte con énfasis ganglio geniculado del nervio facial y cóclea. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología e imagen y del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del INNN.



Fig. 4e Resonancia magnética en corte axial, secuencia 3DTOF. Corte con énfasis ganglio geniculado del nervio facial y cóclea. Imagen cortesía del Departamento de Neuro radiología e imagen y del Departamento de Terapia Endovascular Neurológica del INNN.

4.2. Vasoespasmo cerebral

4.2.1. Vasoespasmo Angiográfico

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. Es identificado entre el 30 y 70% de las arteriografías realizadas a partir del séptimo día de evolución de la HSA, y en cerca de la tercera parte de los casos provoca manifestaciones neurológicas focales dependientes del territorio arterial afectado (vasoespasmo sintomático) [5] [6] [7] [8] [9].

El término Déficit Neurológico Isquémico Tardío, propuesto por Fisher, surge de la correlación entre el vasoespasmo angiográfico y la aparición de las manifestaciones clínicas. Lleva implícito la relación temporal entre el inicio del sangrado subaracnoideo y el deterioro del estado clínico del paciente, a consecuencia de la disminución de la perfusión en un territorio vascular específico [29] [17] [21].

4.2.2. Vasoespasmo Sintomático

El vasoespasmo sintomático se definió por la aparición de manifestaciones clínicas neurológicas que no fueran provocadas por resangrado, hidrocefalia u

otra condición clínica, entre el cuarto y 21 días de evolución del sangrado y hasta 72 horas después de la cirugía [29].

Con fines estadísticos, las manifestaciones clínicas se agruparon en trastornos cognitivos-conductuales, déficit neurológico focales y mixtos. Las manifestaciones focales comprendieron todas aquellas relacionadas con la afectación de una región localizada del encéfalo (sensitivo-motoras) etc. [29].

4.2.3. Fisiopatología de Vasoespasmo cerebral

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 [12]:

- 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.
- Neuropeptidos 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 neuropepticos 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.

4.2.4. 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 [3].

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 neuro-radiológicos 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 [12].

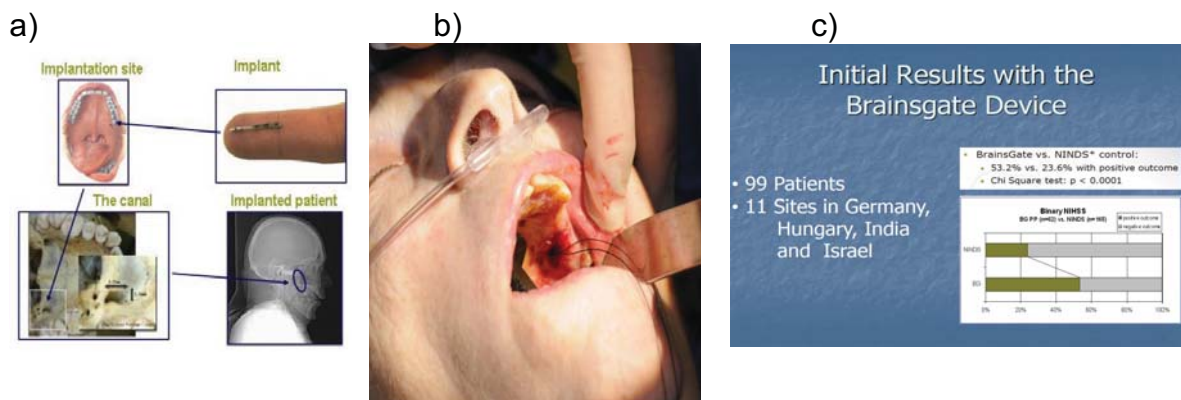
4.3. Estimulación Magnética Transcraneal del Ganglio Genuculado del Nervio Facial

La estimulación del GGNF ha sido propuesta como un nuevo tratamiento para vasoespasma y modificar la evolución natural de la enfermedad. Borsody (2013) propone que actúa incrementando el flujo sanguíneo cerebral para modificar la perfusión a través de la circulación evitando un infarto o isquemia cerebral [30].

Este efecto ha sido comprobado en varios trabajos por Goadsby (1989) [31], Linder (1981) [32], Veneri (2009) [33], García (2013) [34], quienes confirmaron un aumento de la perfusión cerebral después de una estimulación magnética o eléctrica del ganglio geniculado del nervio facial en diversos modelos animales.

Previamente la compañía BrainGate Inc© en Israel, desarrolló un dispositivo genérico para el tratamiento del infarto cerebral agudo en humanos dentro de las primeras 8 a 24h de instalación de la enfermedad, en el que se implanta invasivamente un electrodo a través de la cavidad oral dirigido hacia el ganglio eseno-palatino para estimular eléctricamente el nervio facial, los resultados son preliminares. No obstante, sus resultados son significativos en inducir vasodilatación de las arterias cerebrales. (FDA Pre-Submission Meeting with Nervive, Inc. – December 2, 2014).

Dispositivo BrainGate: (a) Sitio de implantación del electrodo, (b) Procedimiento de implantación, (c) Resultados preliminares no publicados



La base de la estimulación magnética es la inducción electromagnética, descubierta por Faraday en 1831 [35]. Un pulso de corriente fluyendo a través de una bobina de hilo conductor genera un campo magnético. La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la inducción de una corriente secundaria en cualquier conductor cercano.

En el momento en que un pulso de corriente pasa a través de la bobina de estimulación, se genera un campo magnético que atraviesa los tejidos sin modificarse (solamente decae con el cuadrado de la distancia). Este campo magnético variable en el tiempo induce una corriente en la zona estimulada focal, Kobayashi (2003) propone que, de este modo, la EMT podría considerarse como una forma de estimulación eléctrica no invasiva [36], favoreciendo un tratamiento al vasoespasma. Y demostró que la EM aplicada a diferentes áreas de la corteza cerebral es segura y por ello se le ha catalogado como una técnica no-invasiva. Esto tiene su base en investigaciones en modelos animales han demostrado que no existen signos de lesión estructural o muerte neuronal incluso después de periodos de hasta 12 semanas de estimulación diaria a altas frecuencias [36].

Cuando se aplican EMT con la frecuencia de pulsos, duración (número de pulsos / ráfagas y entre pulsos/intervalo de ráfaga), y amplitud apropiada, se induce un efecto vasodilatador que ocurre durante y fuera del período de estimulación [37] [38].

En base a lo anterior la EMT puede ser clasificada como EMT de pulso sencillo, el cual consiste en un solo pulso y en Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) , en trenes de pulso con una frecuencia determinada ($>1\text{Hz}$) y un ancho de banda.

Los eventos adversos (EA) en humanos asociados a la EMTr descritos han sido mínimos e incluyen ardor en el cuero cabelludo, mareo, cefalea y en casos muy esporádicos se ha reportado la ocurrencia de una sola crisis convulsiva similar a las epilépticas (principalmente tras haber estimulado la corteza

motora de forma directa), sin embargo, la duración de la crisis es breve y sin repeticiones ni repercusiones posteriores Nowak (2006) [39] , Classen (1995) [40] y Rossi(2009) [41].

Con respecto a la estimulación en el área auditiva, en los estudios Schönfeldt-Lecuona (2012) y Tringali (2012) mostraron que una sesión única de EMTr aplicada sobre la corteza temporal auditiva de sujetos sanos con una intensidad cercana al umbral motor, no generó alteraciones en el umbral auditivo a frecuencias entre 500 Hz y 10 000 Hz, ni modifica la presencia de emisiones oto-acústicas de la cóclea [42] [43]. No obstante, los magnetos de los implantes cocleares si pueden ser afectados por la EMT [41].

En relación al efecto de la EMT en humanos, se conoce que esta terapia puede ser segura en pacientes que tienen placas de titanio y que la energía ($<10^{-10}$ J) aplicada a los clips de acero inoxidable para aneurismas, equivale a un movimiento vertical <0.0003 mm, lo cual no causa alteraciones en el mismo. [44] [45].

Estos hallazgos incrementan los aspectos de seguridad de la técnica y su carácter no-invasivo, sin embargo, no se han evaluado en humanos los aspectos de seguridad de la EMT cuando se estimula el ganglio geniculado y es por esta razón que en el presente estudio se pretende establecer parámetros de estimulación óptimos y seguros para futuras aplicaciones clínicas.

5. DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

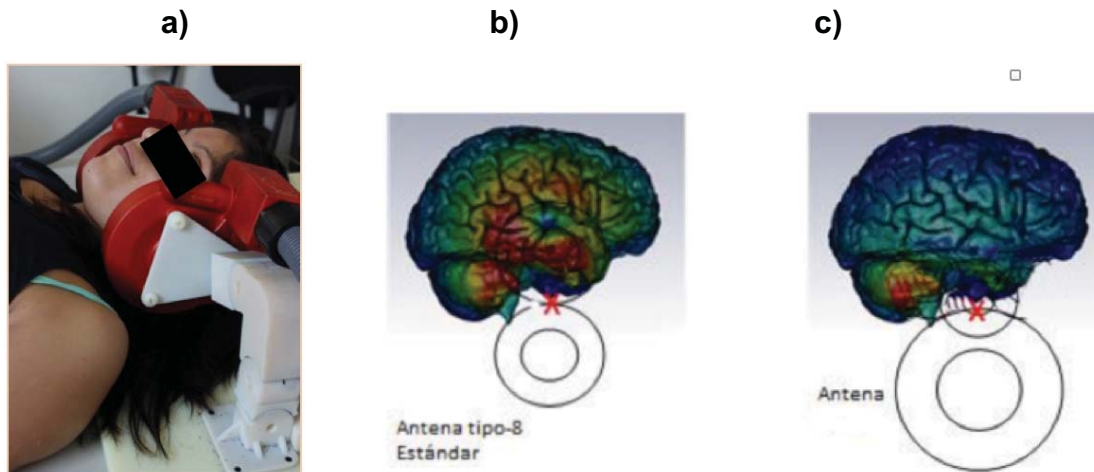
5.1.1. Estimulador Magnético del Ganglio Geniculado del Nervio Facial

El Estimulador Magnético del Ganglio geniculado del Nervio Facial (EMNF) es un dispositivo no-invasivo, que trató condiciones de vasoespasma arterial cerebral, mediante la estimulación del GGNF con energía magnética pulsada. Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du renvoi.. El diseño

básico del EMT es posicionar las bobinas de estimulación a los lados de la cabeza dirigiendo el campo magnético al GGNF a través de **neuro-navegación**, utilizando RM, con secuencias imagenológicas en T1 y T2 cubo isométrico.

La bocina estimuladora a utilizar ha sido desarrollada por el equipo de investigación de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) en conjunto con Neurosoft, las cuales se denomina tipo pingüino (Ver **Fig. 6**), que optimiza la estimulación magnética al modificar la geometría de la antena y permite una estimulación localizada del GGNF en el hueso temporal disminuyendo la exposición del cerebro en un 70% menos; aumentando la seguridad de su uso y disminuyendo riesgos.

Fig. 5 a) Sujeto sano colocándose el sistema desarrollado para la EMNF, b) Simulaciones del campo magnético de una antena comercial, c) Simulación de la antena tipo pingüino.



5.1.2. Especificaciones técnicas

Las antenas de estimulación proporcionan 2 Tesla sobre su superficie, generando un potencial de corriente de 100,000 (A/ms) Antero-Posterior (A-P) con un ancho de pulso de 280us y tiene una inducción del campo eléctrico de 280 V/m, un rango de radiofrecuencia es <5,000 Hz y la temperatura máxima alcanzada es de 41°C [41]. En la **Tabla 2** se enlistan los

componentes del sistema.

Tabla 2 Descripción de los componentes del sistema.

Componente	Descripción Breve
2 Bobinas tipo Pingüino	Bobinas de estimulación conectadas al estimulador y posicionadas en nervio facial
2 Estimuladores Marca Neurosoft	Estimulador magnético. Cada módulo contiene, Enfriador, Unidad de Poder y Unidad de Control
1 Posicionador	Posicionador para la cabeza del sujeto, donde se hace la colocación de las antenas

En la **Fig. 6** se muestra el EMNF en conjunto con las bobinas tipo pingüino que cumplen las normas IEC60601. Esta bobina posee tres unidades: potencia, control y enfriador. Así mismo posee un sistema de enfriamiento interno de la bobina.

Fig. 6 Componentes del Estimulador Magnético Transcraneal de Ganglio Genuculado del Nervio Facial

5.1.1. Operación del Dispositivo y Accesorios

La descripción de la operación del dispositivo y sus accesorios se encuentran descritas en: **Anexo F** – Manual Operación y Uso – Estimulador y **Anexo G** – Manual de Operación y Uso – Neuronavegador.

5.1.2. Beneficios

El EMNF es una opción para pacientes con riesgo de isquemia cerebral secundario a vasoespasmo cerebral. El valor del EMNF para pacientes con vasoespasmo aumentará la supervivencia y calidad de vida, los resultados están basados en tres factores:

1. El EMNF modificara la causa principal de isquemia cerebral (vasoespasmo arterial cerebral), asimismo evitando daño cerebral y neurológico.

2. El EMNF aumentara el tiempo de ventana para el tratamiento de paciente con vasoespasma cerebral.
3. A través de la vasodilatación de las arterias cerebrales el EMNF facilitará la mejora en la distribución de agentes farmacológicos para el vasoespasma y facilitará el acceso de dispositivos endovascular , por lo tanto mejorará la eficacia de ellos.

El valor para los hospitales del EMNF será en la mejora de los resultados de los pacientes y reducirá costos hospitalarios debido a dos factores clave:

1. A través de mejores resultados en los pacientes, el EMNF reducirá el tiempo de estancia en el hospital, incrementar la calidad de vida del paciente y reducir el tiempo de los servicios de rehabilitación.
2. El EMNF será no invasivo y seguro además de será un tratamiento adyuvante al manejo médico, endovascular y quirúrgico estándar del vasoespasma.

5.1.3. Análisis de Riesgos

Basado en la normativa ISO 14971 se llevó a cabo una identificación de riesgos potenciales en el uso del dispositivo con la finalidad de implementar mecanismos de eliminación, mitigación o transferencia de los mismos.

Esta identificación se llevó a cabo tomando en cuenta las siguientes normativas:

- IEC 62366, **Anexo G**, Medical Devices – Application of usability engineering to medical devices (Matriz de daños relacionados con el uso expuesto en el Anexo F de la IEC 62366)
- ISO 14971:2007 Medical devices – Application of risk management to medical devices
- UNE-EN 31010 Gestión del riesgo. Técnicas de apreciación del riesgo.
- Derivado de esta identificación se implementarán acciones encaminadas a reducir los riesgos detectados, a continuación, se describen las medidas a implementar:
- Proporcionar diagramas de uso que indiquen la colocación y alineación recomendada del dispositivo.
- Recomendar el uso del dispositivo fuera de un área con sistemas de imagenología modernos que se puedan alterar el dispositivo.
- Documentar en las indicaciones de uso que no deberá ser usado el dispositivo si la sujeto tiene implantes metálicos en cabeza y/o cuello.
- Implementar una lista de verificación que asegure que se sigue la secuencia de uso recomendada.
- Dentro de los riesgos evaluados no se considera que algún error de uso ponga en peligro a los sujetos.

En el Anexo F se encuentra un análisis del manejo de los eventos adversos, así como las consideraciones éticas y de seguridad que se deben establecer antes, durante y después de la estimulación magnética.

5.1.4. Indicaciones de Uso

La indicación de uso es para pacientes con vasoespasma cerebral por evento vascular-cerebral hemorrágico no traumático (HSA) aneurismático con la finalidad de incrementar la circulación sanguínea en la vasculatura cerebral.

5.2. Resultados de estudios pre-clínicos

Las primeras pruebas de la investigación se presentan en forma más detallada en **Anexo A**.

Las pruebas de EMT del GGNF se realizaron en el Sutter Research Institute en Sacramento, California. El **objetivo** fue definir un medio eficaz de estimulación magnética pulsada del GGNF con el fin de aumentar el FSC, se realizó en seis ovejas, tratadas con un campo magnético focal que fue dirigida hacia el nervio facial porción intra-temporal. En una primera serie de experimentos, el FSC se midió mediante flujometría Doppler láser y el sistema vascular cerebral fue visualizado por angiografía. Los **resultados**: el efecto de la estimulación del GGNF es dependiente de la potencia, frecuencia y el posicionamiento de la bobina de estimulación. Borsody y col. (2014) [46].

En 2013 un estudio de tratamiento de infarto cerebral producidos en perros, Borsody y col. (2013) [30]. La **metodología** para el modelo fue el infarto cerebral generado por la oclusión de la arteria media cerebral (AMC) inyectando coágulos autólogos en la carótida interna. Con una **muestra** de 17 perros de raza mixta. Verificando la oclusión de la AMC por medio de fluoroscopia y angiografía por resonancia magnética (RM). Se realizó EMT (NeNa® y TrackStar®) en 11 perros y un grupo control de 6 perros.

Con base en las investigaciones previas, se desarrolló un sistema para la EMT del GGNF en humanos. El dispositivo cuenta con un sistema y método para posicionar de manera fácil, que inicialmente se validará por neuro-navegación y con estimulación bi-lateral (en la clínica, al inicio del EVC no se conoce que parte del cerebro está infartado, por lo que se propone estimular los dos lados

a la vez). Finalmente se realizaron simulaciones y pruebas in-vitro para demostrar la seguridad del sistema de acuerdo a las normas IEC 60601.

En el periodo 2014-2015, se realizó un estudio en cerdos con el **objetivo** de establecer los requisitos mínimos potencia de las antenas para lograr una estimulación eficaz [47]. El estudio consistió en 27 experimentos en 9 cerdos, modificando la potencia y el tiempo de estimulación; consistió en obtener escaneos de perfusión antes de la estimulación y en intervalos de 30 minutos después de la estimulación. Los **resultados** fueron que un índice de perfusión adecuado con una estimulación de duración de 2, 3.5 y 5 minutos, y en 65%, 80% y 95% de la potencia de la estimulación. Se obtuvo un aumento promedio alrededor del 70% del índice de perfusión del FSC en la línea de base después de un solo tren de estimulación, con un pico máximo de duración de 2 horas, con desaparición del efecto a las 4 horas post-estimulación [47]. **Ver anexo A.**

5.2.1. Validación Anatómica

A través de pruebas pre-clínicas en modelos de sujetos sanos y de infarto isquémico, se demostró que ante una estimulación magnética transcraneal se aumenta el FSC. Y se concluyó que el efecto del aumento en la perfusión dura de 90 minutos a 4 horas, pero se pierde el efecto si el foco de la antena está a más de 1 cm del ganglio geniculado, para poder realizar la aplicación terapéutica de la estimulación magnética sin el uso de neuro-navegación se probaron tres diferentes posicionamientos de acuerdo a la localización de las comisuras de los ojos de los sujetos, punta de la nariz, nasión, canal auditivo y a la posición del ganglio geniculado de acuerdo a estos. Los resultados obtenidos se muestran en la **Anexo A tabla 2**.

5.2.2. Sujetos Sanos

Se realizó un estudio exploratorio en sujetos sanos con el **objetivo** de encontrar el umbral de estimulación magnética del nervio facial (ganglio geniculado) asociado a la tolerabilidad y seguridad en sujetos humanos sanos. Que consistió en 20 sujetos sanos, cada sujeto se sometió a la estimulación

magnética con modelo de rampa de incrementos. Los incrementos de la estimulación magnética fueron del 10% (0.2 Tesla) por 10 segundos desde 10% hasta 60%. Posterior a esto se evaluó durante 5 minutos en la potencia de tolerabilidad del sujeto (60% (1.2 Tesla), 70% (1.4 Tesla), 80% (1.6 Tesla) o 90% (1.8 Tesla)). La **variable** dependiente fue el índice de perfusión por RM, la **variable** independiente fue la estimulación magnética aplicada a diferentes intensidades. Se obtuvo escaneos de perfusión antes de la estimulación y en intervalos de 30 minutos después de la estimulación. En Anexo A tabla 2 se resumen las pruebas clínicas.

Ver **Anexo D-** Folleto del Investigador para información más de detallada de pruebas y descripción del dispositivo

5.3. Formulación del problema (Pregunta de Investigación)

¿La estimulación magnética del GGNF produce vasodilatación de las arterias cerebrales a través de la activación de su componente parasimpático vasomotor?

6. JUSTIFICACIÓN

Es necesario un tratamiento que modifique la fisiopatología del vasoespasmo cerebral, para ello se requiere definir la funcionabilidad y seguridad de la estimulación magnética al nervio facial a través del ganglio geniculado de forma transcraneal.

El tratamiento del vasoespasmo cerebral en HSA aneurismática que no responde al tratamiento médico con Nimodipina oral (evidencia A, Clase I), 3H (Hipervolemia, Hipertensión y hemodilución, Dobutamina y agentes intracisternales (papaverina, milrinona, nicardipina, uroquinasa y rtPA), del cual no existe evidencia de que sea efectivos, es una necesidad.

El tratamiento endovascular con angioplastia con balón, selectivos o superselectivos con infusión de agente intra-arterial (papaverina, calcio antagonistas, nicardipina, verapamil, fasudil, o milrinona), tiene un nivel B, clase IIa, que está indicada en pacientes con vasoespasmismo cerebral sintomático, particularmente aquellos que no responden rápidamente a la terapia hipertensiva [48]. No obstante, estos tratamientos, el vasoespasmismo 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 [10], aumenta los costos hospitalarios en >20% o 2,010 USD e incrementa los días (>5días) en terapia intensiva [7].

A pesar de los avances mayores en las últimas 3 décadas en el tratamiento quirúrgico y endovascular de los aneurismas y mejoría en el cuidado neuro-intensivo, **el vasoespasmismo permanece como una principal causa de muerte y discapacidad en ptes después de una hemorragia cerebral [48].**

7. HIPÓTESIS

La estimulación Magnética en un período de 2 minutos utilizando 1.6 T (80% de 2 T de la superficie de la antena) al GGNF con el EMT, producirá vasodilatación cerebral post-estimulación, medido angiográficamente en pacientes con vasoespasmismo cerebral.

8. OBJETIVOS

8.1. Objetivo General

Demostrar que la aplicación de estimulación con el dispositivo EMNF al GGNF produce vasodilatación cerebral en pacientes con vasoespasmismo.

8.2. Objetivo Específicos

Objetivo principal de eficacia

Demostrar que la estimulación EMNF a través del GGNF produce vasodilatación en pacientes con vasoespasmo medida a través de angiografía con parenquimograma y por iflow.

Objetivo Seguridad

Demostrar la seguridad en pacientes con vasoespasmo comparados a la respuesta del estudio en sujetos sanos, sin eventos adversos graves relacionados con la EMNF.

9. METODOLOGÍA

9.1. Diseño del estudio

Estudio experimental, abierto, de un grupo, adaptativo y fase I.

9.2. Población de Estudio

Pacientes a quienes se les realizó estimulación magnética como como tratamiento adyuvante al tratamiento por vasoespasmo causado tanto por HSA aneurismática, manipulación post-quirúrgica.

El vasoespasmo causado por HSA aneurismática o manipulación post-quirúrgica se diagnostica de acuerdo con los criterios siguientes:

- Evidencia de vasoespasmo por Ultrasonido Doppler Transcraneal con sospecha clínica de vasoespasmo con base al criterio médico [49] y
- Estudios de neuroimagen para descartar hemorragia intracraneal severa que contraindique la vasodilatación cerebral.
- Angiografía cerebral diagnóstica que documente vasoespasmo cerebral; evidenciado en la fase capilar visualizado en parenquimografía.

9.3. Criterios de Inclusión

- ✓ Vasoespasmo causado por HSA aneurismática o manipulación post-quirúrgica

- ✓ Inicio del vasoespasmo dentro de las 8 horas a la firma del consentimiento informado.
- ✓ Edad \geq 18 años
- ✓ Cualquier sexo

9.4. Criterios de Exclusión

- Aneurisma, pseudoaneurisma u otra lesión o anomalía vascular que no se haya tratado por clips quirúrgicos o por coils o stents que tengan un riesgo residual de causar una hemorragia intracraneal, con base a criterio médico.
- Hiperemia al momento de la estimulación.
- Tratamientos intra-arteriales administrados antes de la EMNF.
- NIHSS total \geq 20 incluyendo cualquier déficit neurológico focalizado atribuible a vasoespasmo de las arterias cerebrales, medido cuando el paciente no está sedado.
- Embarazo
- Crisis epiléptica previa al empleo del estimulador EMNF que no haya sido atendida adecuadamente con medicación antiepiléptica.
- Cuerpos extraños metálicos o dispositivos implantados en la cabeza y cuello (los clips para aneurisma y coils endovasculares son compatibles con resonancia magnética, son permitidos)
- Dispositivos de estimulación del nervio vago o de estimulación neural (los marcapasos cardiacos no son aceptados), implante coclear o ayuda auditiva implantada
- Condiciones médicas severas o no controladas, de acuerdo a criterio médico.
- Condición mórbida, de acuerdo a criterio médico.
- Historia de glaucoma.
- Historia de neuropatía incluyendo parálisis de los nervios craneales.
- Fractura del hueso temporal de origen traumático dos meses previos.
- Hemorragia intracraneal causa o fuente desconocida.

9.5. Criterios de Interrupción

- Hipertermia tisular.
- Crisis convulsiva durante o inmediatamente post-estimulación.
- Decisión propia de sujeto.
- Inestabilidad hemodinámica del paciente durante la estimulación.

9.6. Criterios de Eliminación

- Decisión voluntaria del participante o familiar facultado para abandonar el estudio en cualquier momento una vez iniciado.
- Cuando el sujeto no cumpla por cualquier razón con el tiempo y la potencia de estimulación magnética.

9.7. Muestra

Pacientes co diagnóstico de Vasoespamo cerebral que cumplan los criterios del estudio durante un el periodo de enero a junio de 2016.

9.8. Variables

Variable	Definición operacional	Descripción	Instrumento de Medición	Tipo	Escala
Demográfica	Edad	Dato cuantitativo continuo que determina el tiempo de vida .	Historia clínica	Escalar	Años
	Genero	Hombre o mujer.			Dicotómica
	Días de evolución	Días posterior a la presencia de inicio de síntomas.			Días
	Índice de masa corporal	Dato cuantitativo continuo que determina la razón entre la talla y el peso.	Expediente clinico con Peso y talla	Escalar	Kg/cm2
Eficacia	Período (TTP-Time to pick) iflow	Dato cuantitativo continuo, determina el tiempo de tránsito que tarda el contraste de pasar de un punto a otro.	AX pre y post estimulación	Escalar	s
	Paranquimo-grama	Dato cualitativo que	AX pre y post estimulación	Nominal	Normal, anormal

		determina el adecuado llenado con medio de contraste de los capilares en la fase parenquimato sa cerebral.			
	Diametro del vaso arterial afectado	Dado cuantitativo que mide el diametro del vaso arterial en estudio.	AX pre y post estimulación	Escalar	mm
Seguridad	Evaluación clínica*	Dato cuantitativo discreto que determina la Hemorragia Subaracnoide a. Utilizando escalas clínicas e Imagenológicas	Escalas Hunt & Hess Escala Fisher Escala NIHSS sin sedación Mini Mental Status Examination MMSS *	Nominal	0, I, II, III, IV, V I, II, III, IV 0-42 1-30
	FCS Doppler	Dato cuantitativo continuo, determina el FCS por UTD	UTD pre y post estimulación	Escalar	cm/s
	Temperatura	Dato cuantitativo continuo que determina la	Expediente clínico	Escalar	°C

	temperatura corporal.			
Presión intracraneal*	Dato cuantitativo continuo que determina la presión intracraneal, solo si posee el dispositivo de medición.	Expediente clínico	Escalar	mmHg
Evaluación de VIII nervio craneal	Dato cuantitativo continuo que determina la conductividad del octavo par craneal.	Latencia Corta PE (pre-estimulación y post estimulación)	Escalar	ms, normal / anormal
Frecuencia cardiaca	Número de veces por minuto que late el corazón	Expediente clínico	Escalar	l/min (normal/ anormal)
Presión arterial media	Dato cuantitativo continuo que determina la presión arterial media a través de un transductor de presión invasivo.	Expediente clínico	Escalar	mmHg (normal/ anormal)
Frecuencia respiratoria	Numero de respiraciones por minuto	Expediente clínico	Escalar	resp/min (normal/ anormal)

Lesiones cutáneas en sitio de estimualción	Dato cualitativo	Evaluación clínica general	Nominal	Si, No
Eventos Adversos	Dato cualitativo	Formato de Eventos Adversos	Nominal	Serio / no serio
Efecto Adversos del dispositivo	Dato cuantitativo	Formato de Efectos Adversos del Dispositivo	Nominal	Serio / No serio

9.9. Análisis estadístico

El efecto inmediato de una estimulación EMT al GGNF sobre el FCS se determinó cualitativamente y cuantitativamente al comparar los angiogramas pre y post estimulación y los estudios de parenquimografía y por iflow. Los efectos a mayor plazo se evaluaron por medio de UDT con medidas de velocidad de flujo de las arterias con vasoespasmo.

Se empleó la escala de infarto de los Institutos Nacionales de Salud de EUA (NIHSS) para evaluar clínicamente la presencia de isquemia cerebral. La ventana terapeutica se utilizo para la valoración clínica (sin medicamentos que alteren el estado neurologico).

En la evaluación post estimulación, se utilizó los estudios angiográficos o parenquimográficos post-estimulación (30 minutos post estimulación). Y para su analisis se describe en la tabla 3.

Tabla 3 Medidas objetivas de resultados de eficacia.

Medición	Análisis
Perfusión evaluada por parenquimografía e iflow.	Evaluación por un médico con especialidad en terapia endovascular que evaluará las condiciones entre la línea de base pre-estimulación e inmediatamente post estimulación. Pruebas de normalidad para aplicar pruebas paramétricas o no paramétricas.
Calibre arterial evaluado por angiografía	Evaluación por un médico con especialidad en terapia endovascular que evaluará la diferencia entre la línea de base pre-estimulación e inmediatamente post estimulación. A través de la medición del diámetro arterial de la porcion sana y la porcion con reducción del diametro (vasoespasm) de la misma arteria.
Ultrasonido Doppler transcraneal (UDT)	Cambio promedio en la velocidad media de flujo en arterias vasoespásticas identificadas por un UDT de línea de base previo a la estimulación
Cambio en NIHSS (sin sedación)	Análisis descriptivo
H&H	Análisis descriptivo
Escala de Fisher	Análisis descriptivo

Para realizar el análisis de las variables en base a la siguiente tabla:

Tabla 5 Medidas del resultado de Seguridad.

Medición	Análisis
Eventos adversos.	Descriptiva: Taquicardia, bradicardia probablemente asociada a la maniobra,

hipotensión o hipertensión arterial asociada a la maniobra.

Efectos adversos del dispositivo

Descriptiva

Signos vitales: Frecuencia cardiaca, presión sanguínea, oximetría.

Cambios >20% de línea de base en frecuencia cardiaca y presión sanguínea; cambios >5% de línea de base en oximetría.

Pruebas de audiológicas: potenciales evocados.

Evaluación por un especialista y juzgado como cambio o no cambio con respecto a línea de base.

Anormalidades neurológicas.

No paramétrica, realizada por examinación física de un neurólogo.

Eventos adversos relacionados a la estimulación simpática del nervio facial y del nervio vago

lagrimeo, salivación, movimientos faciales y de cuello, sensación anormal del gusto, sensación de parestesia, sensaciones en dientes.

convulsiones, alteraciones en los potenciales evocados auditivos

Crisis conclusivas durante o inmediatamente post estimulación

10. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

El procedimiento del estudio constó de tres fases, a continuación descritas:

10.1. 10.1 Fase 1: Inicial, Selección y Estimulación

En esta fase inicial se realizó el enrolamiento de los sujetos de estudio y se realizaron las siguientes actividades:

Enrolamiento

1. **Antecedentes:** Se realizó la recopilación de información importante del paciente, como antecedentes personales y antecedentes sociales.
2. **Criterios de Elegibilidad:** al no cumplir los criterios de inclusión el sujeto no puede seguir participando en el estudio.
3. **Consentimiento Informado:** Se llevó a cabo el proceso de obtención del consentimiento de informado.
4. **Ultrasonido Doppler Transcraneal:** Se realizó este proceso para evaluar la velocidad en arterias cerebrales del flujo vasoespástico antes de realizar la estimulación.
5. **Angiografía con parenquimograma:** Permitió evaluar el estado de las venas y arterias previo a la estimulación magnética y a identificar donde se encuentra la zona de vasoespasmo.
6. **Evaluación Neurológica:** Consistió en una exploración para obtener un diagnóstico sintomático. Esta evaluación revisó en general funciones corticales superiores, nervios craneales, sistemas sensitivos, motores, cerebrosos, atáxicos y datos meníngeos.
7. **Escalas Hunt & Hess, Fisher, NIHSS sin sedación:** La escala Hunt & Hess permitió evaluar la severidad de la hemorragia subaracnoidea. La escala Fisher predice el riesgo del vasoespasmo cerebral después de una hemorragia subaracnoidea y la escala NIHSS se empleó para valorar las funciones neurológicas básicas. La aplicación de dichas escalas permitió conocer la severidad y el estado neurológico del paciente antes de la estimulación. A la vez que se utilizó para evaluar la seguridad del estudio.

8. **Mini Mental Status Examination MMSE:** Evaluación breve del estado mental, permite observar el estado y progresión del estado cognitivo. se utilizó para evaluar la seguridad del estudio.
9. **Presión intracraneal:** Medición de la presión intracraneal que representa un parámetro importante en la hemorragia subaracnoidea y sus complicaciones. Unicamente en pacientes que cuenten con ello.
10. **Exámenes:** laboratorio basal, electrocardiograma.
11. **Valoración por neuroanestesiología:** evaluación requerida para procedimientos invasivos, incluyó angiografía o procedimientos que requieran sedación o cualquier otro tipo de tratamiento con anestesia.
12. **Angiotomografía cerebral:** estudio basal para el diagnóstico de vasoespasma.

Pre-estimulación

13. **Resonancia T1 y T2 cubo isométrico de cerebro:** Secuencias que proporcionarán mediciones del flujo sanguíneo e imágenes anatómicas y que son fueron utilizadas para la neuro-navegación.
14. **Pruebas auditivas mediante potenciales evocados:** Evaluación de la actividad eléctrica del cerebro frente a estímulos externos, en este caso el estímulo es del tipo auditivo.
15. **Angiografía:** Angiografía cerebral, con dispositivos angiográficos con inyector marca MedRad, con valores de 7 ml por segundo de contraste por 2 segundos, presión de 150 PSI, retardo de 2 segundos.
16. **con parenquimograma, iflow:** Durante la angiografía se utilizó la aplicación iflow con la cual es posible calcular y desplegar curvas de flujo por píxel. Así como el parámetro del flujo de sangre de un área definida, tiempo máximo de opacidad, el área bajo la curva, etc.
17. **Examinación física general:** Permite evaluar el estado de diferentes secciones del cuerpo, como son: cabeza, cuello, tórax, audiometría, abdomen, extremidades y neurológico.

18. Evaluación continua de signos vitales: Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas.

19. Eventos Adversos: Se evaluó si existen eventos adversos.

20. Colocación del dispositivo de estimulación magnética en base a neuronavegación, posterior a la angiografía cerebral.

Estimulación

21. Todos los pacientes recibieron el tratamiento médico, quirúrgico o endovascular estándar independientemente de los resultados obtenidos, los pacientes recibieron el tratamiento farmacológico endovascular estándar con nimodipino (intra-arterial) de acuerdo al protocolo del Departamento de Terapia Endovascular neurológica, si así lo requirieron

22. Estimulación EMNF durante 2 minutos: se aplicó de un campo magnético al sujeto de forma no invasiva con el fin de inducir un campo eléctrico en estructuras adyacentes a la zona de estimulación. Una vez con la imagen reconstruida en tercera dimensión.

23. Evaluación de signos vitales continuos: Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas mientras se realiza la estimulación magnética.

24. Eventos Adversos: Se evaluó si existieron eventos adversos durante la estimulación.

Post-estimulación – 5 minutos y 30 minutos

Se realizó los tres puntos que se explican a continuación, 5 minutos después de la estimulación, así como 30 minutos después de la estimulación.

- 1. Angiografía con parenquimograma, iflow:** Durante la angiografía se utilizó la aplicación iflow con la cual es posible calcular y desplegar curvas de flujo por píxel. Así como el parámetro del flujo de sangre de un área definida, tiempo máximo de opacidad, el área bajo la curva, etc.
- 2. Evaluación de signos vitales continuos:** Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas después de la estimulación magnética.

3. **Eventos Adversos:** Se evaluó si existen eventos adversos continuamente después de la estimulación magnética.

Post-estimulación – 60 minutos

4. **Evaluación Neurológica:** Consistió en una exploración para obtener un diagnóstico sintomático, como ha sido descrito previamente.
5. **Escalas Hunt & Hess, Fisher, NIHSS:** La aplicación de dichas escalas permite conocer la severidad y el estado neurológico del paciente después de la estimulación.
6. **Mini Mental Status Examination MMSE:** Evaluación breve del estado mental, permitió observar la progresión del estado cognitivo después de realizar la estimulación.
7. **Evaluación de signos vitales continuos:** Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas 60 minutos después de la estimulación magnética.
8. **Eventos adversos:** Se evaluó si existen eventos adversos 60 minutos después de la estimulación magnética.
9. **Presión Intracraneal:** Medición de la presión intracraneal que representa un parámetro importante en la hemorragia subaracnoidea y sus complicaciones. Sólo en aquellos que tengan los dispositivos de medición instalados.

10.2. Fase 2: Seguimiento

La etapa de seguimiento represento las actividades que se realizan después de 24 horas que se aplicó la estimulación magnética a los pacientes. Los minutos, horas y días subsecuentes en los cuales es necesario el monitoreo del paciente.

Post-estimulación – Tiempo adicional 24, 4h, 6h, 8h, 12h opcional

1. **Angiografía:** Permitted evaluar el estado de las venas y arterias previo a la estimulación magnética.

2. **Ultrasonido Doppler Transcraneal:** Se realizó este proceso para evaluar la velocidad en arterias del flujo vasoespástico después de realizar la estimulación.
3. **Escalas Hunt & Hess, Fisher, NIHSS:** La aplicación de dichas escalas permite conocer la severidad y el estado neurológico del paciente.
4. **Evaluación Neurológica:** Consiste en una exploración para obtener un diagnóstico sintomático. Tal como ha sido descrito.
5. **Mini Mental Status Examination MMSE:** Evaluación breve del estado mental, permite observar la progresión del estado cognitivo después de realizar la estimulación.
6. **Evaluación de signos vitales continuos:** Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas.
7. **Eventos adversos:** Se evaüó si existen eventos adversos.

Post-estimulación- Día 1-6

8. **Resonancia de cabeza o tomografía (opcional):** Secuencias que proporcionan mediciones del flujo sanguíneo e imágenes anatómicas.
9. **Angiografía (opcional):** Permitirá evaluar el estado de las venas y arterias previo a la estimulación magnética.
10. **Ultrasonido Doppler Transcraneal:** Se realizó este proceso para evaluar la velocidad en arterias del flujo vasoespástico los 6 días subsecuentes a la estimulación magnética.
11. **Escalas Hunt & Hess, Fisher, NIHSS:** La aplicación de dichas escalas permite conocer la severidad y el estado neurológico del paciente.
12. **Evaluación Neurológica:** Consiste en una exploración para obtener un diagnóstico sintomático. Tal como ha sido descrita.
13. **Examinación general:** Permite evaluar el estado de diferentes secciones del cuerpo, como son: cabeza, cuello, tórax, audiometría, abdomen, extremidades y neurológico.

14. **Evaluación de signos vitales continuos:** Monitoreo y registro continuo de variables fisiológicas durante los 6 días subsecuentes a la estimulación magnética.

15. **Eventos adversos:** Se evalúa si existen eventos adversos.

10.3. Fase 3: Fin de estudio

Fin de estudio – Día 7

16. **Evaluación Neurológica:** Consistió en una exploración para obtener un diagnóstico sintomático. Tal como ha sido descrita.

17. **Examinación general:** Permitió evaluar el estado de diferentes secciones del cuerpo, como son: cabeza, cuello, tórax, audiometría, abdomen, extremidades y neurológico.

18. **Mini Mental Status Examination MMSE:** Evaluación breve del estado mental, permite observar la progresión del estado cognitivo en el último día del estudio.

19. **Eventos adversos:** Se evalúa si existen eventos adversos al final del estudio.

20. **Pruebas Auditivas mediante potenciales evocados:** Evaluación de la actividad eléctrica del cerebro frente a estímulos externos, en este caso el estímulo es del tipo auditivo.

10.4. Terminación Temprana

En caso de que el paciente de por terminada su participación en cualquier momento del estudio, será necesario realizar las siguientes actividades:

1. **Ultrasonido Doppler Transcraneal:** proceso para evaluar la velocidad en arterias del flujo vasoespástico.

2. **Evaluación Neurológica:** exploración para obtener un diagnóstico sintomático. Tal como ha sido descrita.

3. **Mini Mental Status Examination MMSE:** Evaluación breve del estado mental, permite observar la progresión del estado cognitivo en el último día del estudio.

4. **Examinación general:** evalúa el estado de diferentes secciones del cuerpo, como son: cabeza, cuello, tórax, audiometría, abdomen, extremidades y neurológico.
5. **ECG de 12 derivaciones:** Registro de la actividad eléctrica del corazón mediante 12 derivaciones.
6. **Eventos adversos:** Se evalúa si existen eventos adversos al final del estudio.
7. **Pruebas auditivas mediante potenciales evocados:** Evaluación de la actividad eléctrica del cerebro frente a estímulos externos, en este caso el estímulo es del tipo auditivo.

11. MECANISMOS PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN

Con la finalidad de garantizar en todo momento el bienestar del sujeto, todos los procedimientos del estudio fueron aplicados por el investigador principal, sub-investigador y/o personal de enfermería debidamente capacitados y delegados. El Investigador principal cumplió con todas las responsabilidades para conducir un estudio de Investigación señaladas en la normatividad institucional, legislación local e internacional aplicable y en las Buenas Prácticas Clínicas. El investigador principal fue el responsable de asignar a los pacientes y su decisión será definitiva para la inclusión, exclusión o eliminación de los sujetos de estudio. En todo momento se observaron las normas éticas aplicables y de las **Buenas Prácticas Clínica**. En caso de que los sujetos presenten eventos adversos relacionados al uso del dispositivo, el investigador principal fue responsable de seguir al paciente y otorgar el tratamiento necesario hasta la resolución del mismo. El Investigador Principal fue el responsable de Reportar los Eventos Adversos Serios y no Serios al Comité de Ética en Investigación.

11.1. Procedimiento de Reporte de Eventos Adversos Serios

En cada fase se interrogó/evaluó al sujeto para identificar la ocurrencia de eventos adversos. Todos los eventos, relacionados o no con el uso del dispositivo fueron registrados en el expediente clínico del sujeto y en la forma de reporte de caso correspondiente (Formato de Evento Adverso). No se presentaron eventos adversos de ningún tipo.

11.2. Eventos Adversos Definiciones

Los eventos adversos en cuanto a su gravedad pueden clasificarse como Eventos Adversos Serios y Eventos Adversos no Serios.

Eventos Adversos (EA) según la **norma ISO 14155**: Se define como evento adverso a todo acontecimiento médico desfavorable, enfermedad o daño accidental o signos clínicos desfavorables presentes en los sujetos del estudio, un usuario o un tercero.

Efectos Adversos del dispositivo (EAD) según la **norma ISO 14155**. Un Efecto Adverso relacionado con el dispositivo es toda respuesta desfavorable e imprevista a un dispositivo médico. Esta definición incluye todo evento que surja de las deficiencias o insuficiencias de las instrucciones de uso o de implementación del dispositivo. Esta definición incluye todo evento que resulte del error del usuario.

Evento Adverso Serio (EAS), según la **norma ISO 14155**.

Un evento adverso serio es cualquier incidente que ocurre en el transcurso de la participación del sujeto en una investigación, el cual resulta en:

1. La muerte
2. Deterioro serio de la salud del sujeto que: Resultó en una enfermedad o lesión con riesgo de muerte; Resultó en una discapacidad permanente de una estructura o función corporal; Requirió hospitalización o

prolongación de la hospitalización; Resultó en una intervención médica o quirúrgica para evitar la discapacidad permanente de una estructura o función corporal

Efecto Adverso Serio del Dispositivo. Según la **norma ISO 14155**.

Todo efecto adverso del dispositivo que haya resultado en cualquiera de las consecuencias de un evento adverso serio o que pudiera haber conducido a cualquiera de estas consecuencias si no se hubiera tomado las medidas apropiadas, o si no se hubiera realizado la intervención o si las circunstancias hubieran sido menos oportunas.

Efecto Adverso imprevisto del dispositivo (UADE, por sus siglas en inglés) según 21 CFR 812.150, 812.3

11.2.1. Evaluación de la gravedad y causalidad

Se utilizó las siguientes definiciones para calificar la gravedad de cada evento adverso:

Leve	Signo o síntoma que no interfiere con la actividad normal del sujeto o es pasajero y que se resuelve sin necesidad de tratamiento y no deja secuelas.
Moderado	Interfiere con la actividad normal del sujeto y/o requiere tratamiento sintomático.
Severo	Síntoma(s) que causa(n) molestias graves y tienen un impacto significativo en la actividad normal del sujeto y requiere tratamiento.

Se utilizó las siguientes definiciones para evaluar la **relación** del evento adverso con el uso del dispositivo del estudio:

No relacionado **No asociado con la aplicación del dispositivo y debido a una enfermedad concomitante o subyacente o al efecto de otro dispositivo o fármaco.**

Improbable Poca relación o relación extemporánea con el dispositivo del estudio y/o existe una etiología alternativa más probable.

Posible La secuencia temporal entre la aplicación del dispositivo y el evento es tal que la relación es posible o la enfermedad del sujeto o el tratamiento concomitante pudieron ser la causa del evento adverso.

Probable La secuencia temporal es relevante o el evento disminuye al completarse la aplicación del dispositivo o al retirarlo o bien el evento no se puede explicar en forma razonable dada la afección del sujeto.

Muy probable La secuencia temporal es relevante y el evento disminuye al completarse la aplicación del dispositivo o al retirarlo o bien el evento reaparece cuando se repite la aplicación del dispositivo (reaplicación).

Definiciones para evaluar la **relación** del evento adverso con la realización del procedimiento de tratamiento del estudio:

No relacionado **No asociado con el procedimiento del estudio se debe a una enfermedad concomitante o subyacente o al efecto de otro dispositivo o fármaco.**

Improbable Poca relación o relación extemporánea con el procedimiento del estudio y/o existe una etiología alternativa más probable.

Posible La secuencia temporal entre el procedimiento y el evento es tal que la relación no es improbable o bien la enfermedad del sujeto o el tratamiento concomitante pudieron ser la causa del evento adverso.

Probable	La secuencia temporal es relevante o bien el evento disminuye al completarse el procedimiento del estudio o bien el evento no se puede explicar en forma razonable dada la afección del sujeto o alguna otra causa.
Muy probable	La secuencia temporal es relevante y el evento disminuye al completarse el procedimiento del estudio.

11.2.2. Registro y Reporte de Eventos Adversos

No se presentaron eventos adversos de ningún tipo, se llevó a cabo la búsqueda y registro de todos los acontecimientos.

Datos del Patrocinador para reporte de Eventos Adversos Serios:

Ing. Antonio René Martínez Bernal

Tel: 5522 1369, 9001 0266

Correo electrónico: rene.martinez@medingenium.com.mx

Se mantuvo reporte de todos los datos en los sujetos de investigación y se ha informado regularmente de la evolución de cada caso al Comité de Ética en Investigación y/o de acuerdo al tiempo establecido en los procedimientos propios de los Comités.

El patrocinador ha sido el encargado de reportar los Eventos Adversos Serios a la autoridad regulatoria, COFEPRIS/Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) en un periodo máximo de 15 días hábiles posteriores a su notificación. No fue necesario, no se presentaron Eventos Adversos.

11.3. Terminación Anticipada de Sujetos de Investigación

Durante el desarrollo de la presente investigación, se determino que: la terminación anticipada del sujeto en cualquier momento del estudio en los siguientes casos:

- Si el sujeto presenta alguna complicación que ponga en riesgo su salud o integridad.
- Si en algún momento se presenta compromiso de la integridad del sistema nervioso.
- Si un sujeto presenta signos o síntomas de hipertermia tisular durante el tratamiento, o alguna molestia que a juicio del clínico sugiera ser ocasionada por la exposición se suspenderá su participación del estudio.
- Si alguno de los sujetos durante el transcurso del estudio sospecha de embarazo.
- Si un sujeto decide retirarse voluntariamente del estudio.

11.4. Medicación Concomitante

Se utilizaron medicamentos en el tratamiento de los pacientes con vasoespasmo en base a necesidad de cada caso individualizado, se documento la fecha de inicio, la cantidad y la fecha de terminación de estos tratamientos quedaron registradas en el expediente del paciente y en la forma de reporte de caso correspondiente. Se inicio con el tratamiento intra arterial con nimodipino posterior a realizado el experimental y luego independiente de sus resultados.

11.5. Acceso a la información del Estudio

Se mantuvo el acceso directo a los expedientes, carpetas, CRF, documentos y demás datos necesarios de los sujetos seleccionados para el monitoreo, auditorías, revisión e inspección por parte del patrocinador y/o de la autoridad sanitaria correspondiente.

12. ANÁLISIS DE DATOS

Todos los datos e imágenes fueron procesados por el investigador, se utilizó los recursos de infraestructura institucional y sus equipos, adicionalmente se proesaron con apoyo del Programa Comutacional Osirix y el Programa Excel.

12.1. Integridad, Calidad y Manejo de datos

El expediente clínico de los sujetos de investigación se llevará de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana **NOM-004-SSA3-2012** del Expediente Clínico y será considerado el documento fuente, así como cualquier otro documento que contenga información esencial sobre diagnósticos y tratamientos médicos aplicados al paciente.

El estudio quedará abierto para cualquier tipo de auditoría que requiera realizar la autoridad regulatoria correspondiente, el Comité de Ética e Investigación del sitio, así como el patrocinador "**Nombre del Patrocinador**", de tal forma que se permita verificar en cualquier momento del estudio que éste es conducido conforme a lo establecido en el protocolo, las buenas prácticas clínicas y la regulación aplicable.

Se protegerá la confidencialidad del sujeto asignándole un identificador único el cuál será utilizado al momento de reportar los datos del estudio del sujeto. Se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos, respetando las reglas de privacidad y confidencialidad, de acuerdo con los requerimientos regulatorios aplicables.

Para asegurar el manejo e integridad de los datos se seguirán los lineamientos establecidos en la sección 5.5 de las buenas prácticas clínicas llevándose para tal efecto las siguientes acciones:

- Para registrar los datos descritos en el protocolo solo se utilizarán los formatos de reporte de casos diseñados con base a las actividades del

protocolo, tomando como documentación fuente el expediente clínico de los sujetos de investigación.

- El patrocinador proveerá al sitio de estudio instrucciones claras del llenado de los formatos de reporte de casos.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y FINANCIERAS

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó en apego a los estándares de la BPC de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) y de acuerdo con la Declaración de Helsinki vigente. Además, se cumplirá con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud vigente así como la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Por otro lado, será sometido para revisión por el Comité de Ética en Investigación y posteriormente a la autoridad regulatoria federal **Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios**.

Todo sujeto que participo en el estudio firmo previamente el consentimiento informado sin ningún tipo de presión. Y conto con testigos para el mismo durante la explicación de su participación, riesgos, beneficios, procedimientos y cualquier aspecto relevante relacionado con el estudio, así como durante la firma del consentimiento.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte financiero: apoyo financiero por CONACYT y MEDINGENIUM, quienes han cubierto los gastos de resonancia magnética para neuronavegación y ultrasonido Doppler transcraneal, además de proveer la investigación en el desarrollo del prototipo de estimulados magnético.

Recursos disponibles: Angiografo Zeego, Software Iflow, Medio de Contraste Iomeron 300 mosm, Ultrasonido Doppler Transcraneal, Inyector Marca MedRad, catéteres y material para angiografía.

Recursos a solicitar: Resonancia Magnética secuencias Difusión Flair, T1 y T2 Cubo. Potenciales Evocados Auditivos.

13.1. Medidas de bioseguridad para los pacientes que ingresen al estudio

Las bobinas proporcionan 2T sobre su superficie, **con estos parámetros los estimuladores magnéticos similares al EMNF han demostrado ser seguros** [41] .

13.2. Medidas de Bioseguridad para los Investigadores

Las normas de bioseguridad que se requieren en todo tratamiento invasivo a pacientes, en particular lo recomendado para terapias magnéticas transcraneales [41].

13.3. Proceso de obtención de consentimiento informado

Una vez identificado el paciente candidato a participar en el estudio, se le explicó en detalle el protocolo experimental, el objetivo general, los alcances y riesgos potenciales, así como el respeto a su decisión de abandonar el estudio en el momento que lo decida, por ningún motivo se iniciará un estudio sin el consentimiento solicitado e informado correspondiente. Ver **Anexo A** – Procedimiento para la obtención del consentimiento informado y el **Anexo B** – que es la carta de consentimiento informado a emplear.

14. DOCUMENTOS FUENTE/RETENCIÓN DE DATOS

Los reglamentos de **las BPC y de la ICH** han requerido que el investigador principal elabore y mantenga registros adecuados y precisos de cada paciente que sea tratado con un dispositivo médico en estudio. Los documentos fuentes tales como

los expedientes del hospital, clínicos u oficina, reportes de resultados de laboratorio, hojas de trabajo del estudio y el consentimiento informado firmado deben ser incluidos en los archivos del investigador junto con los registros del paciente.

Todos los registros serán almacenados por el investigador durante un periodo de 10 años después de la aprobación de dispositivo o después de la conclusión o discontinuación del estudio. Todos los materiales relacionados con el estudio deberán estar disponibles en todo momento para su inspección por el monitor clínico y el personal autorizado de las agencias regulatorias.

15. EXÁMENES DE LABORATORIO Y VALORES NORMALES

Se ocuparán los valores normales de signos vitales, escalas, presión intracraneal, mediciones de flujo cerebral tanto por ultrasonido como en el iflow.

16. POLÍTICAS DE PUBLICACIÓN

Cualquier información que surja de este trabajo de investigación que se considere apto para publicación deberá ser aprobada como tal por la "CI3M", antes de llevar a cabo algún proceso para publicar. Ver **Anexo C** Declaración del Investigador.

17. RESULTADOS Y ANALISIS

A continuación se muestran los casos sometidos al Tratamiento Adyuvante a la Terapia estandar con Estimulación No Invasiva del Ganglio Genuculado del Nervio facial en Pacientes con vasoespasmo de las Arterias Cerebrales. se desglosa la evolución de la patología en cada uno de los pacientes y los hallazgos objetivos de los mismos. Se identifico las siglas NRV_VAS como nombre del proyecto, con número correlativo de cada uno; los datos preliminares de este estudio se muestran a continuación con un total de 3 pacientes.

Se explica que el estudio ingreso a 4 pacientes pero uno de ellos identificado con NRV_VAS03 se descarto por criterios de eliminación.

Este reporte presenta los hallazgos preliminares del estudio de investigacion, que comprendera un total de 6 pacientes, como fase 1, al momento se exponen los casos con los que se cuenta.

De ello se manifiesta tres pacientes dos de ellos femeninas y uno masculino cuyas edad oscilaron entre 19 y 45 años, con estancias intrahospitalarias que coincidieron a 11 dias para cada uno, lo cual se ve relacionado a los dias de seguimiento que requiere el estudio que son 7 posterior a la realizacion de EMT GGNF. A su vez se muestra el indice de masa corporal que vario de 24 a 27. Este parametro se utiliza como variable para correlacionar el peso y talla del individuo. (Ver Grafico 1).

Características Demográficas

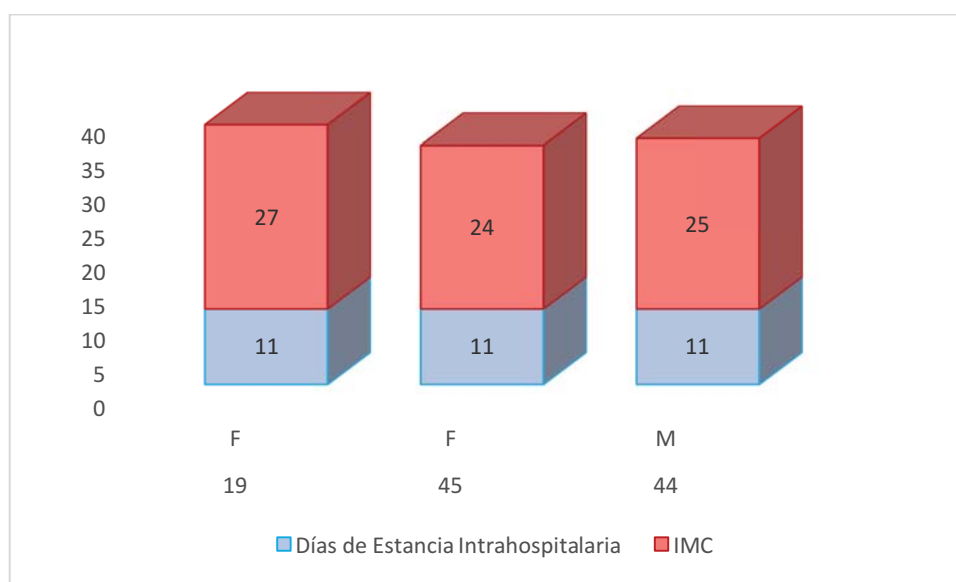
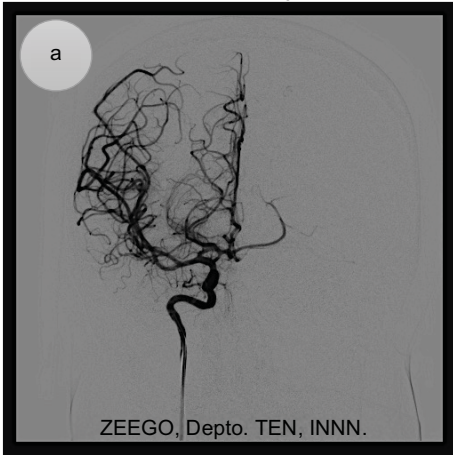


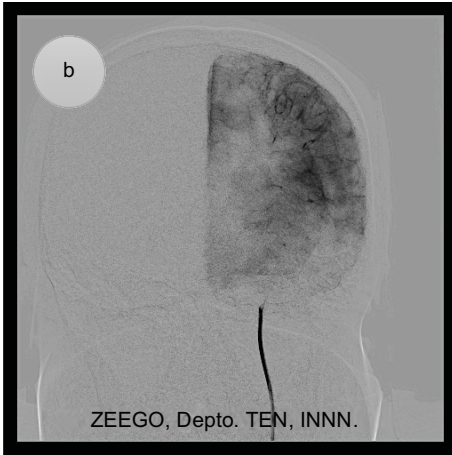
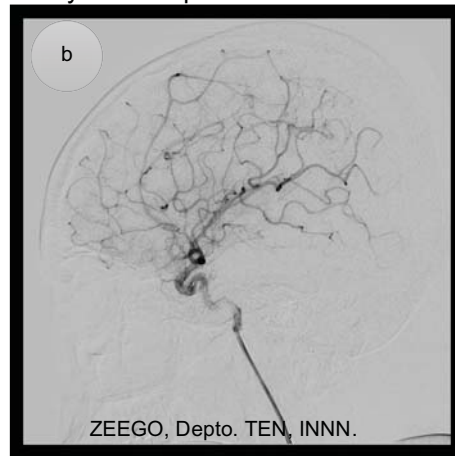
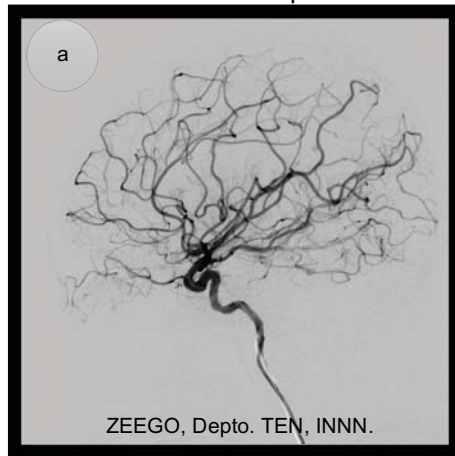


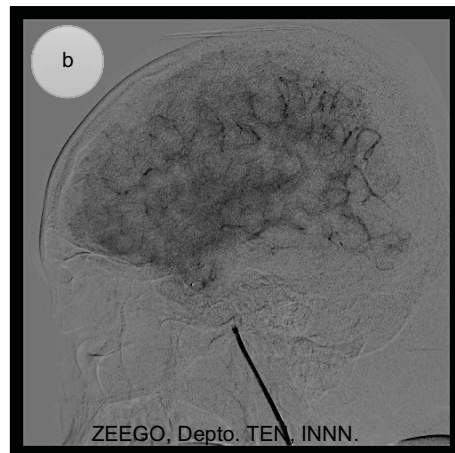
Grafico 1 Variables Demográficas

ID Sujeto	NRV_VAS01
Evolución	<p><u>15 de marzo de 2016.</u></p> <p>Paciente femenina de 19 años, con diagnóstico de vasoespasma cerebral moderado que evolucionó a leve en días posteriores, secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma del segmento comunicante posterior de la arteria carótida interna izquierda. Presentó alteraciones del estado de conciencia (agitación-sopor) por lo cuál requirió ventilación mecánica. Recibió tratamiento endovascular del aneurisma con coils el día 15 de marzo 2016.</p>
Imágenes de Ingreso	<p><u>Angiografía cerebral Diagnóstica del 12-marzo-2016.</u></p> <p>Aneurisma del segmento comunicante posterior de la arteria carótida interna izquierda y vasoespasma Cerebral Distal Leve lado izquierdo. Recibió tratamiento con coil.</p> <p style="text-align: center;">Vasoespasma en Arteria ACA y ACM Izquierdas</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="397 789 847 1241">  <p style="text-align: center;">ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> <div data-bbox="885 789 1334 1241">  <p style="text-align: center;">ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial, en proyección AP Towne, eje de las arterias Carótida Interna derecha (a) e Izquierda (b), ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div data-bbox="397 1335 847 1787">  <p style="text-align: center;">ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> <div data-bbox="885 1335 1334 1787">  <p style="text-align: center;">ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> </div> <p>Imágenes de parenquimograma en proyección AP Towne, eje de las arterias Carótida Interna derecha (a) e Izquierda (b), ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p>

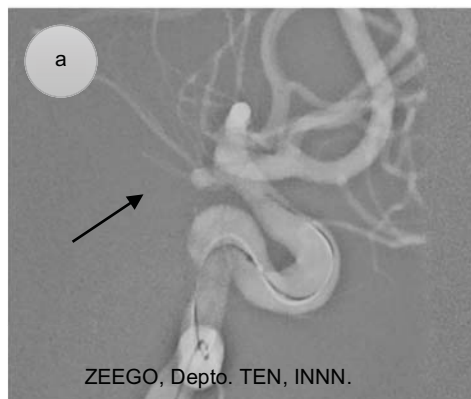
Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM Izquierdas



Imágenes angiográficas en fase arterial, en proyección lateral, eje de las arterias Carótida Interna derecha (a) e Izquierda (b), ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



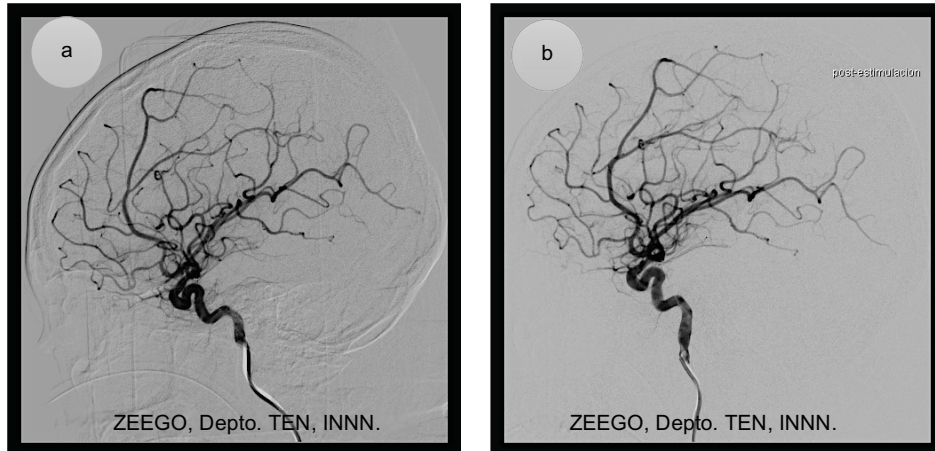
Imágenes de parenquimograma en proyección Lateral, eje de las arterias Carótida Interna derecha (a) e Izquierda (b), ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



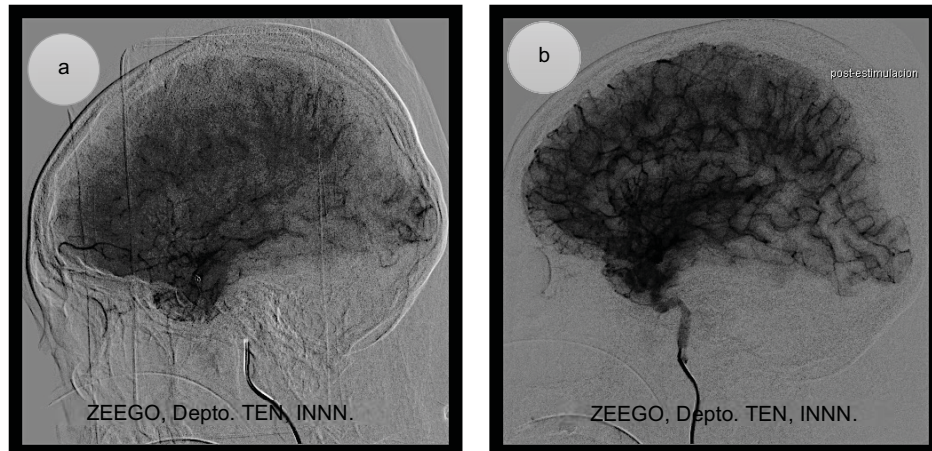
Imágenes de aneurisma del Segmento Comunicante Posterior de la Arteria Carótida Interna Izquierda, proyección oblicua, a) muestra aneurisma sin embolizar indicado con flecha negra, b) muestra imagen sin llenado aneurismático, marcado con flecha verde, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

<p>Estimulación</p>	<p><u>16 de Marzo de 2016.</u> Paciente en UTI se encontró e tratamiento que incluyó ventilación mecánica, se Diagnosticó vasoespasmismo cerebral moderado parietal por la arteria cerebral media derecha y leve a nivel frontal por la arteria cerebral anterior derecha, diagnosticado por Ultrasonido Doppler Transcraneal. En tratamiento medico para vasoespasmismo con nimodipina oral, paso a AX.</p>
<p>Imágen Pre y post Estimulación</p>	<p><u>Angiografía de 16-marzo-2016.</u> Vasoespasmismo en Arteria ACA y ACM Izquierdas</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="412 667 863 1117"> </div> <div data-bbox="896 667 1344 1117"> </div> </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial, en proyecciones en a) AP Towne y en b) lateral, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda, con inversión de escala de grises y enfatizar arterial, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> <p>Se diagnóstico vasoespasmismo cerebral leve, corroborado por parenquimograma y medición del diámetro de las arteria cerebral anterior, cerebral media media y carótida interna izquierda. Lo cual se muestra a continuación.</p> <p>Vasoespasmismo en Arteria ACA y ACM Izquierdas</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="399 1411 847 1810"> </div> <div data-bbox="873 1411 1321 1810"> </div> </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial en a) y parenquimatosa o capilar en b), proyección AP Towne, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p>

Posterior a la EMT del GGNF se tomo AX disparo en eje carotideo izquierdo; se muestran comparativamente, proyección Lateral, a) muestra pre estimulación y b) post estimulación. Ambas en la misma fase, muestran diferencia imagenológica con aumento del llenado capilar post estimulación a 30 min.



Imágenes angiográficas en fase arterial, a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

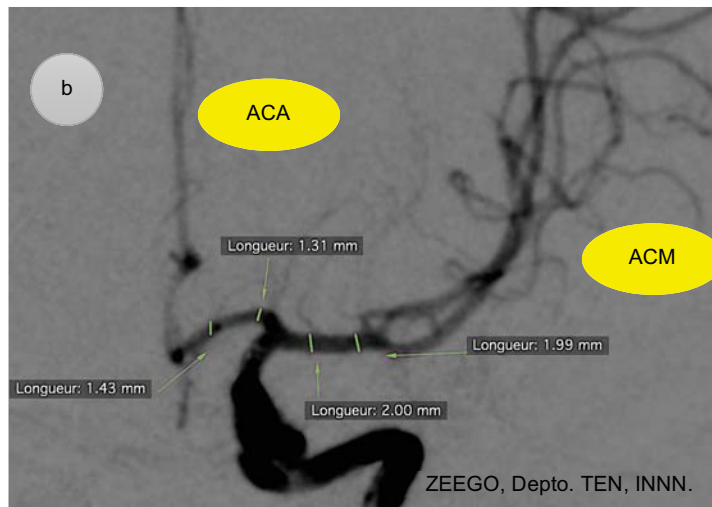
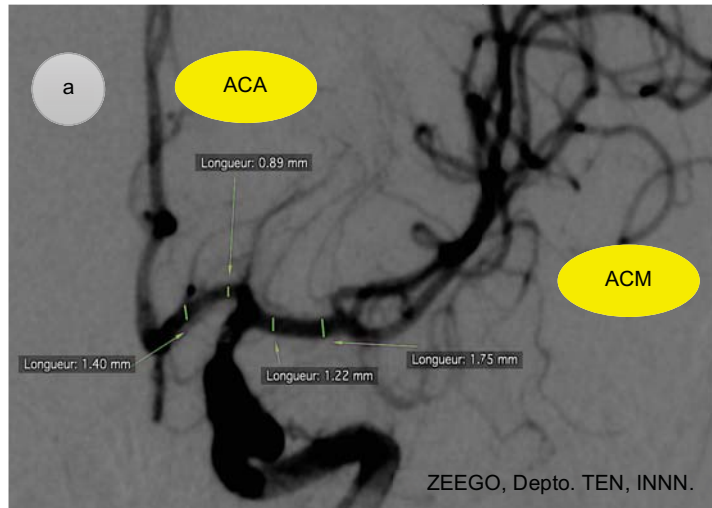


Imágenes angiográficas en fase capilar en a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

En las fases parenquimatosas se evidencia un cambio en el llenado por material de contraste, se observa un parenquimograma homogéneo, lo que indica una mejora en en la perfusión cerebral.

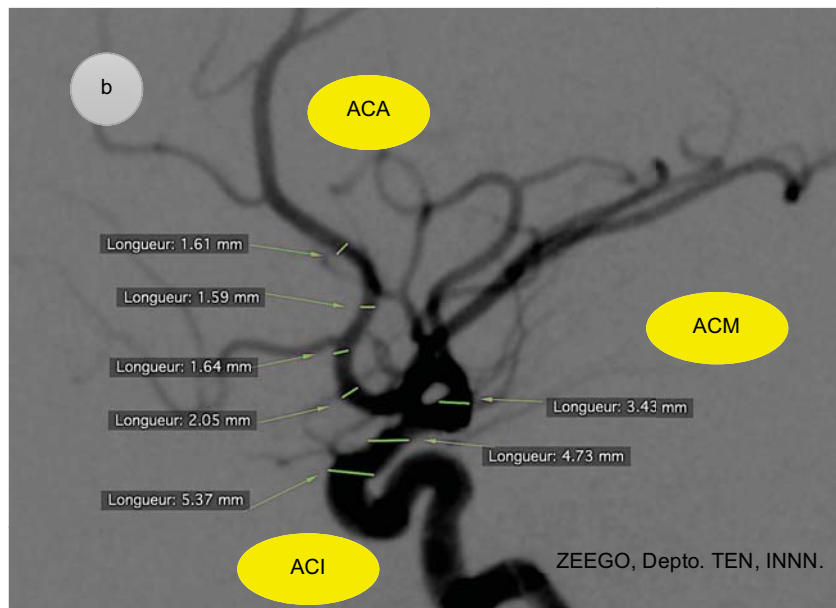
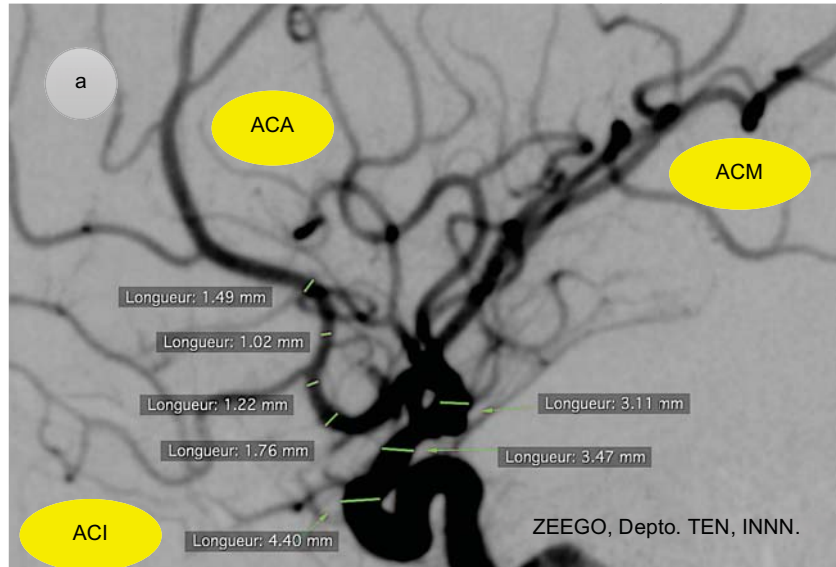
De igual forma se muestran las imágenes de las mediciones pre y post estimulación (pre y post Vitalflow) en proyección AP y Lateral.

Imágenes angiográficas en fase arterial, a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



En esta proyección angiográfica se evidencia un cambio en el diámetro de las arterias cerebral anterior y cerebral media medidas ambas en sus segmentos iniciales A1 y M1 respectivamente. Los valores numéricos se exponen mejor en la tabla 1 de resultados.

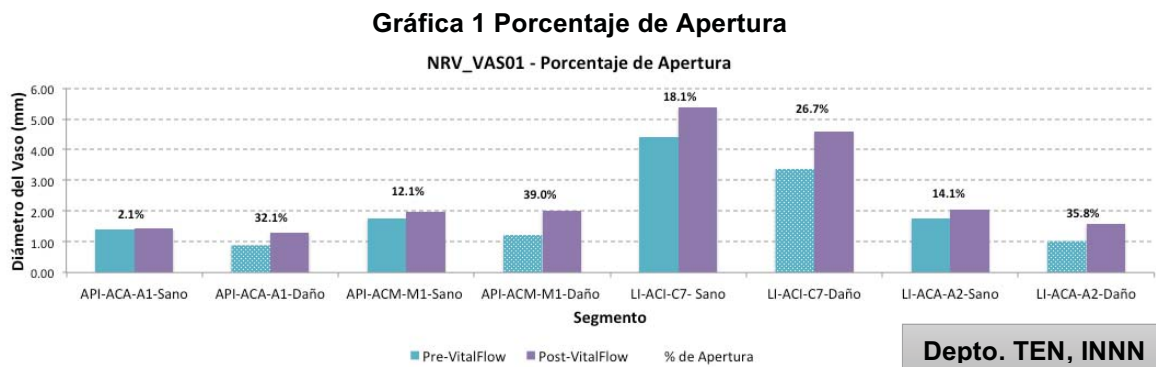
Comparativamente se muestra la proyección lateral del eje de la arteria carótida izquierda, pre y post estimulación (pre y post Vitalflow).



Imágenes angiográficas en fase arterial, en proyección Lateral en a) pre estimulación b) post estimulación, eje de la arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

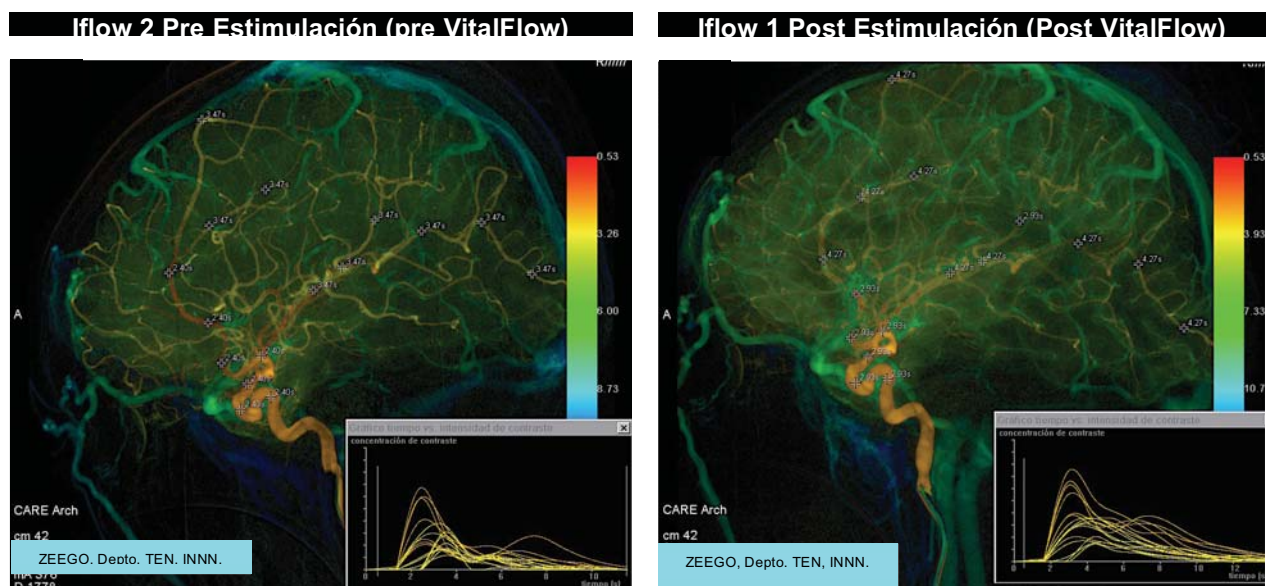
En esta proyección lateral se evidencia de mejor forma el trayecto ACA izquierda en la cual se visualiza un cambio en el diámetro de la misma.

Lo anteriormente mostrado en imágenes angiográficas se demuestra mejor en la **Gráfica 1**, Porcentaje de Apertura, en la cual se tomo como medida comparativa el diámetro del mismo vaso a estudiar, es decir medición del diámetro del área sana o sin vasoespasmó, observando que se estaba comprometidas las arterias ACI, ACA, ACM izquierdas, obteniendo mediciones de los segmentos A1, A2, M1 y C7.



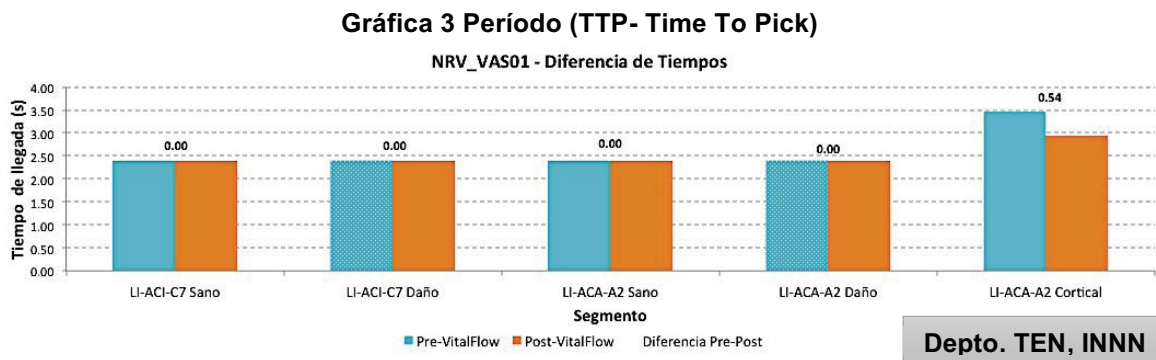
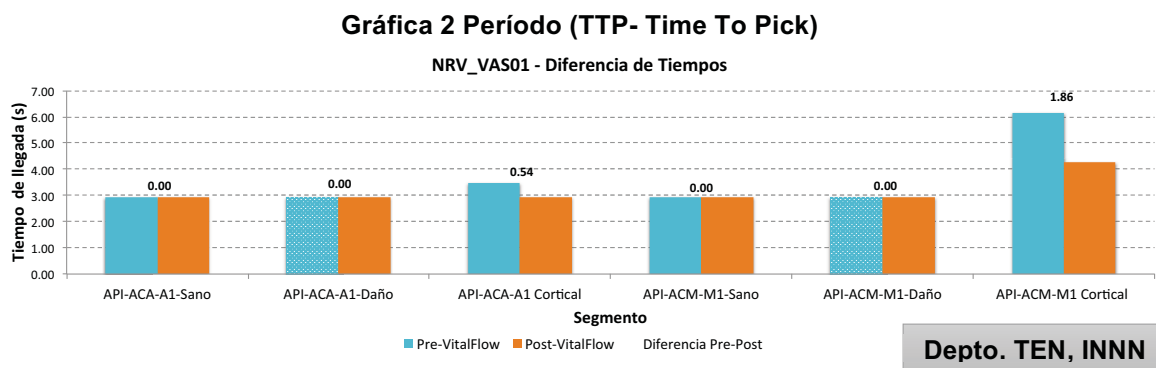
A la vez que de forma explicita se obtuvo cambios el diámetro de los vasos estudiados, con variaciones porcentuales máximas de un 26.7%, con un porcentaje mínimo de 2.1%, en estos hallazgos destacan que las áreas con mayor porcentaje de apertura fueron los que se encontraban reducidos de diámetro (Vasoespasmó) y los porcentajes menores de apertura fueron en las áreas tomadas como sanas.

Evidenciando que la EMT GGNF produjo cambios en la circulación cerebral.



También para comprobar la hipótesis de la investigación se utilizó la medición de la circulación cerebral distal a través de Iflow, software para la objetivación del parenquimograma.

Se evidencia cambios en el parenquimograma y en las secuencias iFlow con mejoría en las velocidades del flujo. Lo anterior se presenta mejor en la **Gráficas 2 y 3**.



En ambas Gráficas se refleja una mejora en los territorios corticales correspondientes a las arterias ACA y ACM izquierdas con una reducción de tiempo en segundos de 0.54 y 1.86 segundos, esto orienta a que la EMT GGNF modifica el diámetro de los vasos a través del componente neural vasomotor o también llamado Parasimpático, de esta forma actuando en la reducción del tiempo sanguíneo de llegada (TTP: Time To Pick, por sus siglas en Inglés), a través de la reducción de la resistencia que debe vencer el paso de sangre en un vaso con reducción de su diámetro.

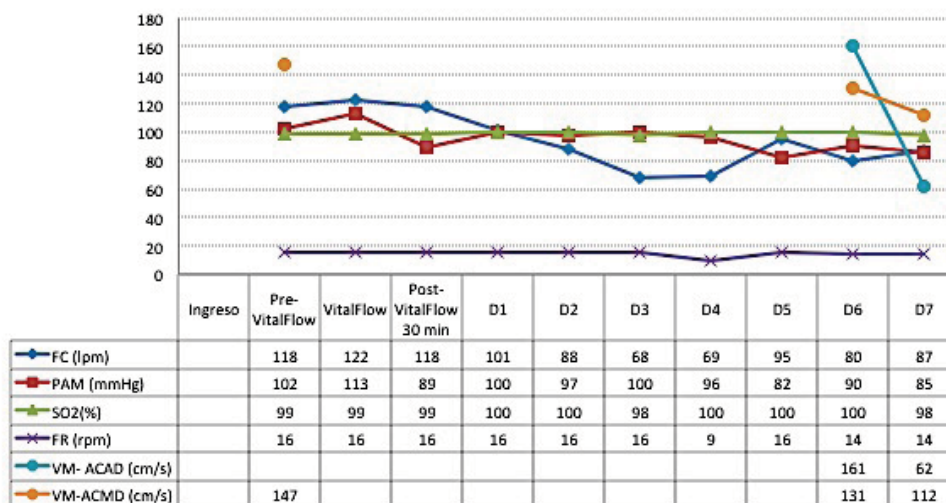
Segui- miento 1 a 7 días	<p>17-23 de Marzo 2016.</p> <p>Paciente no recibió tratamiento con nimodipina intra arterial, continuo con tratamiento medico con nimodipina oral y ventilación mecánica hasta el día 4 post EMT GGNF (20 de marzo). Se evaluó su evolución diaria a través de criterios clínicos neurológicos con suspensiones transitorias de la sedación, se realizo extubación cuando se obtuvo una condición clínica adecuada, siendo el día 5 post EMT GGNF (21 de marzo), continuó con alteraciones neurológicas (Delirio) y alteraciones del ciclo vigilia sueño, además de confusión.</p> <p>El día 6 post EMT GGNF (22 de marzo) a través de tratamiento con psicofármacos corrige alteraciones antes descritas. El día 7 post EMT GGNF (23 de marzo) paciente asintomática.</p> <p>Paciente egresa de la institución asintomática el día 10 post EMT GGNF (26 de marzo 2016). Paciente evaluada en consulta externa como parte del seguimiento al momento controles a 30 y 90 días sin alteraciones neurológicas, aparentemente asintomática.</p>
---	--

Las escalas clínicas utilizadas para la valoración clínica y que incluyen: los signos vitales, el examen clínico general y del estado neurológico, el seguimiento con estudios Doppler pre y post, los potenciales evocados auditivos pre y post y la valoración continua de Eventos Adversos se utilizaron para evidenciar el objetivo de seguridad. Esto se refleja en las siguientes Tablas.

En la Tabla 4 se muestra la evolución en el tiempo y las variables involucradas, se llamo Seguimiento y Evolución, incluye los signos vitales: FR, FC, PAM, al igual que saturación y las velocidades medias de los Ultrasonidos Doppler Transcraneal con los cuales se les proporciona un seguimiento no invasivo a la patología del Vasoespasmo.

Gráfica 4 Seguimiento y Evolución

NRV_VAS01 - Variables Fisiológicas



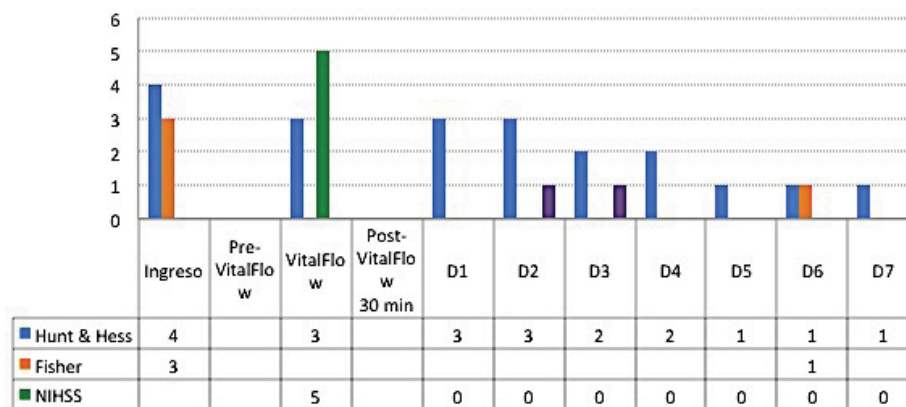
Depto. TEN, INNN

En ella se aprecia que no presento alteraciones adicionales adjudicadas a la EMT GGNF, la patología evolucionó clínicamente favorable en base a lo descrito anteriormente y corroborada con las variables objetivas mostradas en esta Tabla con su respectivo grafico.

Para valorar la evolución de la patología se utilizo las escalas de Hunt & Hess (Escala de Valoración Clínica de HSA), Fisher (Escala Imagenológica en TAC), NIHSS (Escala de valoración Neurológica para EVC Isquémico), por el riesgo de infarto que ocasiona el vasoespasmo.

Gráfica 4 Evolución

NRV_VAS01 - Escalas

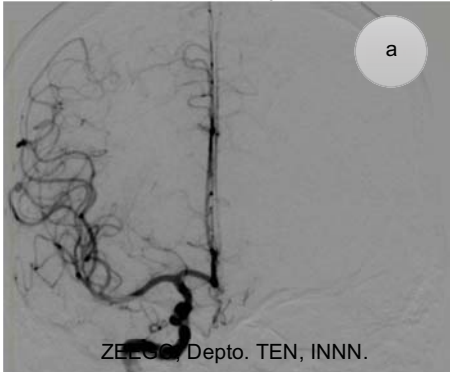
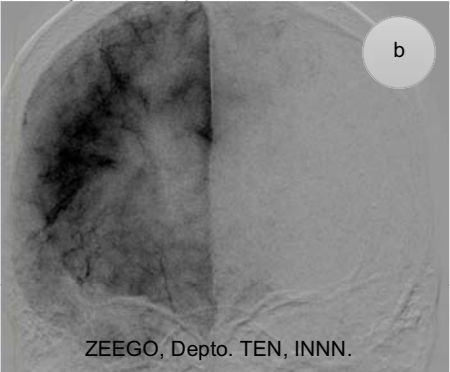
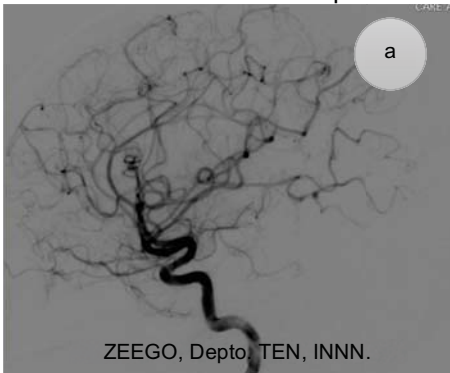
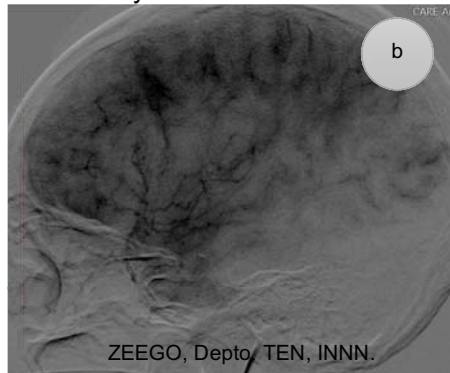


Depto. TEN, INNN

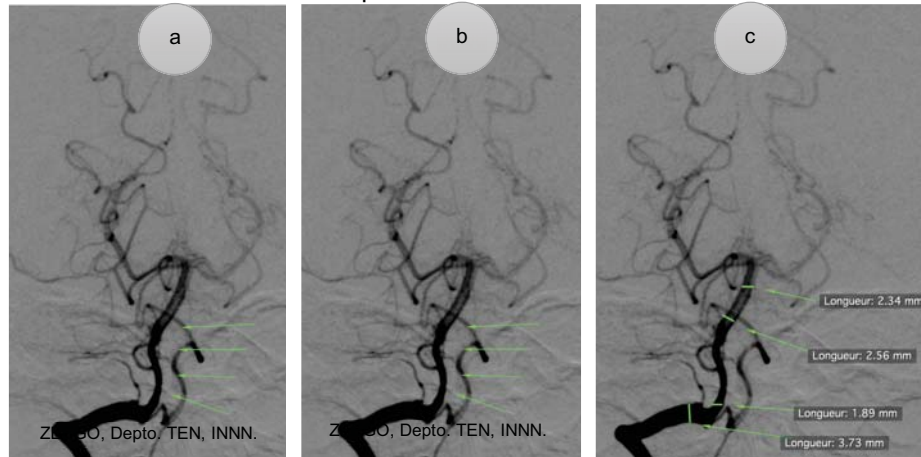
Con la Tabla 5 se demuestra que la patología evolucionó hacia la recuperación y que la EMT GGNF no ocasionó daño cerebral, no se encontró sangrado, no ocasionó edema cerebral y la grafica demuestra que de un grado clínico (Hunt & Hess) e imagenológico (Fisher) superior disminuyo (yendo hacia la normalidad). Al igual que NIHSS se mantuvo clínicamente sin infarto cerebral.

Este paciente no recibió tratamiento intra arterial con nimodipina, se valoro por su medico tratante y se continuo con tratamiento con nimodipina oral.

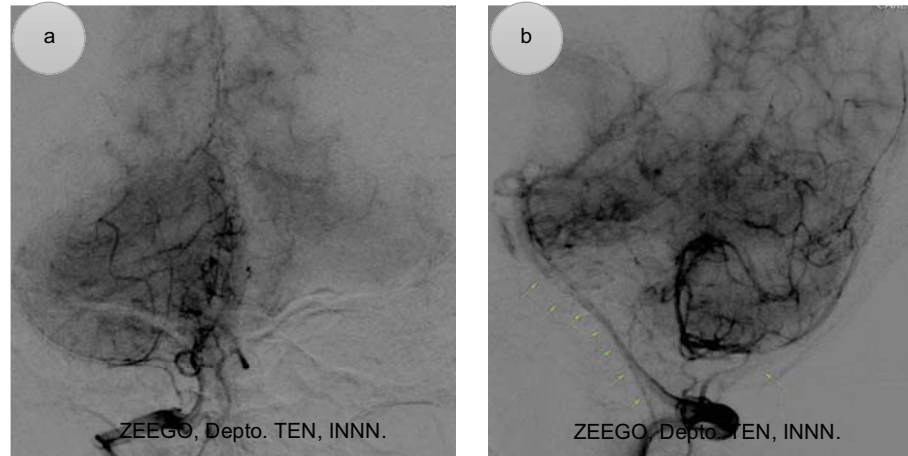
Su vez los potenciales evocados auditivos valorados pre y post EMT GGNF fueron normales.

ID Sujeto	NRV_VAS02
Evolución	<p>13 de Marzo de 2016.</p> <p>Paciente femenina, 45 años, ingreso el 13 de marzo con HSA, Fisher 4, causa ruptura de aneurisma del Segmento C7 de la Arteria Carótida Interna Izquierda. El día 14 de Marzo se le realizó embolización parcial con coils (protección del domo del aneurisma). El día 15 de marzo desarrollo deterioro neurológico secundario a vasoespasmos severo distal a nivel parietal y temporal izquierdos diagnosticado por angio-tomografía cerebral el 16 de marzo. Recibió Tratamiento medico de vasoespasmos y por inestabilidad hemodinámica requirió soporte con vasopresor (norepinefrina 0.15 mg) con lo cual se estabilizó.</p>
Imágenes de Ingreso	<p>Angiografía y Embolización: 14 de Marzo de 2016.</p> <p>En la angiografía se evidencio aneurisma del Segmento Comunicante Posterior Izquierdo, Vasoespasmos en Arterias: Vertebral Izquierda, Basilar Cerebrales Anteriores y Cerebrales Medias, con Diagnostico de Vasoespasmos Severo de la Clasificación de Yamamoto (Grado III)</p> <p>Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM izquierdas</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial en a) y parenquimatosa o capilar en b), proyección AP Towne, eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> <p>Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;">   </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial en a) y parenquimatosa o capilar en b), proyección Lateral eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p>

Vasoespasmos en Arteria Basilar

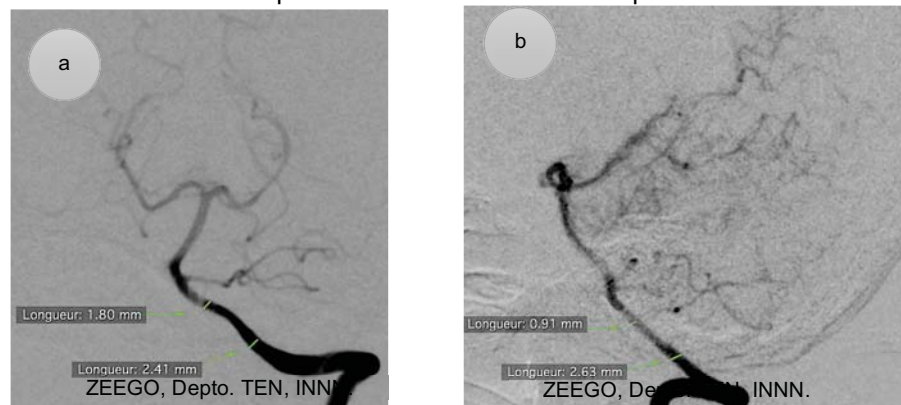


Imágenes angiográficas en fase arterial proyección AP Towne, eje Vertebro-Basilar Derecha, en a) y b) se muestra vasoespasmos de la Arteria Basilar desde su origen y c) muestra las mediciones de la arteria, marcadas con flechas, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



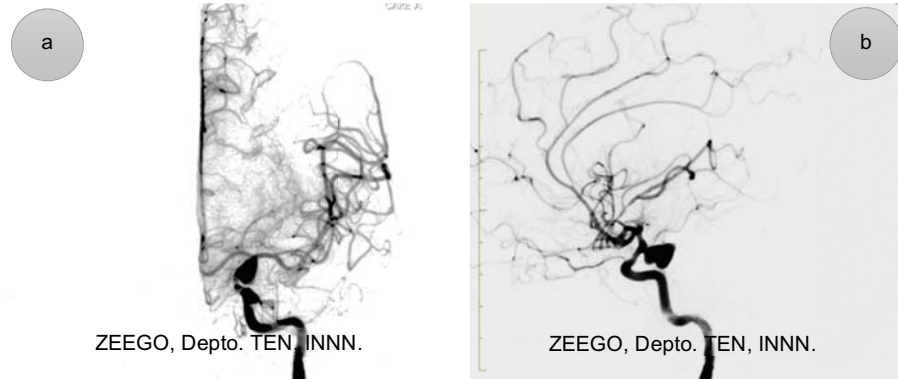
Imágenes angiográficas en fase parenquimatosa o capilar, a) proyección AP Towne y b) proyección Lateral, eje Vertebro-Basilar Derecho, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Vasoespasmos en Arteria Vertebral Izquierda

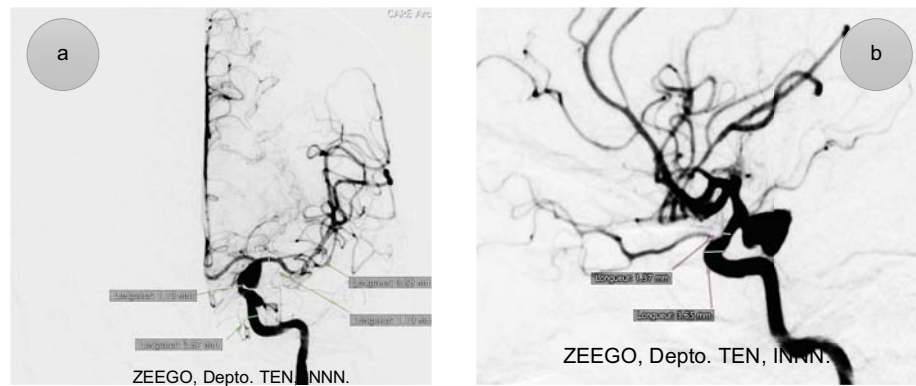


Imágenes angiográficas en fase parenquimatosa o capilar, a) proyección AP Towne y b) proyección Lateral, eje Vertebro-Basilar Derecho, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

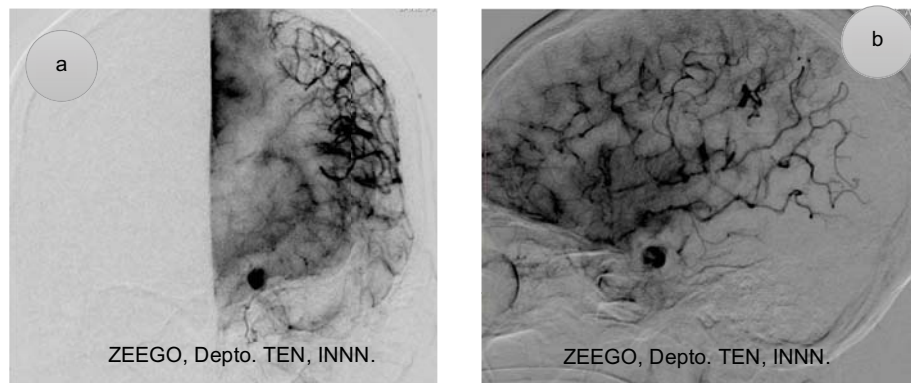
Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM izquierdas



Imágenes angiográficas en fase arterial en a) proyección AP y b) proyección Lateral eje de la Arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



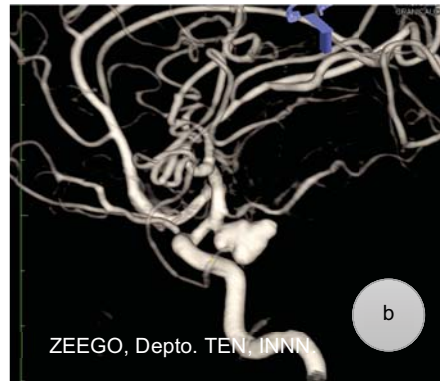
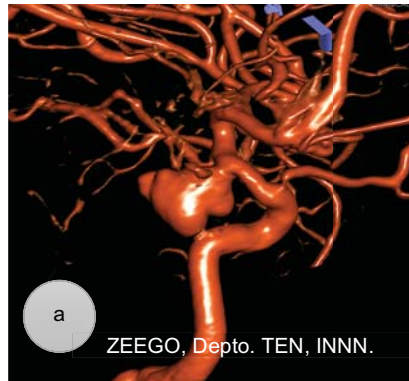
Imágenes angiográficas en fase arterial con mediciones del diámetro de la Arteria Carótida Interna Izquierda en a) proyección AP y b) proyección Lateral eje de la Arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



Imágenes angiográficas en fase parenquimatosa o capilar en a) AP, b) proyección Lateral eje de la Arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

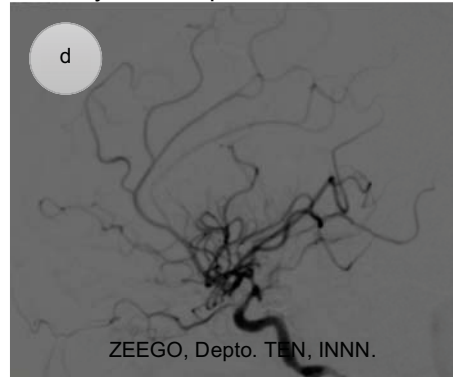
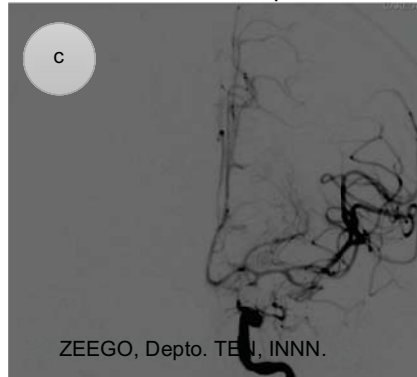
Se presentan a continuación se muestran las reconstrucciones del eje carotideo izquierdo que muestran un Aneurisma Multilobulado piriforme en el Segmento

Comunicante Posterior (C7) de la Arteria Carótida Interna Izquierda, con sus respectivos controles angiográficos.



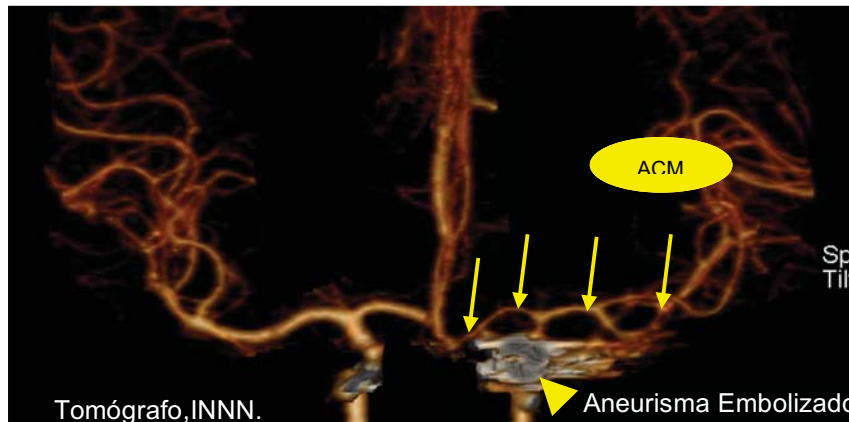
Imágenes de Reconstrucción en 3D, a) proyección Oblicua derecha b) proyección Lateral eje de la Arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM izquierdas



Imágenes angiográficas controles post embolización con Coils en fase arterial en c) y parenquimatosa o capilar en d), proyección Lateral eje de la Arteria Carótida Interna Izquierda, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Se muestra imagen de angiotomografía en reconstrucción 3D, realizada en fecha 16 de Marzo de 2016. En la cuela se muestra vasoespasmos de la Arteria ACA y ACM Izquierdas (Segmentos A1, A2, M1, M2) en comparación al contralateral.



Angiotomografía, Reconstrucción 3D, ejes Arteriales Carotideas Bilaterales. Tomógrafo Siemens, Depto. NeuroRadiología, INNN.

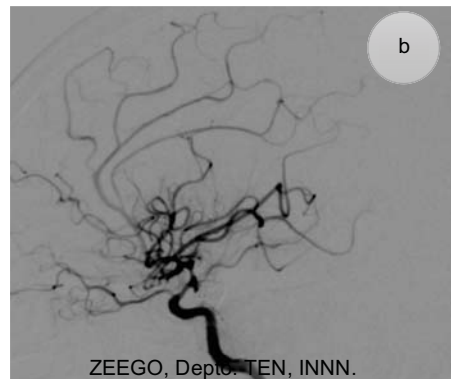
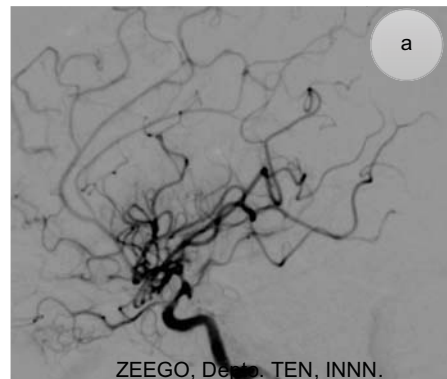
**Imágenes
Pre y post
Estimulación**

Angiografía 16 de Marzo 2016.

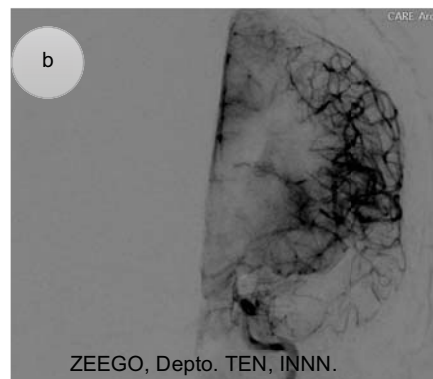
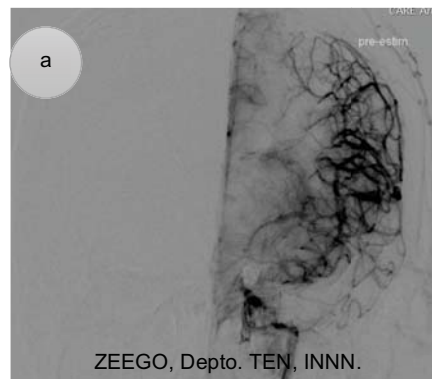
Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM izquierdas



Imágenes angiográficas en fase arterial, a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de Arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



Imágenes angiográficas en fase arterial, a) pre-estimulación, b) post estimulación, proyección Lateral, eje de Arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

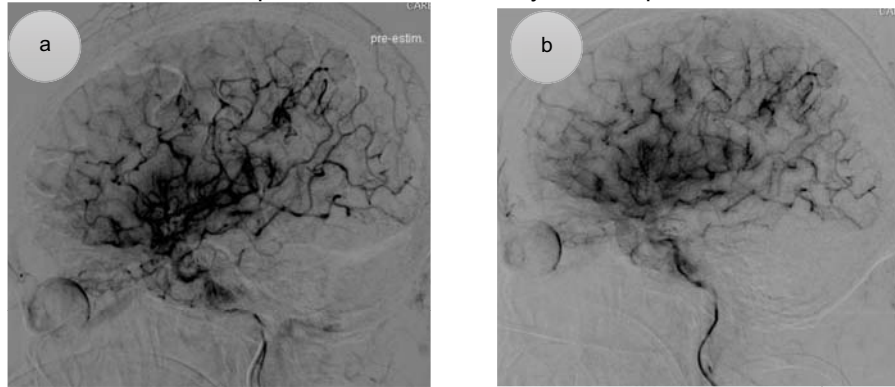


Imágenes angiográficas en fase parenquimatosa o capilar, a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de Arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

En las imágenes angiográficas en fase parenquimatosa AP anteriormente expuestas se evidencia cambios en el llenado de

material de contraste, aumentando en las imágenes post estimulación (post VitalFlow), así como se observa en las proyección Laterales pre y post expuestas a continuación.

Vasoespasmismo en Arteria ACA y ACM izquierdas



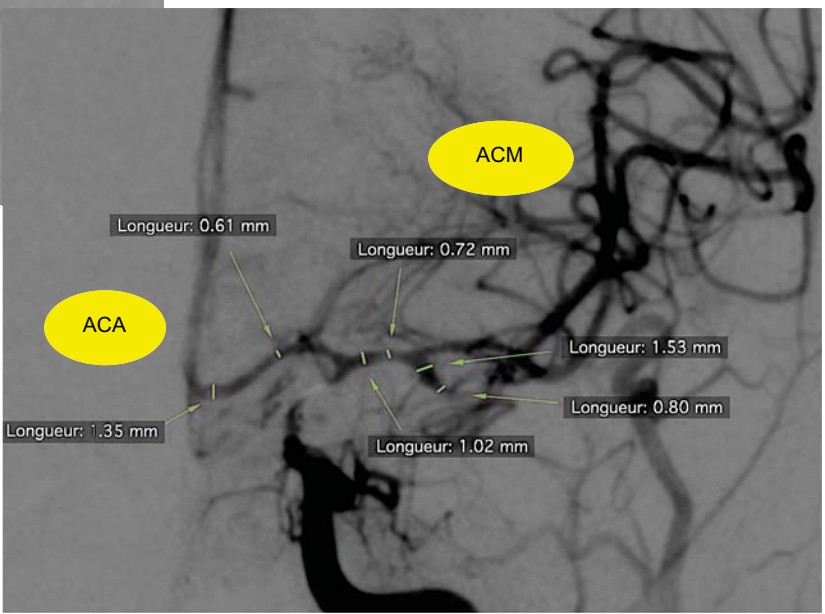
Imágenes angiográficas en fase capilar, a) pre-estimulación, b) post estimulación, proyección Lateral, eje de arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN. En las imágenes comparativas posteriores se muestra las mediciones del diámetro de ACA y ACM ambas izquierdas.

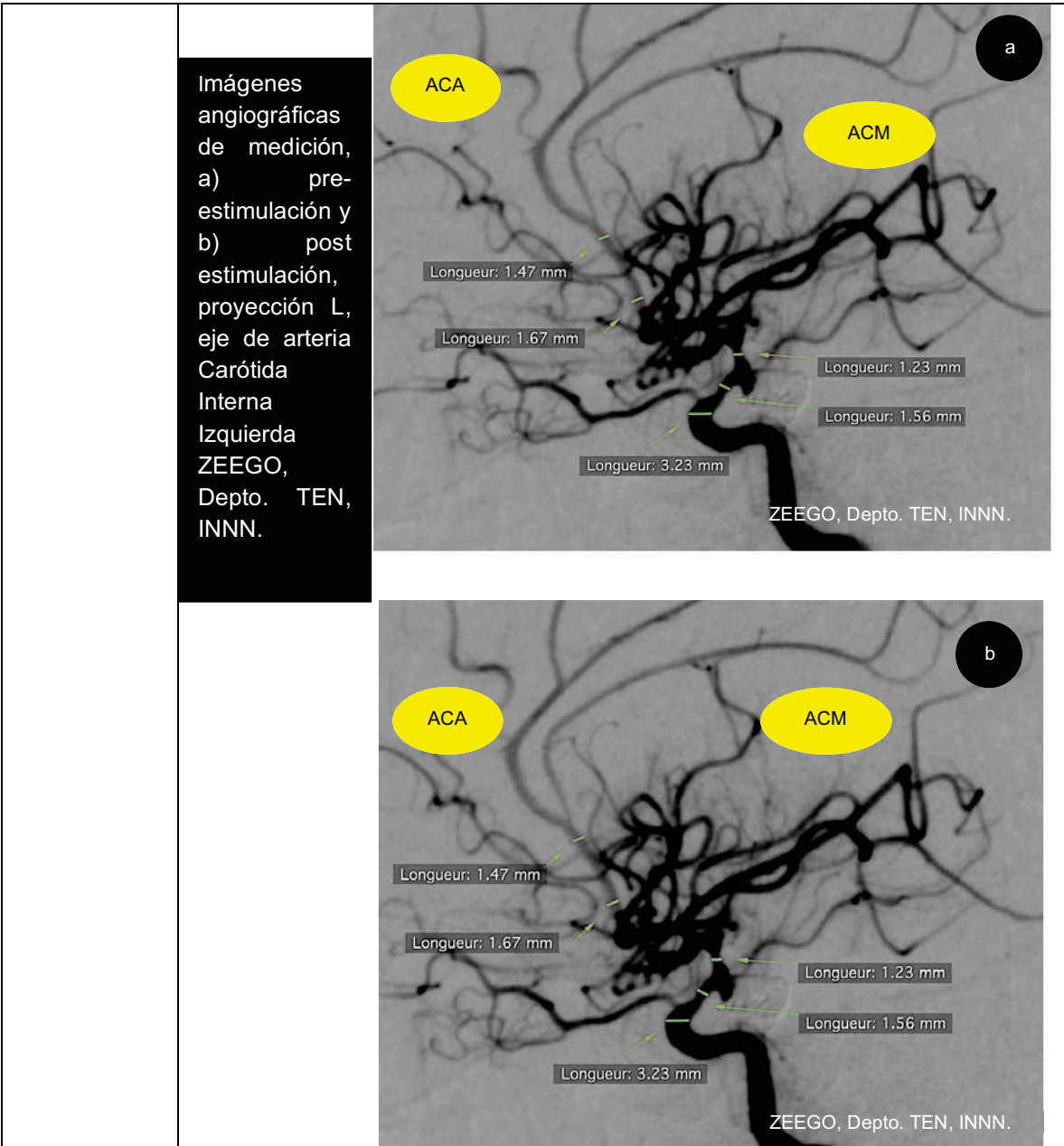


a

Imágenes angiográficas de medición, a) pre-estimulación y b) post estimulación, proyección AP Towne, eje de arteria Carótida Interna Izquierda. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

b

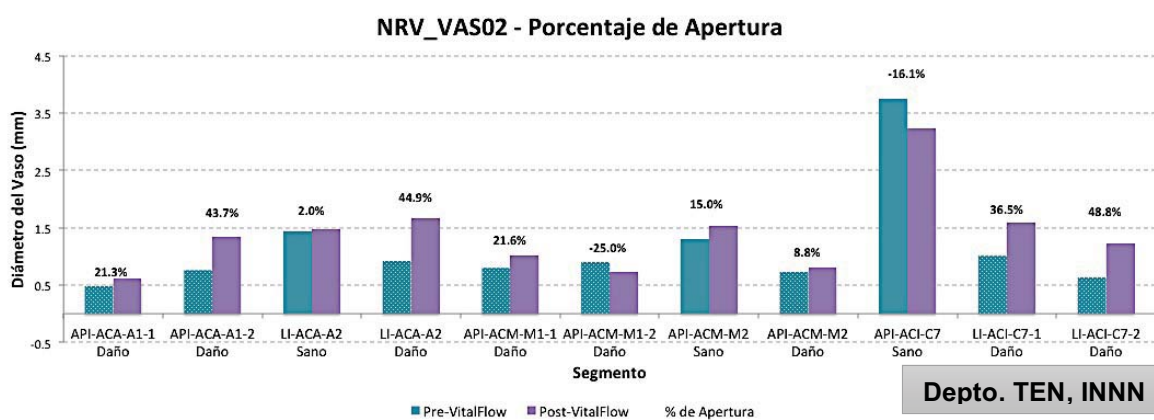




En las imágenes anteriormente vistas se observan las mediciones pre y post EMT GGNF con VitalFlow, esto se ejemplifica mejor en la siguiente grafica.

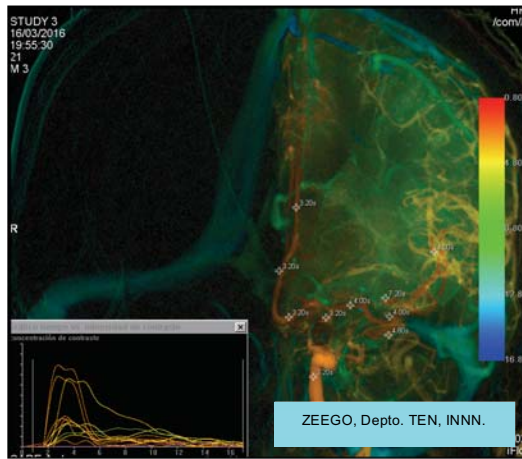
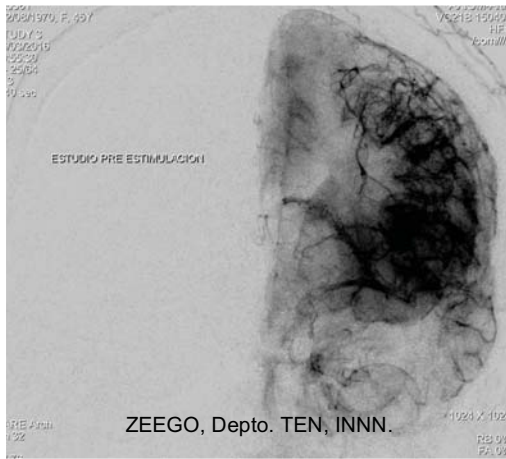
De forma objetiva al extrapolar los datos imagenológicos al área de los números las imágenes anteriores adoptan una connotación de relevancia, debido a los cambios evidenciados por las variables numéricas, por lo tanto la siguiente gráfica demuestra un aumento en el diámetro del vaso estudiado, es decir un incremento porcentual del vaso arterial en estudio, el cual ha sido comparado con la porción sana de si mismo. Esto es medible en las porciones de mayor diámetro de las arterias, en este caso las arterias involucrada ACA y ACM izquierdas en sus segmentos proximales A1, M1 y ACI en sus segmentos distales C7. Con un máximo de aumento del diámetro arterial o apertura de 44.9% y un mínimo de 21.3%, cabe destacar que el segmento C7 mostro una reducción en comparación al pre estimulación. Y se repite el fenómeno que los segmentos arteriales con vasoespasmo son los que presentan mayor porcentaje de apertura.

Gráfica 5 Porcentaje de Apertura

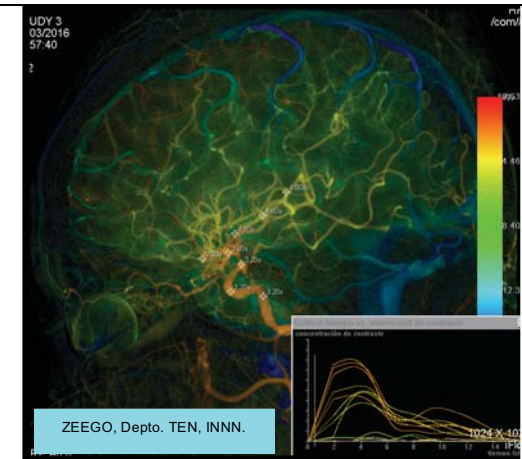


En comparación las arteriolas y capilares resulta no medible, para ello la objetivación del parenquimograma se convierte en una herramienta útil para la determinación de las áreas con restricción de flujo o disminución de perfusión sanguínea cerebral, es decir disminución del FSC. Esto se logra con el iFlow, del cual se extrae la variable TTP (Time To Pick), ambos se muestran a continuación.

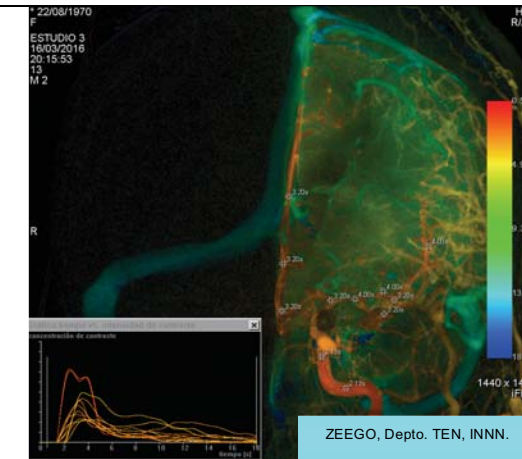
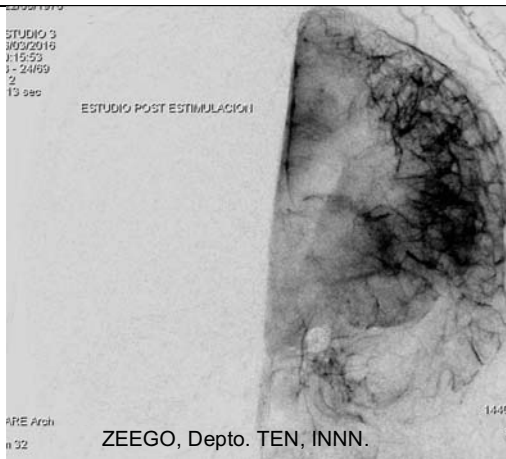
Comparación pre y post EMT GGNF, fase capilar su correspondiente iFlow:



iflow 3 Pre Estimulación (pre VitalFlow)

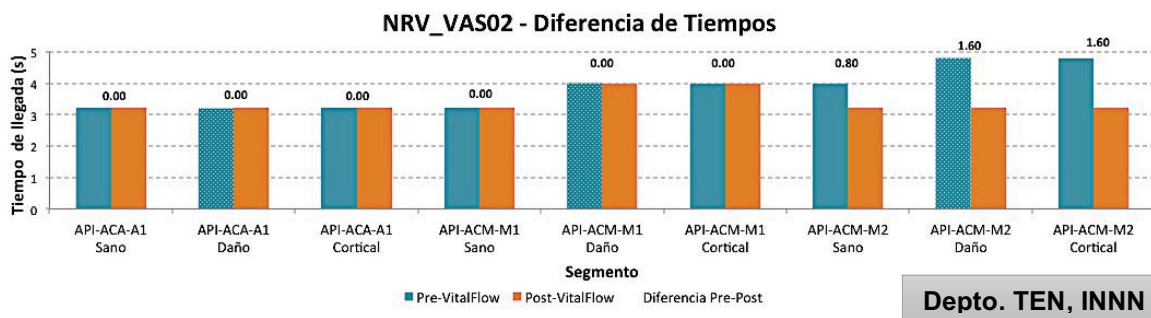


iflow 4 Pre Estimulación (pre VitalFlow)



iflow 2 Pre Estimulación (pre VitalFlow)

Gráfica 6 Período (TTP Time To Pick)



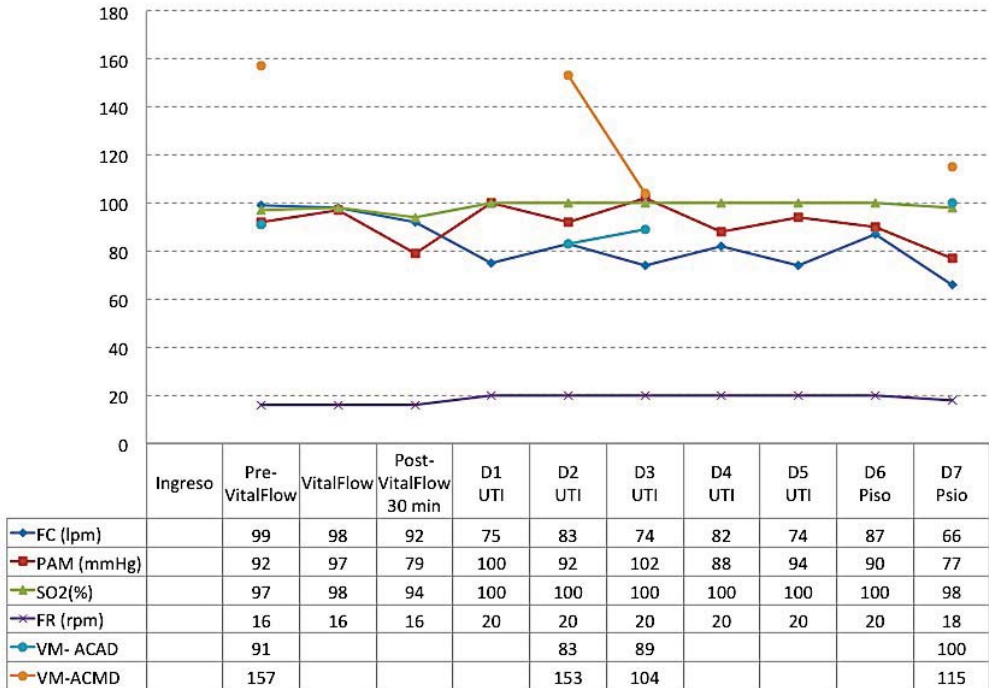
En la Gráfica 7 se muestra una reducción del tiempo de llenado visualizado en segundos a través del software iFlow, mostrando un cambio en los tiempos, es decir una llegada más rápida del flujo, a las áreas con vasoespasmo, las áreas sanas o proximales al vasoespasmo (a la estrechez del vaso) se mantienen igual, pero los cambios más significativos se evidencian a nivel distal. Como se observa en gráfica los territorios corticales de ACA y ACM izquierdas fueron los que más reducción mostraron, esto evidenciado en proyecciones AP. Con una reducción máxima de 1.6 s.

Resultados a 30 min	<p>Se evidencia cambios en el parenquimograma y en las secuencias iFlow con mejoría en las velocidades del flujo.</p> <p>No se observó cambios en el diámetro del vaso principal afectado (arteria cerebral media izquierda) por lo que se procede a tratamiento farmacológico con nimodipino.</p>
Seguimiento 1-7 días	<p><u>17-23 de Marzo 2016.</u></p> <p>Continuo con ventilación mecánica hasta el día 5 post EMT GGNF (21 de marzo). Se evaluó su evolución diaria a través de criterios clínicos neurológicos con suspensiones transitorias de la sedación hasta lograr una condición clínica adecuada para la extubación.</p> <p>El día 6 post EMT GGNF (22 de marzo) presenta alteraciones del estado de conciencia (somnia) sin déficit neurológico adicional.</p> <p>El día 6 post EMT GGNF (22 de marzo) paciente se muestra alerta sin alteraciones clínicas.</p> <p>Paciente egresa el día 8 EMT GGNF (24 de marzo 2016) sin alteraciones neurológicas mayores, describe el familiar de la paciente cambios en el comportamiento. Paciente evaluada en consulta externa como parte del</p>

	seguimiento al momento controles a 30 y 90 días sin alteraciones neurológicas, aparentemente asintomática.
--	--

El objetivo de seguridad evaluado en este paciente se refleja en la siguiente gráfica en la cual los parámetros de signos vitales y saturación no mostraron alteración la presión arterial media si fluctuó pero manteniéndose aun en parámetros de normalidad, mencionando que la paciente requirió tratamiento con nimodipina intra-arterial y continuo con el tratamiento de nimodipina oral, fue necesario mantener con vasopresor: norepinefrina. Las velocidades medias evaluadas a través de UDT mostraron tendencia a la normalidad.

Gráfica 8 Seguimiento y Evolución
NRV_VAS02 - Variables Fisiológicas



Depto. TEN, INNN

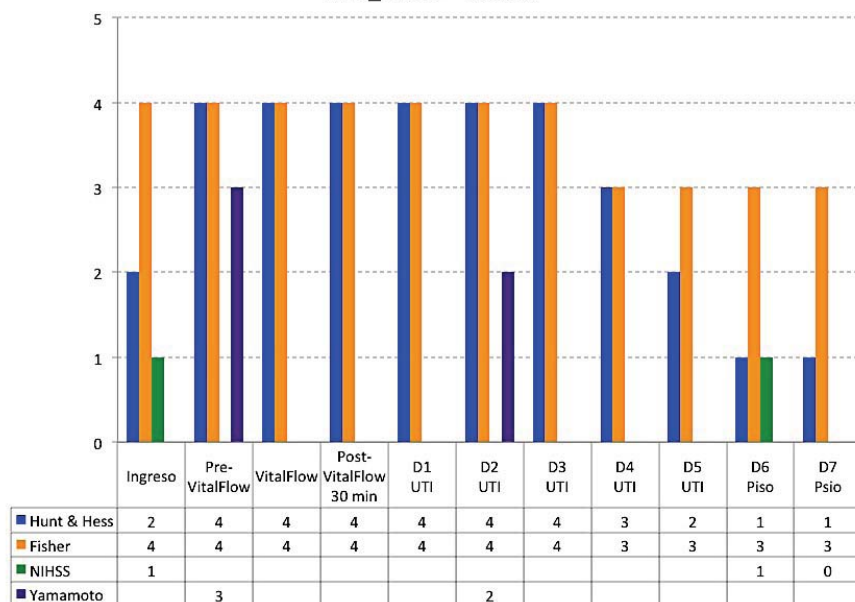
A la vez el mismo objetivo de seguridad se vigilo con las escalas el desarrollo a través del seguimiento diario efectuada, en la Gráfica 9 se muestran los parámetros objetivos en el avance de la paciente y su patología, progresando de niveles clínicos perjudiciales como grado 4 de la escala de Hunt & Hess e imagenológicos grado 4

de la escala de Fisher, así como Grado III de Vasoespasmo de la escala de Yamamoto a valores bajos hacia la normalidad, aunque se mantuvo en la escala de Fisher en 3, clínicamente evolucionó favorablemente.

Demostrando que no sufrió alteraciones adicionales al uso de EMT GGNF. Como se muestra en la gráfica. Este paciente recibió tratamiento con nimodipina intra arterial con un total de 600 microgramos. Posterior a la fase de EMT GGNF.

Gráfica 9 Evolución

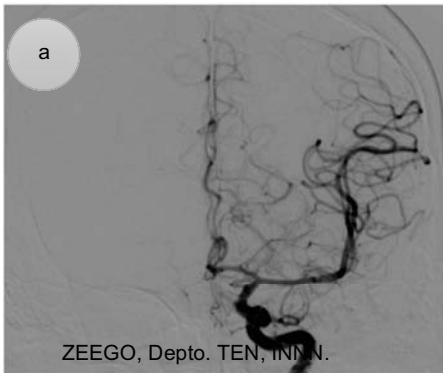
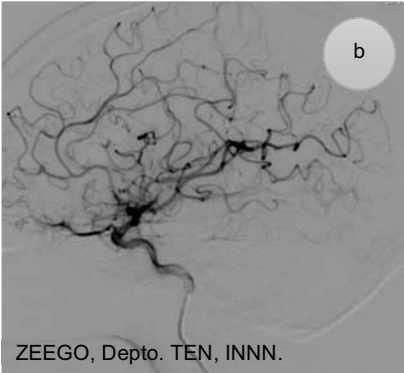
NRV_VAS02 - Escalas

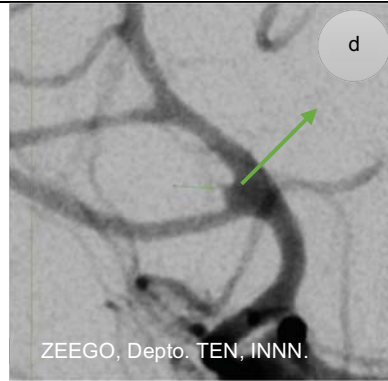


Depto. TEN, INNN

Su vez los potenciales evocados auditivos valorados pre y post EMT GGNF fueron normales.

No se presentaron Eventos Adversos.

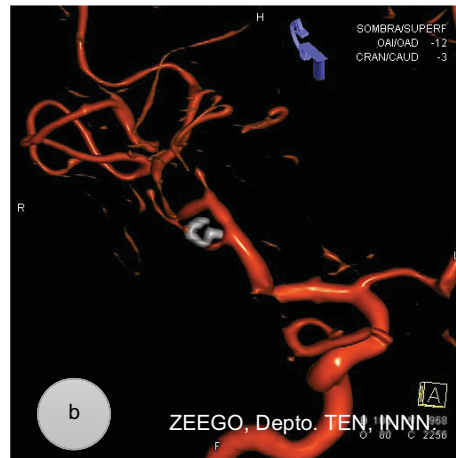
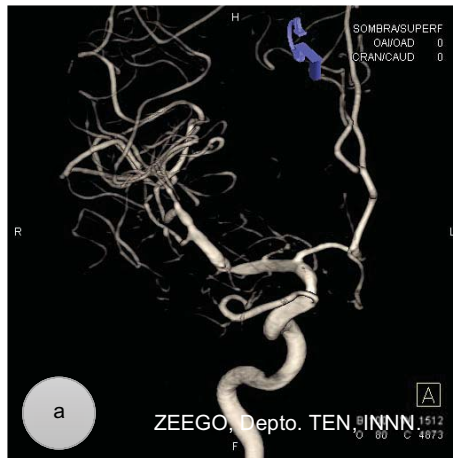
ID Sujeto	NRV_VAS04
Diagnóstico	<p><u>7 de Julio de 2016.</u> Paciente masculino de 44 años, ingresó el 7 de julio 2016 con diagnóstico de HSA secundaria a ruptura de aneurisma, el cual el produjo caída desde 10 m de altura sufriendo traumas múltiples 10 días previos al ingreso; se evidencio aneurisma de bifurcación de arteria cerebral media derecha. Paso a clipaje el 8 julio 2016 y presentó secundariamente vasoespasma cerebral severo a nivel frontal por vasoespasma en ACA y ACM Derechas. Documentado con AX y UDT. Además se diagnóstico aneurisma residual Roy Raimond 3, recibió tratamiento médico con nimodipino oral, hipervolemia e hipertensión arterial y pasó a recolocación de clip para tratamiento de aneurisma residual. Vasoespasma persistio como severo sin deterioro neurológico.</p>
Imagen de Ingreso	<p><u>14 de julio de 2016.</u> angiografía Cerebral Diagnóstica con eje carotideo izquierdo y derecho, evidenciando aneurisma cerebral de la bifurcación de ACM derecha, Vasoespasma derecho e izquierdo; conclusión Aneurisma de ACM derecho y Vasoespasma severo (Grado III de la clasificación de Yamamoto), con reducción del diámetro arterial de mas del 50%, multisegmentado, sin repercusión distal.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="456 1129 896 1499" style="text-align: center;">  <p>a</p> <p>ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> <div data-bbox="932 1129 1333 1499" style="text-align: center;">  <p>b</p> <p>ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p> </div> </div> <p>Imágenes angiográficas en fase arterial en a) proyección AP y b) proyección Lateral eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.</p>



Imágenes angiográficas en fase arterial en c) proyección oblicua muestra aneurisma de la bifurcación de la arteria cerebral media derecha ampliada en d) y marcado con flecha, eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

paciente recibió tratamiento quirúrgico con clipaje de aneurisma de la arteria cerebral media derecha y recolocación del mismo, se muestran las imágenes en reconstrucción 3D post recolocación de Clip. En el cual se muestra vasoespasmó de ACA y ACM derechas.

Vasoespasmó en Arteria ACA y ACM derecha



Imágenes angiográficas en fase arterial en a) proyección AP y b) proyección Lateral eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

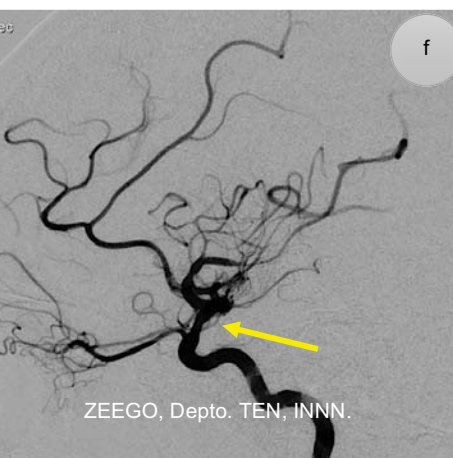
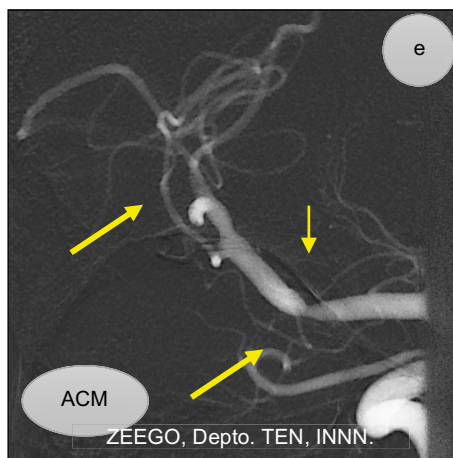
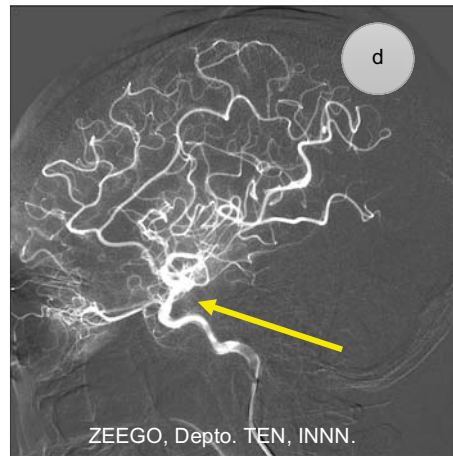
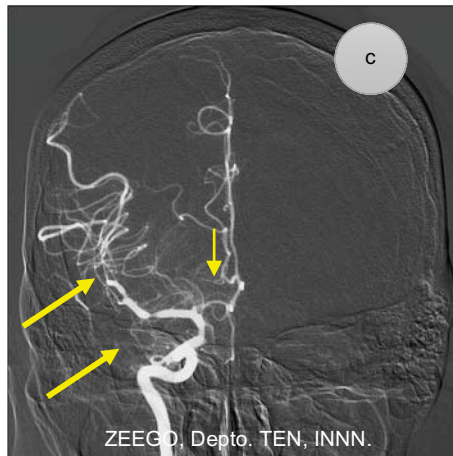
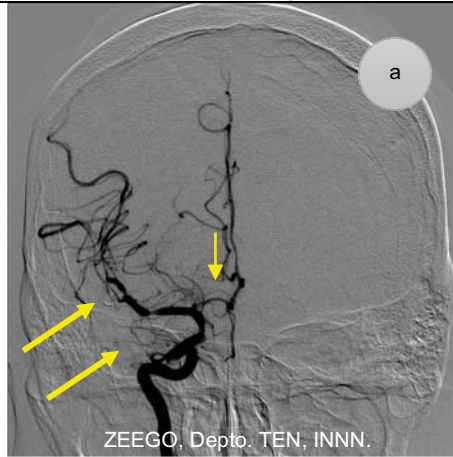
Estimulación

11 de julio de 2016.

Diagnóstico de vasoespasmó cerebral **moderado** parietal de las arterias cerebral anterior y media derechas diagnosticado por ultrasonido y angiotomografía. Pero en la angiografía se observa vasoespasmó de ACI, ACA y AMC derechas, con grado III (severo de la clasificación de Yamamoto) en la AX.

Vasoespasmos en Arteria ACA y ACM derecha

Imágenes Pre-Estimulación



Imágenes angiográficas en fase arterial en a) y capilar en b), proyección AP en c) y d) proyección Lateral, eje de la arteria Carótida Interna Derecha con inversión de escala de grises en c), d) y e) con ampliación de esta última, en f) en la cual se enfatiza el área de vasoespasmos multisegmentarios a nivel de ACM derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

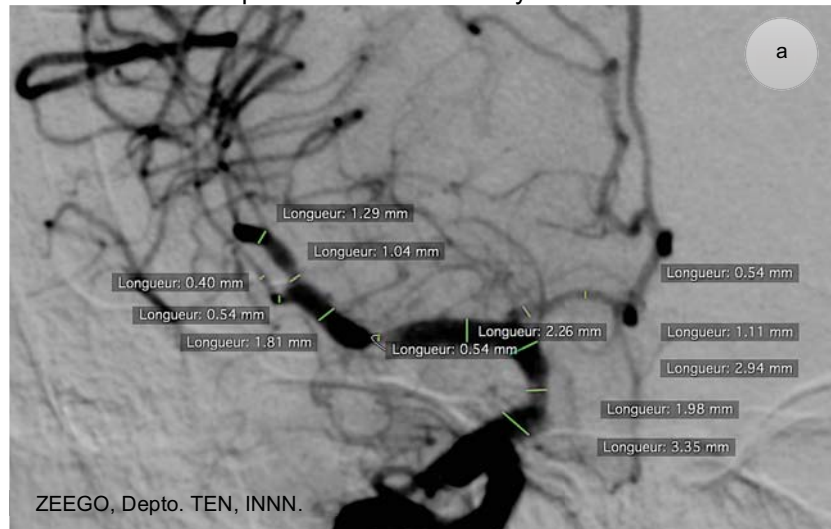
Se demostró que la EMT GGNF en pacientes con vasoespasmo y tratamiento con clipaje de aneurisma no presento alteraciones en mismo, no hubo movimiento ni desplazamiento de las estructuras, se muestra imágenes en reconstrucción 3D.



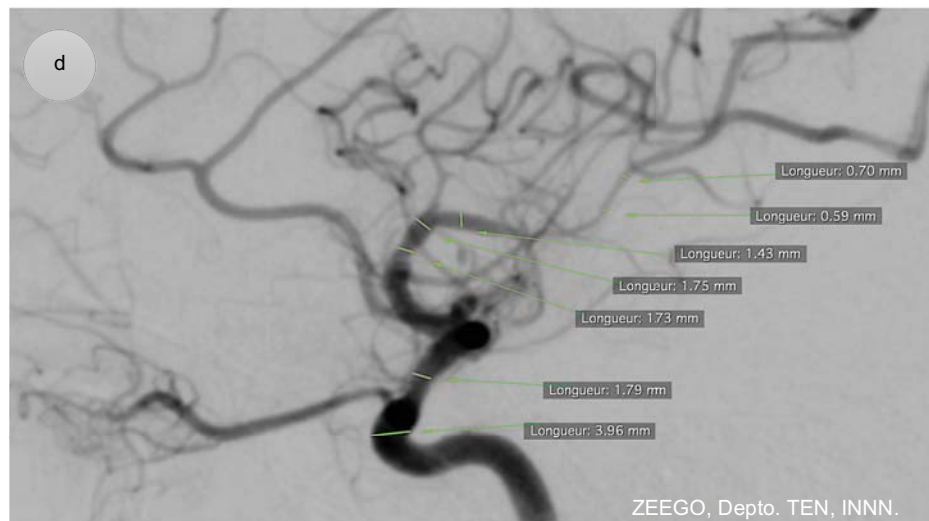
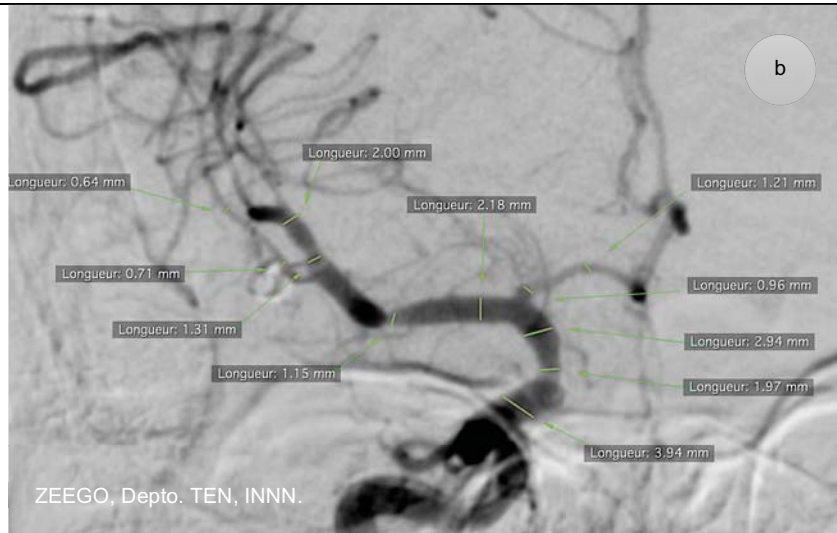
Imágenes angiográficas en reconstrucción 3D fase arterial en a) proyección AP y b) proyección Oblicua, eje de la arteria Carótida Interna Derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Posteriormente se procedió a medir los diámetros arteriales comparativamente pre y post EMT GGNF, con lo cual se presenta las imágenes a continuación.

Vasoespasmo en Arteria ACA y ACM derecha



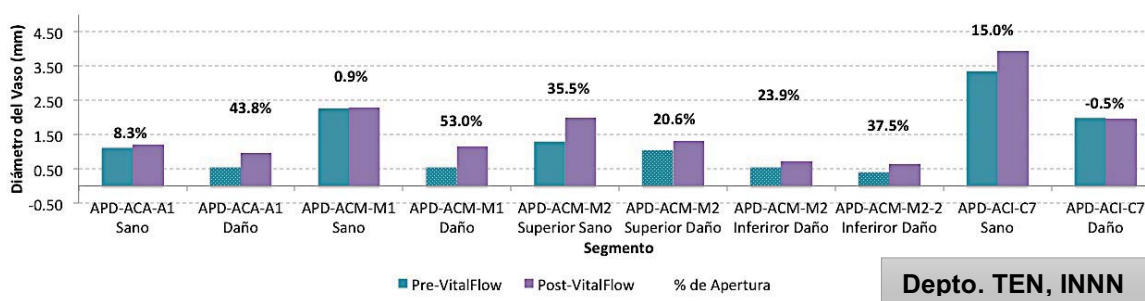
Imágenes angiográficas de medición, a) y c) pre-estimulación proyección AP Towne.; b) y d) post estimulación proyección Lateral, eje de arteria Carótida Interna Derecha. ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



En general la gráfica siguiente desglosa las mediciones imagenológicas previas, en las que se compara los diámetros de las arterias cerebrales involucradas en el vasoespasma, ACI, ACA y ACM en vistas AP y Lateral en donde se observa un aumento del diámetro de las arterias mencionadas con un porcentaje máximo de 35.5% y un mínimo de 8.3%, Cuantificado en la proyección AP y en la Lateral un máximo de 15.4%, un mínimo de 14% en ACI derecha, con una reducción post estimulación en el área sin vasoespasma de M1 derecha del 11.4%.

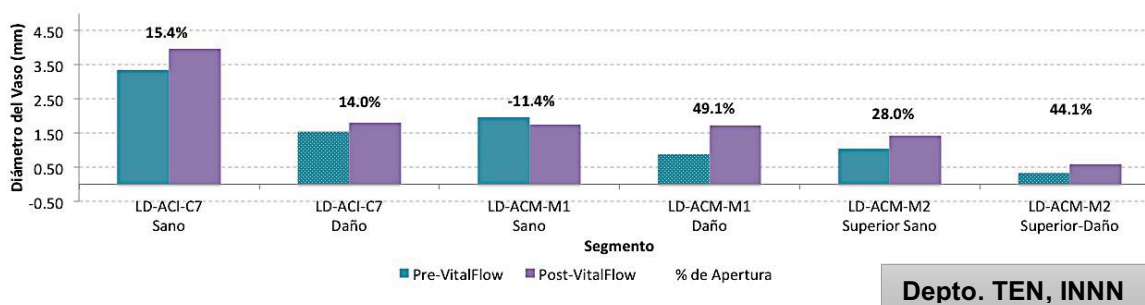
Gráfica 10 Porcentaje de Apertura

NRV_VAS04 - Porcentaje de Apertura - Antero Posterior

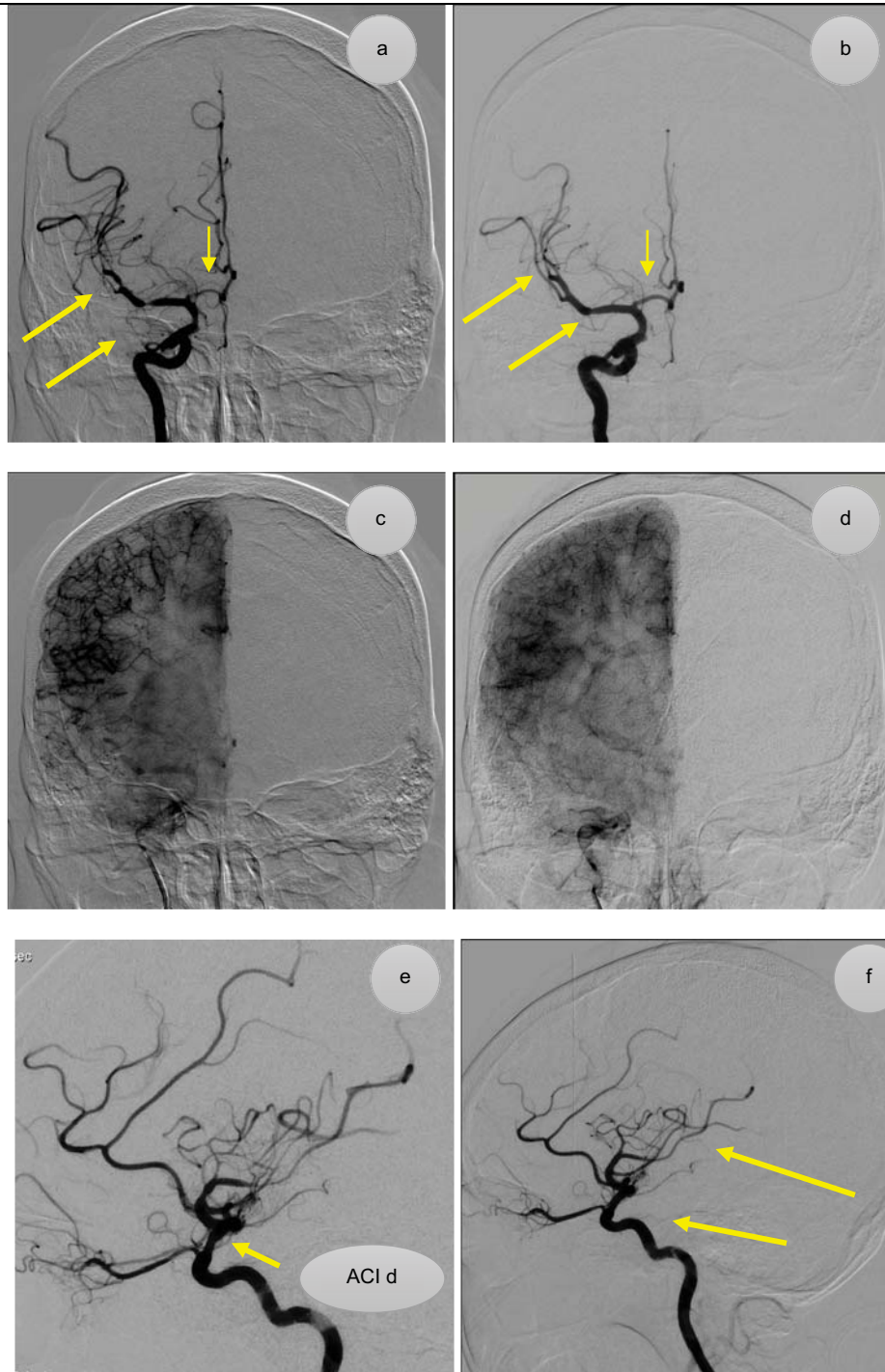


Gráfica 11 Porcentaje de Apertura

NRV_VAS04 - Porcentaje de Apertura - Lateral



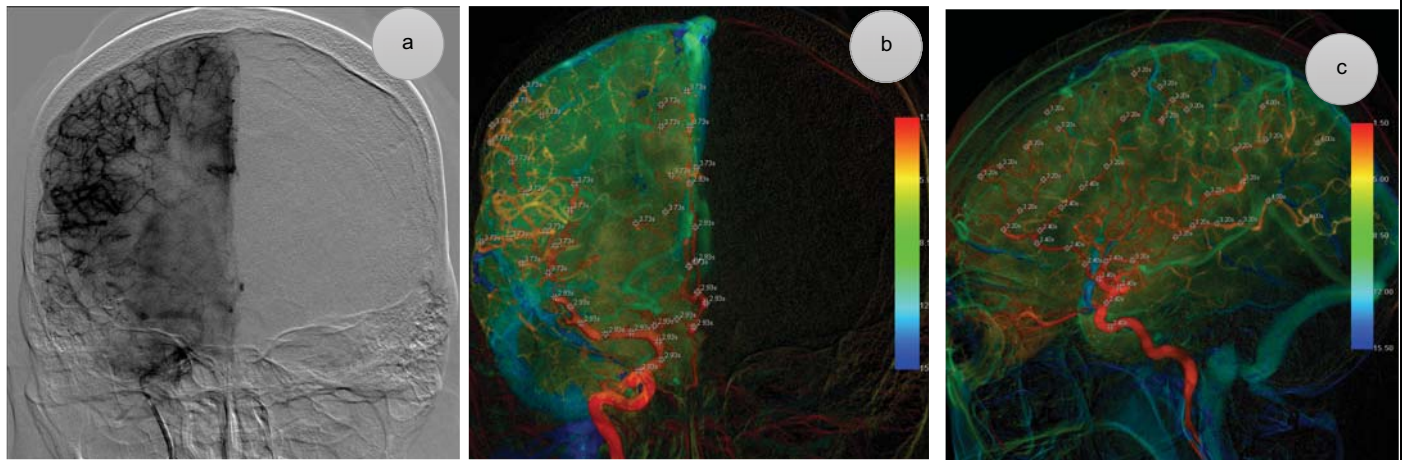
Se midió al igual que los dos casos previos la comparación de fase arterial, parenquimatosa con parenquimograma pre y post y con su correspondiente iFlow, lo que esta a continuación.



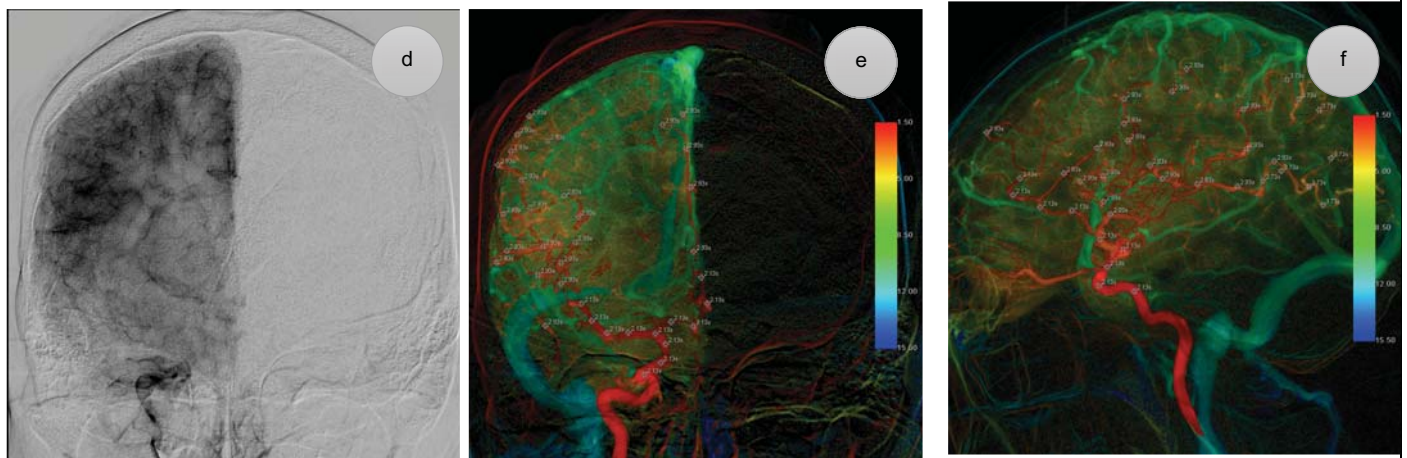
Imágenes angiográficas en fase arterial en a) y b), capilar en c) y d), proyecciones AP en e) y f) Imágenes Angiográficas en fase arterial proyección Lateral, eje de la arteria Carótida Interna derecha, comparativo pre y post estimulación, (EMT GGNF) se enfatiza el área de vasoespasma multisegmentario a nivel de ACM derecha, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Se evidencia cambios en el parenquimograma y en las secuencias iFlow con mejoría en las velocidades del flujo. Reducción de los tiempos de llenado cortical sin evidencia cambios hacia la homogenizada la imagen en la fase capilar.

Comparación pre y post EMT GGNF, fase capilar su correspondiente iFlow:



Imágenes angiográficas del eje de la Arteria Carótida Interna Derecha comparación de fase capilar (a), parenquimograma en AP (b) y Lateral (c) post estimulación, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.



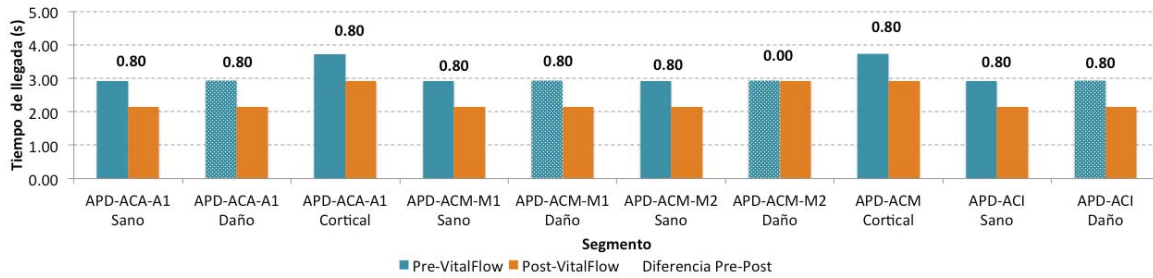
Imágenes angiográficas del eje de la Arteria Carótida Interna Derecha comparación de fase capilar (d), parenquimograma en AP (e) y Lateral (f) post estimulación, ZEEGO, Depto. TEN, INNN.

Las imágenes anteriores se plasman en las siguientes gráficas (Gráficas 12 y 13).

En las cuales se observa en la proyección AP una reducción de 0.8 s. Y en la Lateral una reducción máxima de 1.07 s. En el territorio de ACA a nivel cortical.

Gráfica 13 Período (TTP Time To Pick)

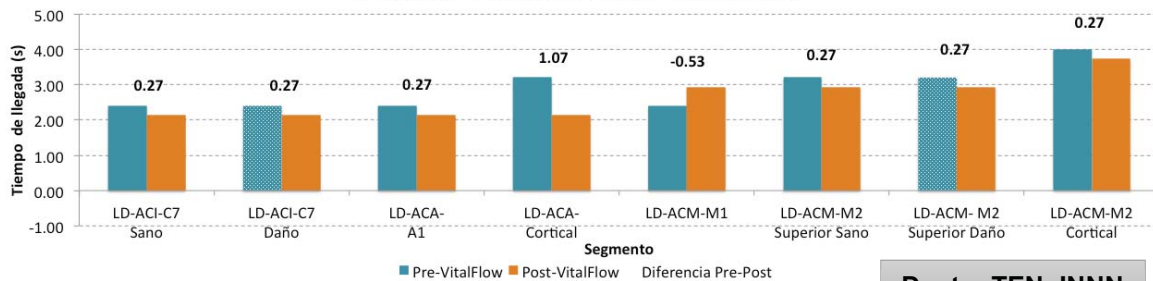
NRV_VAS04 - Diferencia de Tiempos - Antero Posterior Derecho



Depto. TEN, INNN

Gráfica 14 Período (TTP Time To Pick)

NRV_VAS04 - Diferencia de Tiempos - Lateral Derecho

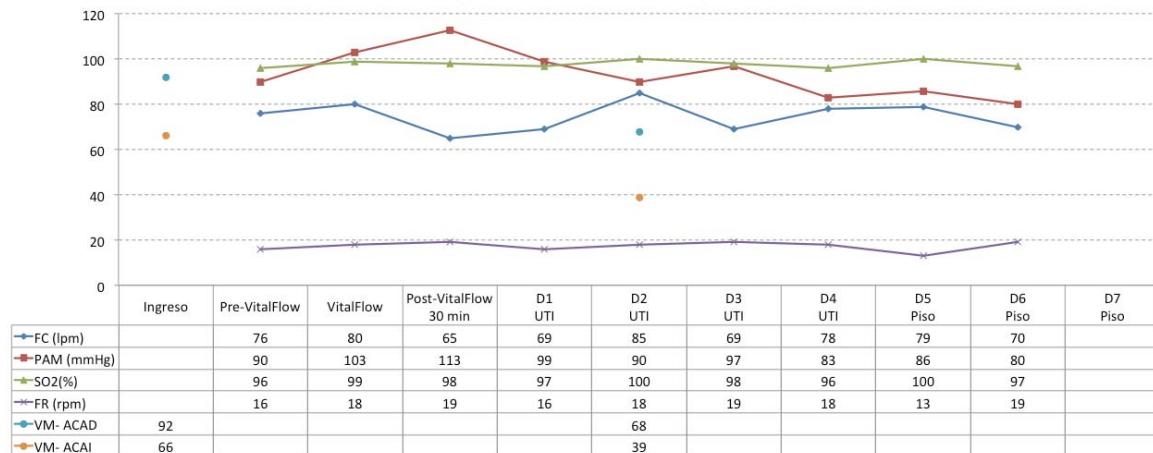


Depto. TEN, INNN

El comportamiento de las Variables fisiológicas se mantuvo contante con excepción de la Presión Arterial Media (PAM) que alterno, sin presentar anomalidades en base a las condiciones del Paciente. Las Velocidades Medias (VM) medidas por UDT se mantuvieron a la normalidad.

Gráfica 15 Evolución y Seguimiento

NRV_VAS04 - Variables Fisiológicas

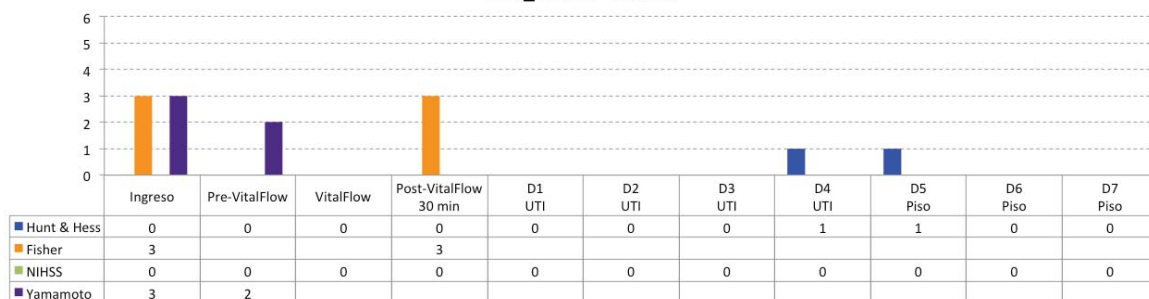


Depto. TEN, INNN

De igual forma el seguimiento y control de seguridad de la evolución del paciente durante los subsecuentes 7 días post EMT GGNF no mostro alteraciones, destaca que a pesar que imagenológicamente el paciente presento vasoespasmo Grado III (severo), se comporto clínicamente como leve y asintomático según evoluciono. Se menciona que posteriormente a la EMT GGNF el paciente recibió Tratamiento estándar con nimodipina intra arterial con 400 microgramos en total.

Gráfica 16 Evolución

NRV_VAS04 - Escalas



Depto. TEN, INNN

Su vez los potenciales evocados auditivos valorados pre y post EMT GGNF fueron normales.

No se presentaron Eventos adverso, pero si este paciente reporto incomodidad a nivel del sitio de EMT, coincidió con el sitio de incisión del Abordaje Quirúrgico.

18. DISCUSIÓN

El tratamiento del Vasoespamo cerebral aun en la actualidad es incierto, posee diversidad de variables, interactúa con base a las características propias de cada individuo que lo presenta, hasta la reciente década se desglosó y describió el mecanismo que interviene en él, por lo cual uno de los mecanismos de acción consiste en la vasodilatación como consecuencia de la auto regulación cerebral, en la que media el componente vasodilatador parasimpático.

Con base a ello, el estudio experimental que se ha expuesto, pretende demostrar si la estimulación Magnética del Ganglio Genuculado del Nervio Facial puede colaborar como tratamiento en la enfermedad.

Los objetivos planteados fueron eficacia y seguridad y sobre ello se discutirá, con bases en los hallazgos encontrados, aunque se presenta un preliminar de la investigación:

Se reportan cambios en el diámetro arterial a predominio del segmento o vaso afectado por vasoespamo, adicionalmente también actúa en el vaso sano y se observa que mejora la fase capilar, lo que muestra vasodilatación distal. Esto orienta a pensar en como se comporta el componente muscular liso arterial, tanto de vasos proximales como de arteriolas, lo que favorece al final el llenado distal o cortical del flujo sanguíneo cerebral, esto visualizado en tiempo con una reducción del mismo. Además llama la atención al obtener un mayor porcentaje de apertura o aumento del diámetro del vaso en su porción afectada por vasoespamo, la porción sana o no afectada por vasoespamo reduce levemente su diámetro, comportándose como un sistema de compensación.

Falta estudiar la duración del efecto ya que estos resultados preliminares se evaluaron a 30 min. Pendiente evaluar su aplicabilidad y factibilidad, aunque cabe destacar que se ha observado inocuidad en su uso, ningún paciente al momento ha presentado Efectos adversos graves, se reportó un efecto leve de incomodidad en paciente consciente, los otros dos se encontraron sedados. no altero los parámetros

vitales ni ocasiono lesiones encefálicas o en estructuras blandas estimuladas, no se encontró lesión nerviosa del nervio Vestibulococlear.

La seguridad para colocar las antenas de estimulación tipo pingüino validando los puntos de reparo anatómico en base a resonancia magnética y corroborado por los potenciales evocados auditivos, apoya lo anterior, además que ningún paciente presento complicaciones atribuibles al estudio.

Se ha brindado un seguimiento a 30 y 90 días a los paciente sometidos al estudio y no se ha reportado alteración.

19. CONCLUSIONES

- Se evidencio vasodilatacion proximal medida por el diametro arterial.
- Se evidencio aumento en la perfusion a traves del parenquimograma y del procesamiento de la imagen por iFlow en el angiografo Zeego.
- La hipótesis propuesta es afirmativa al momento, aunque no se puede dar por sentado ya que falta completar el estudio, estos son resultados preliminares.
- No ocasiona eventos adversos graves.
- Debe continuarse la investigación para obtener resultados validables desde el punto de vista estadístico.
- Al obtener resultados afirmativos deberá investigarse incógnitas como: Dosis, usos, Interacciones y Potencialización.

20. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES REALIZADAS

TOPICO	FECHA DE EJECUCIÓN
REALIZACION Y APROVACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION	JUNIO-AGOSTO 2015
RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN	FEBRERO A JUNIO DE 2016
ANALISIS DE LA INFORMACIÓN	JULIO DE 2016
REVISION DEL TRABAJO FINAL	JULIO DE 2016
PRESENTACION DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	AGOSTO DE 2016

21. ANEXOS

Anexo A- Tabla 1 RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN INVESTIGACIÓN PRE-CLÍNICA DEL ESTIMULADOR MAGNÉTICO DEL GANGLIO GENICULADO DEL NERVIOS FACIAL.

Lugar del estudio	Modelo Animal (n)	Características protocolo	Estimulación	Hallazgos
Instituto de Investigación Sutter, Sacramento, California, Estados Unidos.	Ovejas (6), normal/sin ataque	Flujometría por láser Doppler para medición del FSC Angiografía por sustracción digital Oveja: anestesia con isoflurano (4 L/min) al 2%	Múltiples sitios a lo largo del tronco del nervio facial usando intensidad y frecuencia variable: estimulación con duración arbitraria establecida a 5 min Colocación del estimulador basada en solo respuestas fisiológicas	Incremento del FSC relacionado con la potencia y la frecuencia de la estimulación, y la posición del estimulador Incremento máximo del FSC a una frecuencia de 10Hz Máxima potencia probada = 1.5 Tesla Incremento del FSC a 30 segundos del comienzo de la estimulación Incremento prolongado del FSC relacionados con la posición del estimulador
Laboratorio C3IM, Universidad	Perro, infarto isquémico	Perfusión de IRM por contraste para	Ganglio geniculado usando 1.8 Tesla	Aumento consistente y significativo en el

Lugar del estudio	Modelo Animal (n)	Características protocolo	Estimulación	Hallazgos
Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.	– oclusión de la arteria cerebral media con autotransfusión de coágulos, después estimulación (11) y sin estimulación (6)	la medición del FSC Angiografía por sustracción digital Neuro-navegación de IRM guiada para el posicionamiento de la bobina Anestesia con própofol (4 mg/kg/hr)	a 10 Hz durante 5 minutos Colocación del estimulador basada en neuro-navegación de IRM guiada y respuestas fisiológicas	FSC hemisférico en 9 perros con déficit en FSC después de la oclusión de la arteria cerebral media Incremento en el flujo sanguíneo también a los tejidos extra-craneales del mismo lado de la estimulación 3 perros sin déficit en FSC a pesar de oclusión de la arteria cerebral media Sin mejoría espontánea en el FSC en grupo control
Laboratorio C3IM, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.	Cerdos (9) 27 experimentos Normal – Mejores	Perfusión de IRM por contraste para la medición del FSC Neuro-navegación de IRM guiada para el posicionamiento	Ganglio geniculado usando intensidad, frecuencia y duración variable	Se observó un promedio de incremento del 65% en la perfusión cerebral durando 2 horas, 4 horas para regresar a la

Lugar del estudio	Modelo Animal (n)	Características protocolo	Estimulación	Hallazgos
México, México.	parámetros	de la bobina Anestesia con isoflúrano (3 L/min) a 2%	Colocación del estimulador basada en neuro-navegación de IRM guiada y respuestas fisiológicas Experimentos repetidos de estimulación involucrando la recuperación de los animales entre estimulaciones	normalidad Se observó el mismo efecto esencialmente en todos los tiempos y potencias: 65%, 80% y 95%, 2min, 3.5 min, 5 minutos Mismo efecto observado después de estimulación repetida. Índice de 12% sin respuesta

Lugar del estudio	Modelo Animal (n)	Características protocolo	Estimulación	Hallazgos
Laboratorio C3IM, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.	Conejos (56)	<p>Evaluar el efecto de la EMNF en la respuesta neurológica en un modelo de infarto cerebral por embolización en conejos.</p> <p>Reproducir un modelo de infarto cerebral por embolización de la ACM en conejos.</p> <p>Mostrar el efecto de la estimulación magnética del nervio facial, el rtPA y la combinación de ambos.</p>	Los sujetos que tuvieron tratamiento de EMNF fueron estimulados a 45% de la potencia máxima del equipo durante 2 minutos.	<p>Los datos analizados muestran un incremento significativo del índice de perfusión, medido a través de IRM.</p> <p>Se logró reproducir el procedimiento quirúrgico. Mediante una evaluación neurológica se cuantificó el daño.</p> <p>Los datos se encuentran en procesamiento. Se quiere evaluar el efecto que tienen las terapias en el tiempo de sobrevida, el tamaño final de la lesión y la evaluación neurológica.</p>

Tabla 2 RESUMEN DE LOS HALLAZGOS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL ESTIMULADOR MAGNÉTICO DEL GANGLIO GENICULADO DEL NERVIIO FACIAL.

Lugar del estudio	Sujeto de investigación (n)	Objetivo	Estimulación	Hallazgos
<p>Laboratorio C3IM, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.</p>	<p>Sujetos humanos (5)</p>	<p>Desarrollar un procedimiento de posicionamiento de las antenas para la estimulación bilateral del nervio facial.</p> <p>Validar la facilidad y rapidez para posicionar adecuadamente las antenas.</p> <p>Validar que la posición de las antenas se mantiene a pesar de movimientos involuntarios del sujeto debidos a la estimulación.</p>	<p>No se realizó estimulación, únicamente se buscaba validar el posicionamiento de las antenas de estimulación.</p>	<p>Se estableció el procedimiento para el posicionamiento a partir de las mediciones anatómicas, fotos y mediciones tomadas en las sesiones de neuro-navegación.</p> <p>Se comprobó la facilidad de posicionar las antenas haciendo varias pruebas de posicionamiento.</p> <p>La posición se mantiene a pesar del peso de la antenas y movimientos involuntarios.</p>

Lugar del estudio	Sujeto de investigación (n)	Objetivo	Estimulación	Hallazgos
Laboratorio C3IM, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.	Sujetos Sanos (20)	Encontrar el umbral de estimulación del nervio facial (ganglio geniculado) asociado a la tolerabilidad y seguridad en sujetos humanos sanos.	La exposición del sujeto será a través de un modelo de rampa de incrementos. Los incrementos de la estimulación magnética serán del 10% por 10 segundos desde 10% hasta 60%. Posterior a esto se evaluará durante 5 minutos en la potencia de tolerabilidad del sujeto (60%70%, 80% o 90%).	Algunos de los efectos que se presentaron fueron: sensación de sabor metálico, sudoración, dolor o molestia en cuello y dolor o molestia en quijada. Ningún evento adverso serio ocurrió. El umbral de máximo de estimulación oscila entre 60-80%

Anexo B – Procedimiento para obtener el consentimiento informado



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Por favor, lea esta forma informativa con cuidado. Tómese el tiempo para hacer todas las preguntas que desee. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

1. INTRODUCCIÓN:

Un comité de ética y un comité de investigación con revisión independiente responsable por la conducta ética y los principios científicos en este centro de investigación han aprobado este estudio. Por favor, lea esta información cuidadosamente. Tome su tiempo para preguntar las dudas que tenga. El personal del estudio le explicará cualquier término o información que no comprenda con claridad.

Usted está siendo invitado a participar en este estudio de investigación clínica donde se realizará un procedimiento de estimulación no invasiva del nervio facial con la finalidad de obtener datos iniciales de eficacia en pacientes con isquemia (disminución del flujo sanguíneo) cerebral empleando la medición del flujo sanguíneo del cerebro como referencia. Esta modalidad de tratamiento está en investigación debido a que aún no se han determinado cuales son los parámetros óptimos para obtener una adecuada respuesta, en términos de duración e intensidad del estímulo en seres humanos y el tiempo de duración del incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Actualmente solamente se cuenta con la experiencia de un grupo de investigadores que han realizado más de 70 experimentos en animales con este dispositivo quienes realizaron un estudio similar estimulando el nervio facial lo cuales mostraron un incremento de flujo cerebral sanguíneo.

Antes de decidir si usted desearía participar en este estudio, por favor, lea esta información cuidadosamente y discútila con su médico y a cualquier persona que usted prefiera antes de aceptar participar. Esto explica el estudio y lo que se espera que usted haga durante el mismo.

La participación en este estudio es completamente voluntaria; usted no está obligado a formar parte del mismo. Su tratamiento y actitud de su doctor hacia usted no se verán afectados en el caso de decidir que no desea formar parte de este estudio. La negativa a participar no afectará cualquier beneficio para el cual usted de otra forma tenga derecho. Usted también podrá retirarse una vez enrolado durante el estudio si es que así lo desea, con las mismas implicaciones mencionadas previamente.

Se le está solicitando considerar su participación en este estudio por que ha sido diagnosticado con vasoespasmó (estrechamiento de los vasos sanguíneos) cerebral y que se caracteriza por tener evidencia de posible vaso espasmó utilizando un ultrasonido Doppler transcraneal (equipo médico que permite medir el flujo sanguíneo cerebral y una constricción cerebral o retraso en la opacificación (oscurecimiento) del lecho capilar (conjunto de los vasos más pequeños) visualizado en parenquimografía (estudio que provee imágenes de alta resolución) previo al tratamiento experimental.

La información científica disponible para elaborar esta técnica proviene de un grupo de investigación mexicano de este instituto y del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica en colaboración con investigadores de Estados Unidos de una organización Northern Neurosciences. La tecnología de estimulación del nervio facial invasiva ha sido ocupada por otros grupos de investigación y se ha aplicado a modelos animales para reducir un vasoespasmó. Para estos modelos se implantaron electrodos que estimulan una porción distal (la porción más alejada) del nervio facial - que es el ganglio esfenopalatino - se han aplicado a los modelos de perro y mono. Estos modelos fueron desarrollados con animales para representar el vasoespasmó en el humano causada por hemorragia subaracnoidea aneurismática (Es un sangrado en el área comprendida entre el cerebro y los delgados tejidos que lo cubren, llamada espacio subaracnoideo). En un estudio de 6 perros mestizos, se realizó un modelo para representar una hemorragia subaracnoidea aneurismática, el vasoespasmó resultante se

Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 56063822
www.innn.salud.gob.mx



invirtió tras aplicar tres estimulaciones por 90 segundos. La dilatación de las arterias vasoespásticas fue transitoria, durando menos de 30 minutos después del cese de la estimulación, pero fue reproducible a la estimulación repetida. Efectos similares y reproducibilidad se demostraron en un modelo de mono de vasoespasmo inducido por hemorragia subaracnoidea aneurismática tratados con parámetros de estimulación comparables. Dentro de nuestro grupo de investigación colaborativo actualmente se cuenta con la experiencia de un grupo de sujetos porcinos a quienes se les realizó un estudio de estimulación del nervio facial no invasivo los cuales mostraron un incremento de flujo cerebral sanguíneo dependiente de la estimulación proporcionada.

Adicionalmente se llevó a cabo un experimento con un sujeto sano voluntario con estimulación del nervio facial no invasiva y los efectos adversos reportados por este paciente fueron sensación de mareo y sensación de sabor metálico. Este paciente no presentó ninguna otra complicación durante el tratamiento, ni desarrollo otras complicaciones.

2. PARTICIPANTES

En este estudio sólo podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión:

Criterios de Inclusión

- Cualquier género
- Edad igual o mayor a 18 años
- Vasoespasmo causado por Hemorragia Subaracnoidea o Daño Cerebral Traumático
- Inicio del Vasoespasmo dentro de las 8 horas a la firma del consentimiento informado

En este estudio no podrán participar los pacientes que cumplan con los criterios de exclusión.

Criterios de exclusión

- Aneurisma, pseudoaneurisma o alguna otra lesión o anomalía vascular que no se haya tratado por clips quirúrgicos o por antenas o stents que tengan un riesgo residual de causar una hemorragia intracraneal, a discreción del médico tratante.
- Hiperemia al momento de la estimulación.
- Terapias intraarteriales administradas antes de la estimulación magnética del ganglio geniculado.
- NIHSS total ≥ 20 incluyendo cualquier déficit neurológico focalizado atribuible a vasoespasmo, medido cuando el paciente no está sedado.
- Anormalidades parenquimográficas o angiográficas limitadas a la circulación cerebrobásilar.
- Embarazo
- Crisis epiléptica previa al empleo del estimulador EMGG que no haya sido atendida adecuadamente con medicación antiepiléptica
- Cuerpos extraños metálicos o dispositivos implantados en la cabeza y cuello (los clips para aneurisma y antenas endovasculares que sean compatibles con resonancia magnética son permitidos)
- Dispositivos de estimulación del nervio vago o de estimulación neural (los marcapasos cardiacos son aceptados)
- Implante coclear o ayuda auditiva implantada
- Condiciones médicas severas o incontrolables, de acuerdo al médico
- Condición mórbida, de acuerdo al médico
- Historia de glaucoma o presión intraocular mayor a 22 mmHg después de examen
- Historia de neuropatía incluyendo parálisis de los nervios craneales.
- Fractura del hueso temporal
- Hemorragia intracraneal en neuroimagen o sangre el LCR sin una fuente identificada de hemorragia



- No firma del consentimiento informado.
- Pacientes en lactancia o en embarazo.
- Edad menor a 15 años.

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Con el siguiente proyecto de investigación se pretende demostrar que la aplicación única de una sesión de estimulación con el dispositivo de estimulación del nervio facial inmediatamente incrementa el Flujo Cerebral Sanguíneo en pacientes con vasoespasmo. Esta terapia podría implementarse en un futuro como una alternativa no invasiva para limitar el riesgo de hemorragia intracraneal y evitando complicaciones relacionadas con un incremento en el flujo sanguíneo cerebral, estableciendo los mejores parámetros de tratamiento para obtener mejores resultados en el control de pacientes que presenten vasoespasmo.

4. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Aproximadamente 6 pacientes formaran parte de este estudio en el transcurso de 6 meses.

Los pacientes seleccionados deberán tener el diagnóstico de vasoespasmo. Todos serán invitados a participar, se les realizarán los estudios de Tomografía o Resonancia Magnética de cabeza (Imagen de alta definición de cabeza), Angiografía (imagen de alta resolución del sistema circulatorio de la cabeza), Parenquimiografía (estudio complementario a la angiografía), Ultrasonido Doppler Intracraneal (medición del flujo sanguíneo cerebral), Electrocardiograma, Medición de presión intraocular e intracraneal. Con la finalidad de establecer el diagnóstico de Vasoespasmo. Una vez cubiertos los criterios de inclusión de este proyecto se programará el paciente para la terapia de Estimulación Magnética del nervio facial y está será inmediatamente después de una angiografía diagnóstica. La estimulación consistirá en pulsos (medidos en la superficie de la bobina), aplicados durante 2 minutos. Si se nota una mejora inmediata post estimulación en el vasoespasmo por medio de la angiografía o del déficit por parenquimografía, a discreción del médico tratante, no se le administrará otro tratamiento adicional en ese momento, se completará el procedimiento de angiografía y el paciente se regresará a la Unidad de Cuidados Intensivos y será monitorizado con estudios de ultrasonografía transcraneal Doppler en serie. Sin embargo, si no existe mejora al tiempo inmediato post-estimulación, el médico tratante podrá administrar terapias intra arteriales (por ejemplo, medicamentos vasodilatadores o angioplastia intra arterial) al paciente.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante la primera visita se registrarán los datos clínicos, incluyendo la edad, género, condiciones médicas actuales, uso de medicamentos, presión intracraneal, presión intraocular, pruebas auditivas y vestibulares. Se obtendrá un registro inicial de angiografía diagnóstica en conjunto con una parenquimatografía para la confirmación del diagnóstico de vasoespasmo. El médico del estudio o su asistente revisarán sus signos vitales y realizarán un examen físico completo.

Previo a la estimulación con el dispositivo se le interrogará nuevamente para verificar su participación en el estudio. Los pacientes serán admitidos en ese momento para recibir el tratamiento. El día del tratamiento, se le realizará una estimulación durante 2 minutos. Si se nota una mejora inmediata post estimulación en el vasoespasmo por medio de la angiografía o del déficit por parenquimografía, a discreción del médico tratante, no se le administrará otro tratamiento adicional en ese momento, se completará el procedimiento de angiografía y el paciente se regresará a la Unidad de Cuidados Intensivos y será monitorizado con estudios de ultrasonografía transcraneal Doppler en serie, evaluación continua de signos vitales, medición de presión intracraneal, medición de la presión intraocular. Sin embargo, si no existe mejora al tiempo inmediato post-estimulación, el médico tratante podrá administrar terapias intra arteriales (por ejemplo, medicamentos vasodilatadores o angioplastia intra arterial) al paciente.



A los 30 min posterior a la estimulación se realizarán los siguientes procedimientos: un ultrasonido Doppler transcraneal, evaluación de los signos vitales, medición de la presión intraocular y medición de la presión intracraneal.

A los 60 min posterior a la estimulación se realizará los siguientes procedimientos: un ultrasonido Doppler transcraneal y la evaluación neuronal a través de la Escala de evaluación de infarto cerebral de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH).

Tiempo adicional posterior a la estimulación, sólo si lo requiere esto puede ser a las 2h, 4h, 6h, 8h y 12 h pero dependiendo de la estimulación de la respuesta se podrán realizar los siguientes procedimientos: ultrasonido Doppler transcraneal, evaluación a través de la Escala de evaluación de infarto cerebral de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), evaluación de los signos vitales.

Durante su tiempo en la unidad de cuidados intensivos durante los días 1 a 6 se realizarán ultrasonido Doppler transcraneal, la evaluación neuronal a través de la Escala de evaluación de infarto cerebral de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH) y una examinación general.

En el día 7 después de la estimulación se realizarán los siguientes procedimientos: tomografía o resonancia magnética de cráneo, evaluación neuronal a través de la Escala de evaluación de infarto cerebral de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), examinación general, pruebas auditivas y vestibulares.

En caso de que el paciente terminará antes su periodo dentro de la unidad de cuidados intensivos se realizarán los siguientes procedimientos: Tomografía o resonancia magnética de cabeza, ultrasonido Doppler transcraneal, evaluación neuronal a través de la Escala de evaluación de infarto cerebral de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NIH), electrocardiograma de 12 derivaciones y pruebas auditivas y vestibulares.

6. COSTOS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio cuenta con financiamiento externo. Los pacientes considerados a participar deberán estar exentos del pago de lo siguiente durante el periodo del estudio que es de 7 días:

- Estudios de tomografía, resonancia magnética, valoración neurológica, electrocardiograma de 12 derivaciones en caso de terminación temprana, ultrasonido Doppler transcraneal, parenquimografía, evaluación continua de signos vitales, medición intracraneal, medición intraocular, pruebas auditivas y pruebas vestibulares.

RIESGOS O INCONVENIENCIAS RAZONABLES Y PREVISIBLES

Las complicaciones asociadas al procedimiento pudieran ser: mareos o vértigo, dolores de cabeza, sensación de sabor metálico. Hasta el momento el único efecto reportado ha sido sensación de mareo y sensación de sabor metálico. Estos síntomas y signos se presentan durante la estimulación y no requieren ningún tipo de intervención o toma de medicamentos.

7. POSIBLES BENEFICIOS ESPERADOS

Se podría esperar que debido a la estimulación magnética del nervio facial se observe un incremento de la perfusión cerebral (flujo sanguíneo). Además se podrán hacer las mediciones necesarias para lograr un umbral de tolerabilidad y efectividad del uso de este dispositivo en el nervio facial para el ser humano.



SECRETARÍA DE SALUD
SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ



8. EMBARAZO Y LACTANCIA, ANTICONCEPCIÓN.

No se incluirán a pacientes con embarazo o lactancia. Si usted está o sospecha estar embarazada durante su participación en el estudio, contacte a su doctor del estudio inmediatamente.

9. ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO

En este estudio no existen alternativas al tratamiento experimental ya que todos los pacientes recibirán el tratamiento farmacológico estándar.

10. PARTICIPACIÓN –RETIRO DEL ESTUDIO

Usted puede voluntariamente detener su participación en este estudio en cualquier momento. Si usted elige retirar su consentimiento, necesitará informar a su doctor del estudio inmediatamente. Usted puede discutir con su médico otras opciones de tratamiento de la epilepsia.

Pueden existir circunstancias en las que su doctor la retirará del estudio aunque usted no lo desee. Estas razones pueden incluir situaciones que pongan en peligro la vida, porque el protocolo termine prematuramente, o porque no asista a las vistas de seguimiento.

Con el objetivo de que continúe bajo supervisión en este estudio, usted debe aceptar estas evaluaciones y seguir las instrucciones de su doctor. Al no hacer esto, su doctor puede retirarlo del estudio debido a que la continuidad de su participación puede no ser lo más conveniente para usted.

Si el médico del estudio no es su médico de cabecera, se recomienda que el médico del estudio informe a su médico personal sobre su participación en el estudio si usted así lo desea. Si usted tiene alguna preocupación sobre esto, por favor plíquelo con el personal del estudio.

11. RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE

Mientras está involucrado en este estudio, usted deberá acudir a las consultas de seguimiento y a realizarse las valoraciones planeadas para el mismo. Para cualquier enfermedad o lesión, usted deberá contactar al investigador inmediatamente o en cualquier situación de emergencia buscar el cuidado apropiado.

12. COMPENSACIONES POR LESIÓN

No se le cobrará por ninguna evaluación extra por parte del investigador principal, relacionada con el proyecto de investigación. No habrá costos adicionales para usted por su participación en este estudio. Se le proporcionará tratamiento médico por cualquier lesión física que usted sufra y que se encuentre relacionado con la investigación, de acuerdo con los recursos del patrocinador.

El término "lesión directamente relacionada con la investigación" quiere decir que su lesión física fue causada directamente por los procedimientos realizados apropiadamente, requeridos por el estudio que sean diferentes del procedimiento del quirúrgico estándar que usted hubiera recibido si no hubiera participado en el estudio.

En el caso de lesión directamente relacionada con la investigación, el tratamiento médico necesario, dentro de los estándares de tratamiento establecidos, será proporcionado para ayudarlo en la recuperación de dicho daño. El tratamiento por daños relacionados con la investigación puede incluir pruebas de laboratorio, rayos X, y otros procedimientos utilizados en el diagnóstico y tratamiento. Esto a través de



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



los recursos del instituto y la red de salud de la SSA. Ninguna otra compensación será cubierta. Usted debe notificar al médico del estudio inmediatamente, de cualquier lesión relacionada con la investigación. El médico notificará a la Dirección de Investigación del instituto de esta situación. Este proyecto NO cuenta con financiamiento económico.

13. CONFIDENCIALIDAD

Los datos de su participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, serán examinados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación y/o quienes sean nombradas para su análisis, incluyendo a los representantes de las autoridades de salud de México y otras agencias reguladoras con propósitos de inspección.

Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar sus datos personales e identidad, salvo que dicha información sea requerida oficialmente por alguna autoridad mexicana o del extranjero.

14. INFORMACIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Si usted tiene alguna pregunta acerca de esta información u otra relacionada con el proyecto de investigación favor de contactar al investigador principal: Dr. Daniel San Juan Orta, en los teléfonos: 56063822 Ext: 2527, Email: pegaso31@yahoo.com.

Si desea más información respecto a sus derechos como participante de este estudio, o discutir posibles lesiones como consecuencia de este estudio, puede comunicarse con el Dr. Ricardo Colín Piana a los teléfonos: 56063822 Extensión: 5027

Anexo C – Consentimiento Informado



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA

MANUEL VELASCO SUÁREZ

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído y comprendido la información proporcionada para el paciente sobre el presente estudio, en particular las secciones que describen el propósito, descripción y procedimientos del estudio, los riesgos y beneficios previstos que van a utilizarse sobre las cuales he tenido de hacer preguntas y he comprendido todas las respuestas. Otorgo mi consentimiento de manera libre y voluntaria para participar en el estudio de **“Tratamiento con estimulación no invasiva del nervio facial en sujetos con Vasoespasmismo de la Arteria Cerebral”**. Estoy enterado de que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin que se me someta a ningún tipo de penalización. Los datos de mi participación permanecerán con carácter estrictamente confidencial en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que sean examinados y utilizados por todas las personas relacionadas con el proyecto de investigación, incluyendo las agencias reguladoras, incluso si abandono o me retiro anticipadamente del estudio. Si se publica la información obtenida de este estudio, el reporte será redactado de modo tal que nadie pueda identificar mis datos personales e identidad.

Nombre del participante:	
Firma:	Fecha:

Nombre del Representante legal:	
Firma:	Fecha:

Nombre del testigo 1:	
Firma:	Fecha:
Dirección:	
Parentesco con el paciente:	

Nombre del testigo 2:	
Firma:	Fecha:
Dirección:	
Parentesco con el paciente:	

Nombre y Firma de quien toma el consentimiento:	Fecha:
Nombre y Firma del Investigador:	Fecha:

México, D.F. a _____ día _____ de _____ mes _____ del 2016.

Por una parte con IFE _____ N°: _____ y domiciliado en _____, en adelante el **FOTÓGRAFO**.

Y por la de otra _____ con IFE N°: _____ y domiciliado en _____ en adelante el **SUJETO CLÍNICO**.

Por este medio y expresamente el **SUJETO CLÍNICO** autoriza al **FOTÓGRAFO** a utilizar todas las fotografías, o partes de las mismas en las que interviene como parte del protocolo en el que participa.

La autorización se refiere a usos de investigación y/o publicaciones en revistas de investigación de las fotografías o partes de las mismas, en las que aparezco; utilizando los medios técnicos conocidos en la actualidad, los que pudieran desarrollarse en el futuro y para cualquier aplicación audiovisual. Todo ello con la única salvedad y limitación de aquellas utilizaciones o aplicaciones que pudieran afectar el derecho al honor y/o revelar la identidad del **SUJETO CLÍNICO**.

La autorización no tiene ámbito geográfico determinado por lo que el **FOTÓGRAFO** podrá utilizar esas fotografías, o partes de las mismas, en todos los países del mundo sin limitación geográfica de ninguna clase. La autorización no fija ningún límite de tiempo, por lo que misma se considera concedida por un plazo de tiempo ilimitado.

Esta autorización se hace extensiva a todas aquellas terceras personas físicas o jurídicas a las que el fotógrafo expresamente autorice o ceda sus derechos sobre la obra fotográfica en cuestión, con la única salvedad y limitación de aquellas utilizaciones o aplicaciones que pudieran afectar el derecho al honor del **SUJETO CLÍNICO**. Se hará una difuminación y/o se colocarán franjas negras sobre el rostro en el video y fotografías para proteger y/o evitar revelar la identidad del **SUJETO CLÍNICO**.

[Empty box for signature]

Firma del **SUJETO CLÍNICO**

[Empty box for signature]

Firma del **FOTÓGRAFO**

Testigo (opcional)

Sr(a). _____, mayor de edad e identificación oficial _____; _____, manifiesta como testigo de la firma del presente contrato de cesión de derechos de imagen que, el modelo dice entender íntegramente el contenido y naturaleza de este contrato, estar de acuerdo con todos sus puntos y que lo firma por su libre decisión, propia voluntad y sin que medie fuerza ni coacción o intimidación de algún tipo.

[Empty box for signature]

Firma del testigo

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

**Versión y Fecha: Versión
1.0 Enmienda 1.0, 05 julio
2016**

Al firmar este documento, usted está de acuerdo en que el protocolo: **“TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA TERAPIA ESTÁNDAR CON ESTIMULACIÓN NO INVASIVA DEL GANGLIO GENICULADO DEL NERVI0 FACIAL EN PACIENTES CON VASOESPASMO DE LAS ARTERIAS CEREBRALES”** contiene toda la información necesaria para realizar el estudio y que tanto usted como su equipo de trabajo cumplan con los procesos descritos en el protocolo y sus enmiendas, las directrices de Buenas Prácticas Clínica y los requisitos reglamentarios aplicables tales como La Ley federal de Salud y las Normas que en materia de investigación le apliquen. También se compromete a no comenzar ningún procedimiento sin tener previo las aprobaciones del estudio.

Firma de Conformidad	
Nombre de Investigador Principal	
Firma del Investigador Principal	
Fecha de Firma	

Anexo D – Calendario de procedimientos

Procedimiento	FASE 1	FASE 2						FASE 3	Retiro Anticipado
	Selección y Estimulación	Seguimiento						Final	
	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D
Criterios de Elegibilidad	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Consentimiento Informado	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Ultrasonido Doppler Transcraneal	x	o	o	o	o	o	o	-	x
Angiografía con parenquimograma	x	o	o	o	o	o	o	-	x
Evaluación Neurológica	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Escalas: Hunt & Hess (H&H), Fisher, NIHSS sin sedación *	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mini Mental Status Examination MMSS *	x	o	o	o	o	o	o	x	x
Presión intracraneal*	x	o	o	o	o	o	o	o	o
Resonancia T1 y T2 cubo isométrico de cerebro	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Pruebas Auditivas - Potenciales Evocados (pre-estimulación y post estimulación)	x	-	-	-	-	-	-	x	x
Angiografía con parenquimograma, iFlow (pre-estimulación y post estimulación)	x	o	o	o	o	o	o	o	o
Examinación Física General	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evaluación de signos vitales	x	x	x	x	x	x	x	x	X
Reporte de Eventos Adversos	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Estimulación Magnética del Ganglio Genuculado	x	-	-	-	-	-	-	-	-
Resonancia magnética de cráneo - control*	-	o	o	o	o	o	o	x	-
ECG 12 derivaciones	-	-	-	-	-	-	-	-	x

x – procedimiento obligatorio; * solo si el estado del sujeto lo permite; o- procedimiento opcional; D- día. – No aplica

Anexo E – Folleto del Investigador



Formato Libre	
Folleto del Investigador	
Página 1 de 60	

Folleto del Investigador

Anexo C
Nombre del dispositivo Estimulador Magnético del Nervio Facial (EMNF)
Versión del dispositivo Versión 1.0

Versión Actual	Versión 2.0 19-julio-2016
Fecha de Publicación	19-julio-2016
Versión Previa	Versión 1.0 Enmienda 1.0 12-Ago-2015

Autor	Departamento	Compañía/Institución
Dr. Emilio Sacristan Rock	Investigación	Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica

Al recibir este documento, el lector reconoce que la información en este documento es confidencial. Por lo tanto el lector acuerda no revelar el contenido de este documento sin el consentimiento expresado en escrito de C13M-Medingenium.

Es de conocimiento del lector que la información proporcionada en este documento es totalmente de carácter confidencial, a diferencia de información de dominio público proporcionada mediante otros medios, y cualquier divulgación o uso de esta información por el lector puede causar serios daños o perjuicios a C13M-Medingenium.

A ser requerido, este documento deberá ser borrado inmediatamente, o regresado a C13M-Medingenium.

Dirección del Patrocinador
 Montecito 38 piso 18 of. 14 Col. Napoléon, Del. Benito Juárez, México D.F. CP. 03810

Logo del patrocinador



NRV_VC_01_14
 Folleto del Investigador Estimulador Magnético del Nervio Facial
 Versión 2.0 03-jun-2016
 Confidencial

Página 1 de 60



Formato Libre	
Folleto del Investigador	
Página 2 de 60	

Firma del Patrocinador

Nombre: Antonio René Martínez Bernal Puesto: Director General. Dirección: Montecito 38 Piso 18 of. 14, Col. Napoléon, Del. Benito Juárez, CP. 03810	Firma: Fecha de Firma:
---	---------------------------

NRV_VC_01_14
 Folleto del Investigador Estimulador Magnético del Nervio Facial
 Versión 2.0 03-jun-2016
 Confidencial

Página 2 de 60



Formato Libre	
Folleto del Investigador	
Página 3 de 60	

Contenido	
Abreviaciones	4
1. Resumen	5
2. Introducción	6
3. Información del Dispositivo	8
3.1. Intención de Uso	8
3.2. Clase del dispositivo	8
3.3. Descripción del EMNF V 1.0	8
3.4. Versión 1.0 del EMNF y sus componentes	10
3.5. Instrucciones de uso del EMNF	12
3.5.1. Chequeos de seguridad y desempeño antes de usar	12
3.5.2. Manejo y Almacenamiento	12
3.5.3. Procedimiento de uso	12
3.5.4. Tolerancia del usuario	14
3.5.5. Entorno de uso	14
3.5.6. Desempeño y beneficios clínicos previstos	14
3.6. Reportes de Seguridad	16
3.6.1. Descripción y Resultados de las Pruebas Eléctricas	16
3.6.2. Resultados de Pruebas Mecánicas y de biocompatibilidad	17
3.6.3. Diseño de cálculos para la bobina de estimulación	18
4. Pruebas Pre-Clinicas	19
4.1. Sumario de estudios preclínicos C13M-Medingenium	30
5. Pruebas Clínicas	34
5.1. El dispositivo ISS de BrainGate	34
5.2. El Neuroestimulador ATI de Autonomic Technologies	36
5.3. El NeuroStar de Neuroonics	37
5.4. Validación Anatómica	38
5.5. Sujetos Sanos: un Estudio Exploratorio	45
6. Análisis de Riesgos	50
6.1. Resumen de análisis de riesgos para el EMNF V 1.0	51
6.2. Contraindicaciones y advertencias para el uso del EMNF V 1.0	53
7. Aspectos Regulatorios	54
7.1. Clasificación reglamentaria en U.E.	54
7.2. Clasificación reglamentaria en EE. UU.	55
8. Referencias	55

NRV_VC_01_14
 Folleto del Investigador Estimulador Magnético del Nervio Facial
 Versión 2.0 03-jun-2016
 Confidencial

Página 3 de 60



Formato Libre	
Folleto del Investigador	
Página 5 de 60	

1. Resumen

Descripción de la Empresa: C13M-Medingenium (Colaboración) está desarrollando el EMNF, un dispositivo médico para el tratamiento de ataques agudos de eventos cerebro vasculares. La versión inicial del dispositivo estará basada en evaluación en sujetos sanos, posteriormente se piensa plantear un estudio clínico de fase I en una unidad de cuidados intensivos (ICU) para el tratamiento de vasoespasmos inducidos por hemorragia subaracnoidea (SAH) o lesiones cerebrales.

Descripción del producto: El EMNF es un estimulador magnético que activa el tronco principal del nervio facial, incluyendo los componentes autónomos del nervio, causando dilatación de las arterias cerebrales que incrementan el flujo sanguíneo al cerebro (flujo sanguíneo cerebral [CBF]). El dispositivo es no invasivo, fácil de usar, y es seguro para el tratamiento agudo de pacientes con vasoespasmismo en estado crítico.

Hitos y Estatus de la colaboración: La colaboración ha completado los experimentos de concepto de prueba en más de 120 animales de talla grande, esto indica una estimulación magnética de los nervios faciales dilatando las arterias cerebrales e incrementando el flujo sanguíneo al cerebro hasta el 30%. Adicionalmente la colaboración ha completado los experimentos preclínicos de concepto de prueba, demostrando que la simulación magnética de los nervios faciales mejora el flujo sanguíneo en ataques isquémicos.

Asimismo, la colaboración ha completado estudios de seguridad en animales, demostrando que la estimulación del EMNF no causa agrandamiento de hematomas estables después de una apoplejía hemorrágica ni empeora la actividad convulsiva en desarrollo.

C13M-Medingenium completó una primera versión del EMNF en una asociación y desarrolló en conjunto con una compañía establecida de estimuladores magnéticos transcraneales, Neurosoft LTD (Ivanovo, Rusia). La primera valoración de la versión-1.0 del EMNF estará sujeto a un estudio piloto de tolerancia y seguridad, al cabo de que las pruebas clínicas en sujetos sanos y pacientes con vasoespasmismo comiencen. El estudio clínico inicial en pacientes con vasoespasmismo dará un periodo de una sola simulación (Estudio piloto) para definir seguridad y tolerancia en la población de pacientes, y también para definir la duración del mejoramiento en (Flujo sanguíneo cerebral) CBF. Subsecuentemente un estudio fundamental en pacientes con vasoespasmismo será realizado usando estimulaciones repetidas para mantener la mejora en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) durante el periodo de riesgo para el vasoespasmismo.

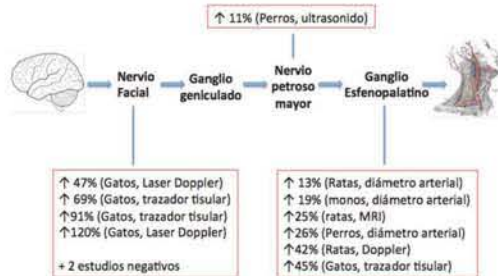
NRV_VC_01_14
 Folleto del Investigador Estimulador Magnético del Nervio Facial
 Versión 2.0 03-jun-2016
 Confidencial

Página 5 de 60

2. Introducción

El nervio facial es mayormente conocido por encargarse de mover los músculos de la expresión facial, pero también funciona para incrementar el flujo sanguíneo cerebral (CBF). Numerosos estudios en animales han demostrado que la estimulación eléctrica directa del nervio facial incrementa el FSC [1-11], aunque a este respecto, no todos los intentos fueron satisfactorios [12,13]. Cuando estos estudios son examinados en consideración al sitio de la estimulación a lo largo del trayecto del nervio facial, parece ser que mayor estimulación proximal en el nervio produce mayores efectos en FSC que la estimulación distal, por ejemplo en la parte final de las proyecciones autónomas del nervio facial, en el ganglio esfenopalatino (Figura 1).

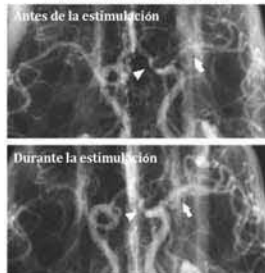
Fig. 1: Resumen de los estudios en animales de estimulación eléctrica directa del nervio facial basada en el sitio de la estimulación.



La estimulación eléctrica directa en el nervio facial ha demostrado mejoría en el FSC y ha reducido el volumen de infartos en el modelo de ratas con ataques isquémicos. La estimulación eléctrica invasiva en la parte distal del nervio facial (ganglio esfenopalatino [GEF]) revierte, aunque temporalmente un ataque isquémico, en estudios in vitro [8]. El efecto transitorio en ese estudio (Con una duración de menos de 20 minutos) es en contraste a otro estudio similar usando parámetros comparables de estimulación [14].

ha demostrado aumento del FSC por al menos 24 horas después de la estimulación; el último estudio fue promovido por BrainsGate, colaboración que desarrolla un estimulador del GEF para uso comercial. Información adicional publicada por BrainsGate en forma de resumen sólo indica una ventana terapéutica de 24 horas posteriores al ataque en el modelo de ratas [15].

Fig. 2: Efecto de Estimulación eléctrica del nervio facial en modelo de perro con vasoespaso. Dilatación de la arteria cerebral media (flecha) y arteria cerebral anterior (triángulo)



La tecnología de estimulación invasiva en el nervio facial se ha aplicado a modelos de animales con vasoespaso. Se han implantado electrodos que estimulan la parte distal del nervio facial –ganglio esfenopalatino– en los modelos de perro y mono con vasoespaso como parte del programa de desarrollo para dispositivos médicos, el sistema ISS de BrainsGate (ver Sección 2.B). Estos modelos de animales fueron desarrollados para representar el vasoespaso causado por hemorragia subaracnoidea en el hombre. En un estudio de 6 perros mestizos sujetos a punción cisternal para autotransfusiones representando una hemorragia subaracnoidea [16], el vasoespaso resultante fue revertido por tres estimulaciones de 90 segundos usando pulsaciones eléctricas a 10Hz (Figura 2). La dilatación de las arterias vaso espásticas fue transitoria, durando menos de 30 minutos después de cesar la estimulación, pero la dilatación se vuelve a dar al repetir la estimulación. Efectos similares fueron demostrados en un modelo de mono con vasoespaso inducido con hemorragia subaracnoidea, tratados con parámetros similares de estimulación [17]. La estimulación del nervio facial también se ha empleado en ámbito clínico, aunque no para el propósito de causar dilatación de las arterias cerebrales o incremento en el FSC. Hay campos magnéticos que se han usado estimulación transcranial del nervio facial en el hombre con el propósito de identificar el lugar principal de lesión del nervio para intervención quirúrgica [18-20]. Dicha estimulación parece ser bien tolerada y generalmente segura, incluso en pacientes sin anestesia o sedantes, aunque los periodos de estimulación son generalmente breves si no es que de un solo pulso de estimulación.

3. Información del Dispositivo

3.1. Intención de Uso

La indicación de uso es para pacientes con evento vascular-cerebral con la finalidad de incrementar la circulación sanguínea en la vasculatura cerebral que está restringida.

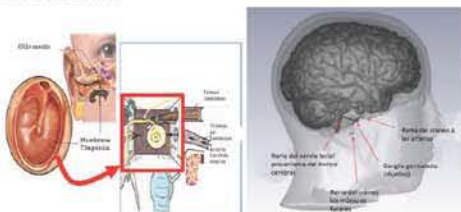
3.2. Clase del dispositivo

Dispositivo Médico Activo Terapéutico Clase II.

3.3. Descripción del EMNF V 1.0

El EMNF es un dispositivo médico no invasivo que tratará condiciones de isquemia cerebral como vasoespaso, mediante la estimulación del nervio facial con energía magnética pulsada. El diseño básico del EMNF es para posicionar las bobinas de estimulación a los lados de la cabeza dirigiendo el campo magnético generado por las bobinas hacia la porción del nervio facial en el hueso temporal, en la parte interna del oído (Figura 3). El objetivo anatómico del nervio facial– en la región del nervio del ganglio geniculado– es intersectado por el eje largo del canal auditivo.

Por lo tanto, el canal auditivo provee una guía anatómica para la orientación de las bobinas de estimulación.



CISM-Medingenium ha desarrollado una bobina optimizada de estimulación a medida para así activar el nervio facial modificando la geometría de la antena. La bobina Pingüino (Figura 4 y 5 derecho), permite gracias a sus modificaciones una estimulación localizada del nervio facial en el hueso temporal exponiendo al cerebro a un campo magnético de un 70% menos que (EMT) disponible en el mercado, debido a la geometría de la bobina. Reduciendo la exposición cerebral a campos magnéticos y el riesgo de causar efectos secundarios, ver Figura 5 derecha.

Las bobinas de estimulación se posicionan a los lados de la cabeza para así dirigir los campos magnéticos de la bobina hacia el nervio facial utilizando como guía el canal auricular. En la Figura 4 se muestra el prototipo. Ya se han realizado los modelos finales de la antena, en donde se tuvieron en consideración las normas IEC60601 para su manufactura.

Las bobinas de estimulación Pingüino incorporarán un reposacabezas que puede ser fácilmente colocado por debajo de la cabeza del paciente, así las bobinas pueden ser colocadas sobre las orejas utilizando unos brazos posicionamiento ajustable (Figura 6). Las bobinas de estimulación se posicionan a los lados de la cabeza para así dirigir los campos magnéticos de la bobina hacia el nervio facial utilizando una guía de neuronavegación asistida.



Fig. 4: La bobina Pingüino y la Bobina MagVenture Figura-8 TMS para comparación. Campo magnético señalado con la X roja. Cabe de bobina descubierto sin mostrar carcasa

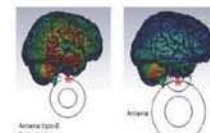


Fig. 5: Distribución del campo magnético en la bobina Pingüino. Campo magnético, señalado con la X roja. Cabe de bobina que apunta al nervio facial en el hueso temporal, que descubierto sin mostrar carcasa



Fig. 7: Generador de estímulos y sistema de enfriamiento del fluido circulante Neurosoft. Unidad principal (A) y unidad auxiliar (B), sistema de enfriamiento (C), suministro de energía (D) están incorporados en la versión-1.0 del EMNF. La bobina de Figura-8 (E) con líneas (grises) eléctricas y refrigerantes y poste de soporte para las bobinas (F) será reemplazada por equipo de C13M-Medingenium.

En resumen, la versión-1.0 del EMNF que se empleará en los estudios clínicos iniciales en vasoespasmo estará compuesta por: un par de bobinas de estimulación Pingüino de C13M-Medingenium montadas en un reposacabezas diseño de C13M-Medingenium; un par de generadores de estímulos y un sistema de enfriamiento del fluido circulante producido por Neurosoft (Figura 7). Un par de generadores de estímulos y un sistema de enfriamiento del fluido circulante son necesarios ya que en el reposacabezas del EMNF se incorporaron dos bobinas Pingüino.

Las bobinas de estimulación Pingüino y el reposacabezas no tendrán registro CE previo a los estudios clínicos en vasoespasmo, sin embargo, serán evaluados de acuerdo los patrones eléctricos y normas de desempeño apropiadas para los fines de uso previstos.

3.5. Instrucciones de uso del EMNF

La lista de usos restringidos para el EMNF V 1.0 comprende aquellas para el sistema Neuronetics NeuroStar TMS y para el sistema Neurosoft TMS

3.5.1. Chequeos de seguridad y desempeño antes de usar.

El desempeño del sistema debe ser chequeado semanalmente por personal de soporte familiarizado con su uso. El EMNF debe ser operado sólo con partes y componentes proporcionados y/o recomendados por C13M-Medingenium; el desempeño del sistema no puede ser garantizado si se usan otras partes o componentes.

3.5.2. Manejo y Almacenamiento

El EMNF debe ser almacenado en un ambiente fresco y seco. La conexión entre los cables eléctricos de las bobinas de estimulación del EMNF y la salida del generador de estímulos no debe ser desconectada cuando el sistema no está en uso. De igual manera las líneas de fluido conectadas a las bobinas de estimulación y el enfriador de fluido circulante no deben ser desconectados cuando el sistema no está en uso.

Para evitar dañar el equipo o las instalaciones, el freno de las ruedas del carro del EMNF debe ser ocupado una vez que el dispositivo este situado para su uso.

3.5.3. Procedimiento de uso

El EMNF debe ser usado solamente por o bajo la supervisión de un médico entrenado para el uso de este sistema. El operador debe ser capaz de determinar el status físico del paciente por posible desencadenamiento de reacciones adversas, incluyendo convulsiones o intolerancia al tratamiento durante la estimulación.

Previo a la estimulación todos los pacientes deben ser examinados minuciosamente en busca de metal ya sea implantado o en uso en cabeza y cuello. Metal externo debe ser removido previamente a la estimulación. De estar disponible, una radiografía de confirmación debe asegurar la

Fig. 8: Proceso de posicionamiento. (A) coloque la cabeza del paciente en el reposacabezas ajustable; (B), coloque las bobinas de estimulación hacia los costados de la cabeza para insertar los tapones para los oídos en el canal auditivo; y (C), gire las bobinas de estimulación para que el eje principal se alinee con la prominencia cigomática.

ausencia de metal en o dentro de la cabeza y cuello. La examinación en busca de metal previa a la estimulación incluye, pero no se limita a: implantes cocleares, electrodos o estimuladores implantados (estimuladores cerebrales profundos y estimuladores del nervio vago); clips para aneurisma cerebral incompatibles con IRM, bobinas o stents, incluyendo stents en la arteria carótida, restos de bala; joyería pasadores para el cabello. Amalgamas, implantes dentales y trabajo de puente dental es aceptado.

El paso inicial en el uso de la versión-1.0 del EMNF será prender el sistema de enfriamiento de fluido circulante. Esto permitirá un enfriamiento de las bobinas de estimulación antes de la estimulación. La temperatura de la bobina de estimulación debe ser reducida a 15°C previamente al uso en los estudios clínicos iniciales; debido al aislamiento de la carcasa de la bobina, el enfriamiento no reduce considerablemente la temperatura externa de la superficie, sino que sirve para optimizar el desempeño de la bobina. Temperaturas en el interior de la bobina excedentes a 42°C suspenderán en automático la estimulación.


La cabeza del paciente se coloca en el reposacabezas para que las bobinas de estimulación puedan colocarse apropiadamente a los costados la cabeza. El posicionamiento de las bobinas de estimulación se determinará finalmente mediante el uso de guía de neuronavegación. Sin embargo, durante los estudios clínicos iniciales en pacientes con vasoespasmo, la precisión del proceso de posicionamiento basado en la anatomía craneal externa (Figura 8) será determinado en comparación con el posicionamiento final determinado por la neuronavegación.

Una vez que las bobinas de estimulación hayan sido colocadas apropiadamente en la cabeza del paciente y la cabeza está asegurada al reposacabezas mediante una correa en la frente, un protector bucal suave será colocado en la boca del paciente. El propósito del protector bucal tiene una doble función; primero, protegerá cualquier intubación salvaguardando las vías respiratorias del paciente; segundo, reducirá lirones en la mandíbula causados por sensación de hormigueo debido al pulso magnético.

A continuación, los generadores de estímulos se prenderán. En tanto que los generadores de estímulos se calientan, un set de parámetros de estimulación pre programados deben ser cargado en el generador de estímulos que esta dispuesto como la unidad maestra, es decir, el generador de estímulos que desencadena el otro generador de estímulos (unidad auxiliar). Los parámetros de estimulación son determinados por el protocolo de estudio.

Inmediatamente después de termino de la estimulación, los generadores de estímulos deberán ser apagados. Las bobinas de estimulación serán retirados de los lados de la cabeza, el protector bucal será removido, y la correa de la cabeza será liberada. Entonces el reposacabezas será retirado por debajo de la cabeza del paciente y vuelto a colocar con el resto del equipo. Una vez que la temperatura interna de las bobinas de estimulación haya regresado a 25°C, los enfriadores de fluido circulante deberán apagarse.

Anexo F – Guía de Uso – Estimulador






UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Anexo D
Guía de Uso de Estimulador Magnético


Version 1 Enmienda 1 NRV_VC_03_14
19 julio 2016 Página 1 de 8

USO ESTIMULADOR MAGNÉTICO NEURO-MS/D PROTOCOLO


ACCIÓN	DESCRIPCIÓN
<p>IMAGEN DEL ESTIMULADOR</p> 	<p>El estimulador se compone de 2 gabinetes cada uno con 3 unidades.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unidad Principal. - Unidad de Enfriamiento. - Unidad de Alimentación Adicional. <p>En cada gabinete se coloca una antena, uno para la antena 1 y el otro para la antena 2.</p> <p>Para el Protocolo "NRV_VC_03_14" se colocaron en un mismo carrito, los dos gabinetes.</p> <p>Localizándolos en la imagen.</p> <p>De arriba hacia abajo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (1) Unidad Principal 2. - (2) Unidad de Enfriamiento 2. - (3) Unidad Principal 1. - (4) Unidad de Enfriamiento 1. <p>De izquierda hacia Derecha:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (5) Unidad de alimentación adicional 1. - (6) Unidad de alimentación adicional 2. <p>Importante. Verificar las posiciones. Vienen ya marcadas con un número.</p>
<p>ANTENAS</p> 	<p>La antena se compone de:</p> <p>Cabeza de la Antena (1). Se coloca en el posicionador, cada una a un lado de la cabeza del sujeto.</p> <p>2 Mangueras para enfriamiento (2), se colocan en la parte frontal de la Unidad de Enfriamiento.</p> <p>Conector (3), que se coloca en la parte frontal de la Unidad Principal.</p> <p>Importante. Las dos antenas son iguales, para diferenciar cual se va a colocar en la parte izquierda y cual en la parte derecha del posicionador, se encuentran previamente marcadas. Poner atención al momento de conectarlas.</p>
UNIDAD PRINCIPAL	CONEXIÓN DE UNIDADES.



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx




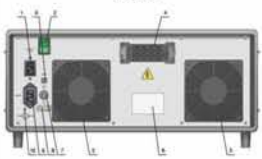


Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa


Anexo D
Guía de Uso de Estimulador Magnético

Version 1 Enmienda 1 NRV_VC_03_14
19 julio 2016 Página 2 de 8


<p style="text-align: center;">Delantera</p>  <p style="text-align: center;">Posterior</p> 	<p>Sacar antena de su estuche.</p> <p>En la parte frontal de la Unidad Principal. Conectar la Antena. El conector (3) de la antena conectarlo a la posición (1) de la U. Principal. Asegurarse que el conector está instalado firmemente y con el seguro puesto.</p> <p>La cabeza de la antena (rojo), colocarla en el posicionador.</p> <p>En la parte posterior. Conectar el "cable de alimentación" de la unidad en (1), esta va ir a la línea eléctrica.</p> <p>Conectar el "cable de alto voltaje", en (4) esta va ir a la U. de Alimentación Adicional.</p> <p>Conectar el "cable de alimentación" en (9) esta va ir a la U. de Enfriamiento.</p> <p>Conectar el alternador en la unidad de sincronización (7), esta va ir de la U. Principal 1 a la U. Principal 2 en el mismo punto de conexión.</p> <p>Conectar el "conector equipotencial" en (10), este va ir a la U. de Alimentación Adicional.</p> <p>Conectar el "cable de control" en (8), este va ir a la U. de Enfriamiento.</p>
<p style="text-align: center;">UNIDAD DE REFRIGERACIÓN</p> <p style="text-align: center;">Delantera</p>  <p style="text-align: center;">Posterior</p> 	<p>En la parte delantera de la Unidad de Refrigeración.</p> <p>Las mangueras para enfriamiento (2) de la antena, conectarlas en la entrada (1) y la salida (2) de la U. de Refrigeración.</p> <p>Importante. Para la conexión de las mangueras viene marcado un número, para entrada y salida, poner atención al conectarlas.</p> <p>En la parte posterior. Conectar el "cable de alimentación" en (5) que viene de la U. Principal.</p>



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx



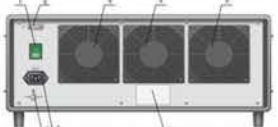
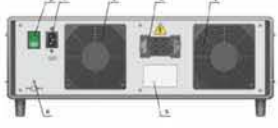
Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa


Anexo D
Guía de Uso de Estimulador Magnético

Version 1 Enmienda 1 NRV_VC_03_14
19 julio 2016 Página 3 de 8


 <p style="text-align: center;">UNIDAD DE ALIMENTACION ADICIONAL</p> <p style="text-align: center;">Delantera</p>  <p style="text-align: center;">Posterior</p>  <p style="text-align: center;">Esquema De todo el Gabinete, las 3 Unidades.</p>	<p>Conectar el "conector equipotencial" en (6), este va ir a la U. de Alimentación Adicional. Conectar el "cable de control" en (2), que viene de la U. Principal.</p> <p>En la parte Posterior de la Unidad de Alimentación Adicional. Conectar el "cable de alimentación" de la unidad en (1), esta va ir a la línea eléctrica.</p> <p>Conectar el "cable de alto voltaje", en (3) esta va ir a la U. Principal.</p> <p>Conectar en el "conector equipotencial" (6), los dos cables que vienen de las U. Principal y U. de Enfriamiento.</p> <p>Importante. Todas las salidas que van a la línea eléctrica, revisar la sección "Conexión Salidas", abajo descrita, para conectarlas. Los switches de poder principales de todas las unidades en color verde, mantenerlos apagados "0", durante la conexión.</p> <p style="text-align: center;">Imagen de Conexión de Unidades y Antenas.</p>
--	--



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx



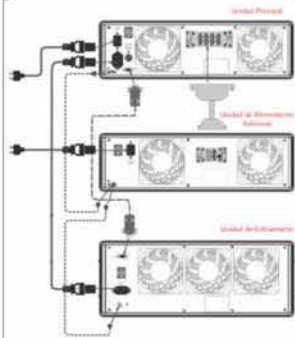

Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa


Anexo D
Guía de Uso de Estimulador Magnético

Version 1 Enmienda 1 NRV_VC_03_14
19 julio 2016 Página 4 de 8

	
CONEXIÓN SALIDAS	
<p>Las salidas de conexión de las Unidades Principales y las Unidades de Alimentación Adicional, tienen una conexión "Europea". (1)</p> <p>Por lo que se vana conectar a un adaptador multicontacto "Europeo-Americano". (2)</p> <p>Este se conecta a el adaptador de seguridad. (3)</p> <p>Finalmente conectar a la toma de seguridad de pared, de 220V. (4)</p> <p>Importante. Revisar que la toma de la línea eléctrica sea de 220v.</p>	



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Departamento de Ingeniería Eléctrica
Av. San Rafael Atlixo No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel: 5970-4869 ext. 160
www.uam.mx

<p>ENCENDIDO DEL EQUIPO</p> <p>Cuando ya esté conectado el equipo, se procede a encenderlo.</p> <p>Todas las unidades tienen un switch de poder, en color verde en la parte posterior.</p> <p>Para esto, lo primero que se debe activar (poner en "1") son los switches de todas las Unidades.</p> <p>Empezando con la U. Principal, después U. Enfriamiento y por último U. Alimentación Adicional.</p> <p>Una vez que están activados los switches de las Unidades, en la parte frontal de la Unidad Principal, apretar el botón principal de encendido/apagado.</p>	

<p>CONFIGURACIÓN Y OPERACIÓN.</p> <p>La imagen muestra el panel de la Unidad Principal en la cual se realiza la configuración de los parámetros de estimulación.</p> <p>Presionar botón de "Encendido/Apagado" para encender la unidad.</p>	

	<p>Botón Sesión. Se presiona el botón de sesión para configurar el tiempo que durará la estimulación, en el caso específico de este protocolo de investigación se deben seleccionar 2 minutos.</p> <p>Deberá seleccionarse la opción "Train" que corresponde al icono de la imagen, con esto aseguramos el tipo de estimulación con trenes de pulsos.</p> <p>La potencia deberá ajustarse a un 80%, esto se realiza ajustando el valor con la perilla que se muestra en amarillo.</p> <p>Una vez que la configuración se haya completado, se dará inicio a la estimulación presionando el botón de Inicio, como se muestra en la imagen.</p>
<p>INTERRUPCIÓN DE LA ESTIMULACIÓN</p>	<p>En el caso que se requiera interrumpir la estimulación antes de que termine el tiempo configurado, se debe presionar el botón de Inicio, el cual también cumple la función de parar la estimulación.</p>
<p>APAGADO DE EQUIPO</p>	<p>Una vez terminada la estimulación, se va a apagar el equipo.</p> <p>Primero se descargan las capacitancias. Para esto oprimir el botón de desconexión de bobina. (2). Esto va a descargar las capacitancias.</p>

<p>Botón Encendido/Apagado U. Principal</p>	<p>Seguir con el apagado el equipo... Oprimir los botones principales de Encendido/Apagado de las Unidades Principales.</p> <p>Y por último apagar los switches de poder, ponerlos de nuevo en "0". Hacer esto para todas las Unidades.</p> <p>Desconectar los conectores de la línea eléctrica.</p> <p>Por último, quitar el seguro de los conectores (1), de la Unidad Principal y retirar las Antenas.</p> <p>Guardar las antenas en su maleta.</p>
--	--

Anexo G – Guía de Uso – Neuronavegador

Tabla 1 Obtención y selección de imágenes por resonancia magnética.






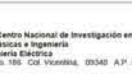






Paso	Acción	Descripción
1	Obtener las imágenes de resonancia magnética con los siguientes parámetros: <ul style="list-style-type: none"> T1 3D turbo fast field echo TFE matriz 250 x 250, voxel 1mm isométrico, en plano sagital. T2 3D turbo spin echo matriz 250 x 250, voxel 1mm isométrico, en plano sagital. 	En algunos casos, los estudios de resonancia incluyen varias secuencias. Es necesario solo quedarse con las secuencias T1 3D y T2 3D para seguir el procedimiento de conversión DICOM a NIFTI.
2	Introducir CD o USB con los estudios. Abrir el Software OsiriX. 	Importante. Hay que quitar datos confidenciales a las imágenes y solo mantener el código del sujeto asignado en el protocolo.
3	En el Menú, Abrir la ventana de "Importar". 	Para esto ejecutar las indicaciones del Anexo de "Procedimiento Para Manejo de Imágenes con Información Confidencial".
3	Copiar los archivos. 	Buscar el CD o USB, donde se encuentre el archivo e importarlo.
4	Situar el cursor en el estudio, con un click. 	En la parte de abajo se desplegará un menú con todas las secuencias que incluye el estudio.
4	Click derecho y seleccionar "Exportar como archivo(s) DICOM". Guardar en una nueva carpeta en una USB. 	Identificar los estudios de T1 y T2. Seleccionar ambos o de forma individual.
5	Click derecho y seleccionar "Exportar como archivo(s) DICOM". Guardar en una nueva carpeta en una USB. 	Al realizar esta acción quedan guardados las secuencias T1 3D y T2 3D. Estas imágenes identificadas serán las que se convertirán a formato NIFTI.

Tabla 2 Manejo de información confidencial.

Paso	Acción	Descripción
1.	Abrir software OsiriX 	Para conservar la confidencialidad de los pacientes, es necesario realizar una De-identificación. El software utilizado es OsiriX.
2.	Seleccionar archivos DICOM a decodificar. 	Para comenzar con el proceso se debe arrastrar la carpeta con todos los archivos DICOM a OsiriX.
3.	Despliegue de imágenes y De-identificación. 	A continuación se muestran las imágenes que se obtuvieron, las cuales incluyen el nombre del paciente (recuadro gris).

Paso	Acción	Descripción
4.	Se desplegará un cuadro de diálogo en el cual se debe determinar el código que se le asignará al paciente de acuerdo al protocolo en lugar de su nombre. 	En la parte superior se encuentra el icono "De-identificación", deberá ser presionado.
4.	Se selecciona la opción "Reemplazar" para que se haga el cambio de nombre por código. 	Durante el proceso, el programa preguntará si desea borrar imágenes, seleccionar Cancelar. 



Paso	Acción	Descripción
4.	Se deberá regresar al icono de "De-identificación" y el cuadro de diálogo tendrá un opción en la parte inferior derecha el cual pregunta si se hará la desidentificación y luego enviar a un nodo DICOM, se deberá habilitar esa opción. 	Se deberá elegir la carpeta en la cual se guardarán los cambios. 

Tabla 4 Calibración de Transductor

Paso	Acción	Descripción
1	1) Colocar el Transductor en el cuadrado de la posición final donde permanecerá fijo durante el procedimiento.	Es necesaria una calibración de la posición final del transductor respecto al centro de la bobina de estimulación.
	2) Colocando la pequeña hendidura del transductor (línea tallada en la cabeza del transductor), en el espacio correspondiente de la antena, verificando que la hendidura se pueda observar por el hueco del cuadrado de posición final del transductor.	
	3) En el programa NeNa en la pestaña "Navigation" en la ventana "Calibrate Navigation Device" apretar el botón "Coil Probe".	Importante. Si se está calibrando la antena derecha guardar con el nombre "derecha".
	4) Mover el Transductor al centro de la bobina de estimulación, marcado con una "L".	Si se está calibrando la antena izquierda guardar con el nombre "izquierda".
	5) Apretar el botón "TMS Coil Center".	
	6) Guardar archivo en el ícono de <i>diskette</i> , al lado de la leyenda "Store Calibration".	
	7) Poner el nombre.	
	8) Repetir estos pasos para la otra antena.	

Anexo H- Certificado de aprobacion del Estimulador Magnetico

bsi.



BSI Group Deutschland GmbH
Eastgate, Hanauer Landstrasse 115
60314 Frankfurt am Main
Germany

herewith confirms, that the company



Neurosoft Ltd.
5, Voronin Str.,
Ivanovo, 153032, Russia

has established a **quality management system**
for the

**design/development, production, installation,
servicing and distribution of
electromyographs, electroencephalographs,
electrocardiographs, magnetic stimulators
and auditory function screening devices.**

An audit has provided evidence that the quality
system is in compliance with the requirements of

**DIN EN ISO 13485 : 2012
(EN ISO 13485 : 2012 + AC : 2012).**

Report No.: SMO7864399

Certificate No.: MD 577270

Certificate

DAKKS
Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ZM-17232-02-01

First Issue Date:
August 25, 2004.

Based on periodical surveillance
this certificate is valid until
October 11, 2016.

Current Issue Date: November 19, 2015



COPIA FIEL DEL ORIGINAL!

14 NOV 2015

INICIALES: MPA

Anexo I – Reporte de Angiografía Cerebral



TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

Paciente:	Registro:
Diagnóstico:	

Fecha: *hora:* ANGIOGRAFIA CEREBRAL

PROCEDIMIENTO:

Con monitoreo neuroanestésico, paciente en decúbito dorsal, previa asepsia y antisepsia de ambas regiones inguinales, colocación de campos estériles, infiltración perifemoral derecha de lidocaina al 2%, punción de arteria femoral derecha con punzocat N°16 con técnica de Seldinger, y con introductor radial 6 fr, utilizando catéter JB2 y guía de Terumo y 0.035", se realiza angiografía cerebral.

HALLAZGOS:

1. A través de disparo angiográfico por Arteria Carótida Interna Derecha, en proyecciones AP town, Lateral no se observan al momento lesiones vasculares, así como alteración de la forma y o simetría del árbol arterial cerebral tanto proximal como distal. No se observa compromiso o disminución del calibre de arteria carótida interna.
2. A través de disparo angiográfico por sistema vertebro-basilar derecho, en proyecciones AP town, Lateral no se observan al momento lesiones vasculares, así como alteración de la forma y o simetría del árbol arterial cerebral tanto proximal como distal. No se observa compromiso o disminución del calibre de arterias vertebrales
3. A través de disparo angiográfico por Arteria Carótida Interna Izquierda, en proyecciones AP town, se observan disminución del calibre en C7 y Segmentos M1 y A1 de la vasculatura, así como lentificación del flujo en fase arterial en segmentos M2 y M3 así como en ramas de la arteria cerebral media con un retraso de 4 segundos comparados con ramas de arteria cerebral anterior, así como un vaciamiento retrasado de la fase venoso de 12 segundos. En comparación con arteria cerebral anterior. Según clasificación de Yamamoto grado II, Por lo cual se procede a realizar angioplastia química con nimodipina a intervalos de 200 microgramas, con un total de 1000 microgramos, observando apertura del calibre del vaso y reducción del vasoespasm.

Se termina procedimiento, se presenta sin incidente, se egresa de la sala y pasa a su cama a pisos de neurología.

CONCLUSIÓN:

- Vasoespasm mutisegmentado clasificación de Yamamoto I

Nombre firma y cedula profesional de medico.

Anexo J- Hojas de trabajo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Lista de Verificación
de Procedimientos

Versión 1.0 15-ene-2016
Página 125 de 138

Código de Sujeto	
Fecha de enrolamiento	

Enrolamiento		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Criterios de Elegibilidad	Lista de Elegibilidad de Sujeto	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Consentimiento Informado	Anexo 1 Consentimiento Informado	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Ultrasonido Doppler Transcraneal	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Angio-Tomografía *	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS sin sedación	Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intraocular	Evaluación Oftalmológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Pre-estimulación		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Resonancia T1 y T2 cubo isométrico de cerebro	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Angio-Tomografía* con parenquimograma*	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Examinación General		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación continua de signos vitales++		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Pruebas Auditivas y Vestibulares	Evaluación Audiológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

* Puede ser adquirida previo al enrolamiento del sujeto. ++ Requiere por lo menos de 15 minutos continuos de monitoreo de la línea base promedio.

Estimulación		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Estimulación EMGG durante 2 min	Estimulación Magnética	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Post-Estimulación - Inmediatamente		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Angio-Tomografía	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intraocular	Evaluación Oftalmológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Post-Estimulación – 30 min		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Ultrasonido Doppler Transcraneal	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Presión intraocular	Evaluación Oftalmológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Post-Estimulación – 60 min		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Ultrasonido Doppler Transcraneal	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS	Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
------------------	------------------------------	---

Post-Estimulación – Tiempo Adicional (2h, 4h, 6h, 8h, 12h)					
Actividad	2h	4h	6h	8h	12h
Angio-Tomografía (solo si es necesaria)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Ultrasonido Doppler Transcraneal+	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

+ Sólo si mejora el Flujo Cerebral Sanguíneo.

Post-Estimulación – Día 1 - 6						
Actividad	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Resonancia de cabeza o tomografía (opcional)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Angiografía (opcional)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Ultrasonido Doppler Transcraneal+	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Evaluación de signos vitales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

+ Sólo si mejora el Flujo Cerebral Sanguíneo.

Fin de Estudio Día 7		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Resonancia de cabeza o tomografía (opcional)	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS	Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Examinación General		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Pruebas Auditivas y Vestibulares	Evaluación Audiológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Terminación Temprana		
Actividad	Formato/Evidencia	Completado
Resonancia de cabeza o tomografía (opcional)	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Ultrasonido Doppler Transcraneal+	Evaluación Imagenológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Escala NIHSS	Escala NIHSS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Examinación General		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
ECG de 12 derivaciones		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Eventos Adversos	Registro de Eventos Adversos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
Pruebas Auditivas y Vestibulares	Evaluación Audiológica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

+ Sólo si mejora el Flujo Cerebral Sanguíneo.

Observaciones

Realizada por: fecha y firma	
------------------------------	--



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Antecedentes	
Versión 1.0 15-ene-2016 Página 127 de 138	
Código de Sujeto	
Fecha de enrolamiento	

Consentimiento Informado	
1. ¿El sujeto firmó el consentimiento informado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
2. ¿El sujeto tuvo mínimo 24 horas para leer y firmar el procedimiento para obtener el consentimiento informado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
3. ¿Le fue entregado al sujeto una copia del procedimiento para obtener el consentimiento informado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
4. ¿El consentimiento informado fue rechazado por el sujeto?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
5. Iniciales de la persona que obtuvo el consentimiento informado	
6. Fecha de firma de consentimiento informado	
7. Hora de firma de consentimiento informado	

Cesión de Derechos de Imagen	
1. ¿El sujeto firmó el formato de cesión de derechos de imagen?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
2. ¿El sujeto tiene suficiente tiempo para leer y firmar el formato de cesión de derechos de imagen?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
3. ¿Le fue entregado al sujeto una copia de formato de cesión de derechos de imagen?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
4. ¿El formato de cesión de derechos de imagen fue rechazado por el sujeto?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
5. Iniciales de la persona que obtuvo la cesión de derechos de imagen	

Género	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino	Estatura (m)	
Peso (Kg)		Fecha de nacimiento	
Edad (años)			
Dirección			

Antecedentes Personales

Antecedentes Familiares

Antecedentes Personales y Sociales

Grado máximo de estudios	<input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Preparatoria <input type="checkbox"/> Licenciatura <input type="checkbox"/> Posgrado <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> Otro: _____
Ocupación	<input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> Profesionista <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> Otro: _____
Historia de viaje	<input type="checkbox"/> Ha viajado <input type="checkbox"/> No ha viajado <input type="checkbox"/> No Aplica
Fumar/ Tomar:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
Edad cuando empezó	<input type="checkbox"/> > 11 años <input type="checkbox"/> 12 - 20 <input type="checkbox"/> 21+ <input type="checkbox"/> No Aplica
Consumo al día/cajetilla al mes/año	
Razón de abstinencia	
Drogas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
Hábitos de dormir (horas de sueño)	<input type="checkbox"/> 3-5 hrs <input type="checkbox"/> 6-8 hrs <input type="checkbox"/> 9+ hrs <input type="checkbox"/> No Aplica
Estado Civil	<input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Soltero <input type="checkbox"/> No Aplica

Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos (solo aplica a género femenino)

Menarquía (Edad)	<input type="checkbox"/> 11 años <input type="checkbox"/> 12 - 15 años <input type="checkbox"/> 16+ años <input type="checkbox"/> No Aplica
Duración de ciclo	<input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 5 días <input type="checkbox"/> 6 días <input type="checkbox"/> 7 días <input type="checkbox"/> No Aplica
Flujo Menstrual	<input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Abundante <input type="checkbox"/> Otro: _____ <input type="checkbox"/> No Aplica
Síntomas Asociados	
Fecha de ultima menstruación	
Menopausia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
Flujo vaginal/ sangrado	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
Embarazo(s)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No Aplica
No. de partos (G,A,C,P)	
Complicaciones	
Procedimiento	
Anticonceptivo Utilizado	<input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Subdérmicos <input type="checkbox"/> Parche <input type="checkbox"/> Píldora <input type="checkbox"/> Anillo <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> No Aplica <input type="checkbox"/> Otro: _____

Realizada por: fecha y firma



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Evaluación Imagenológica

Versión 1.0 15-ene-2016
Página 129 de 138

Código de Proyecto: NRV_PI_04_15	Código de Sujeto	
Código de Protocolo: NRV_VC_03_14	Fecha de enrolamiento	

Enrolamiento				
Fecha				
Actividad	Hora	Mediciones/Dx		Observaciones
Ultrasonido Doppler Transcraneal		FCS		
Angio-Tomografía				
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		PIA	mmHg	

Pre-estimulación				
Fecha				
Actividad	Hora	Mediciones		Observaciones
Resonancia T1 y T2 cubo isométrico de cerebro		Nombre de archivos:		
Angio-Tomografía* con parenquimograma*				
Evaluación continua de signos vitales++		FC	lpm	
		PA	mmHg	
		Temp.	°C	
		FR	rpm	

* Puede ser adquirida previo al enrolamiento del sujeto. ++ Requiere por lo menos de 15 minutos continuos de monitoreo de la línea base promedio.

Estimulación				
Fecha:				
Actividad	Hora	Mediciones		Observaciones
Evaluación de signos vitales		FC	lpm	
		PA	mmHg	
		Temp.	°C	
		FR	rpm	

Post-Estimulación - Inmediatamente					
Fecha:					
Actividad	Hora	Mediciones/Dx			Observaciones
Angio-Tomografía					
Evaluación de signos vitales		FC		lpm	
		PA		mmHg	
		Temp.		°C	
		FR		rpm	
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		PIA		mmHg	

Post-Estimulación – 30 min					
Fecha:					
Actividad	Hora	Mediciones			Observaciones
Ultrasonido Doppler Transcraneal		FCS			
Evaluación de signos vitales		FC		lpm	
		PA		mmHg	
		Temp.		°C	
		FR		rpm	
Presión intracraneal (solo pacientes quirúrgicos)		PIA		mmHg	

Post-Estimulación – 60 min					
Fecha:					
Actividad	Hora	Mediciones			Observaciones
Ultrasonido Doppler Transcraneal		FCS			
Evaluación de signos vitales		FC		lpm	
		PA		mmHg	
		Temp.		°C	
		FR		rpm	

Post-Estimulación – Tiempo Adicional (2h, 4h, 6h, 8h, 12h)						
Actividad		2h	4h	6h	8h	12h
Angio-Tomografía (solo si es necesaria)	Dx					
Ultrasonido Doppler Transcraneal+	FCS					
Evaluación de signos vitales	FC					
	FR					
	T					
	PA					

+ Sólo si mejora el Flujo Cerebral Sanguíneo.

Post-Estimulación – Día 1 - 6							
Fecha							
Actividad	Var.	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Resonancia Magnética	Dx						
Angio-Tomografía (solo si es necesaria)	Dx						
Ultrasonido Doppler Transcraneal+	FCS						
Evaluación de signos vitales	FC						
	FR						
	T						
	PA						

+ Sólo si mejora el Flujo Cerebral Sanguíneo.

Fin de Estudio Día 7			
Fecha:			
Actividad	Hora	Mediciones/Dx	Observaciones
Resonancia de cabeza o tomografía (opcional)			

Terminación Temprana			
Fecha:			
Actividad	Hora	Mediciones/Dx	Observaciones
Resonancia de cabeza o tomografía (opcional)			
Ultrasonido Doppler Transcraneal+		FCS	
ECG de 12 derivaciones			

Observaciones

Realizada por, fecha y firma	
------------------------------	--



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Iztapalapa

Estimulación magnética
Hoja de trabajo

Versión 1.0 15-ene-2016
Página 132 de 138

Código de Sujeto

Fecha de enrolamiento

Parámetros Neuronavegación			
Marcadores	x	y	z
1. Nariz			
2. Comisura Derecha			
3. Comisura Izquierda			
4. Ganglio Geniculado Derecho			
5. Ganglio Geniculado Izquierdo			
6. Error			

Resumen de Tratamiento	
1. Potencia (%)	<input type="checkbox"/> menos de 60% <input type="checkbox"/> 60% <input type="checkbox"/> 70% <input type="checkbox"/> 80% <input type="checkbox"/> 90% <input type="checkbox"/> NA
2. Tiempo (segundos)	<input type="checkbox"/> menos de 90 <input type="checkbox"/> 90 - 385 <input type="checkbox"/> 400 <input type="checkbox"/> 415 <input type="checkbox"/> 430 <input type="checkbox"/> NA
3. Completada	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
4. Hora de Inicio	__ : __
5. Hora de terminación	__ : __

Prueba Sensorial	
<i>¿Durante la estimulación.....</i>	
1. experimento sensación de vértigo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
2. experimento sensación de flashes o destellos visuales?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
3. experimento dolor o incomodidad en el área estimulada?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
4. experimento dolor o incomodidad en áreas no estimuladas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
5. experimento zumbido en el oído?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA
6. experimento náuseas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> NA

Observaciones

Firma:		Fecha (DD/MMM/AAAA):	
---------------	--	--------------------------------	--

22. REFERENCIAS

1. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Makuc, D. M., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., Moy, C. S., Mozaffarian, D., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Soliman, E. Z., Sorlie, P. D., Sotoodehnia, N., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B., & Subcommittee, S. S. (2012) Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association.. *Circulation* 125, 188--197.
2. Barber, P. A., Zhang, J., Demchuk, A. M., Hill, M. D., & Buchan, A. M. (2001) Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility.. *Neurology* 56, 1015--1020.
3. E. Martínez-Vila, M. Murie Fernández, I. P. y. P. I. (2011) Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine* 10, 4871-81.
4. Suarez, J. I., Tarr, R. W., & Selman, W. R. (2006) Aneurysmal subarachnoid hemorrhage.. *N Engl J Med* 354, 387--396.
5. Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R., & Nazar, G. (1985) Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.. *Stroke* 16, 562--572.
6. Lanzino, G. & Kassell, N. F. (1999) Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America.. *J Neurosurg* 90, 1018--1024.
7. Song, M.-K., Kim, M.-K., Kim, T.-S., Joo, S.-P., Park, M.-S., Kim, B.-C., & Cho, K.-H. (2006) Endothelial nitric oxide gene T-786C polymorphism and subarachnoid hemorrhage in Korean population.. *J Korean Med Sci* 21, 922--926.

8. Vajkoczy, P., Meyer, B., Weidauer, S., Raabe, A., Thome, C., Ringel, F., Breu, V., & Schmiedek, P. (2005) Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study.. *J Neurosurg* 103, 9--17.
9. Wurm, G., Tomancok, B., Nussbaumer, K., Adelwohrer, C., & Holl, K. (2004) Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo.. *Clin Neurol Neurosurg* 106, 97--103.
10. Ropper, A. H. & Zervas, N. T. (1984) Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm. Management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients.. *J Neurosurg* 60, 909--915.
11. Solenski, N. J., Haley, Jr, E., Kassell, N. F., Kongable, G., Germanson, T., Truskowski, L., & Torner, J. C. (1995) Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study.. *Crit Care Med* 23, 1007--1017.
12. Mejía C, J. A., Niño de Mejía, M. C., Ferrer Z, L. E., & Cohen M, D. (2007) Vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracerebral. *Revista Colombiana de Anestesiología* 35, 143 - 162.
13. Kramer, D. R., Winer, J. L., Pease, B. A. M., Amar, A. P., & Mack, W. J. (2013) Cerebral vasospasm in traumatic brain injury.. *Neurol Res Int* 2013, 415813.
14. Dorsch, N. W. & King, M. T. (1994) A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects.. *J Clin Neurosci* 1, 19--26.
15. Dorsch, N. W. (1994) A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part II: Management.. *J Clin Neurosci* 1, 78--92.

16. Lancaster, Jr, J. (1994) Simulation of the diffusion and reaction of endogenously produced nitric oxide.. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 8137--8141.
17. Macdonald, R. L. & Weir, B. (2001) Cerebral Vasospasm.
18. Macdonald, R. L. (2013) History and definition of delayed cerebral ischemia.. *Acta Neurochir Suppl* 115, 3--7.
19. Fisher, C. M. (1975) Clinical syndromes in cerebral thrombosis, hypertensive hemorrhage, and ruptured saccular aneurysm.. *Clin Neurosurg* 22, 117--147.
20. Weir, B., Grace, M., Hansen, J., & Rothberg, C. (1978) Time course of vasospasm in man.. *J Neurosurg* 48, 173--178.
21. Fisher, C. M., Roberson, G. H., & Ojemann, R. G. (1977) Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations.. *Neurosurgery* 1, 245--248.
22. Cheng, G., Wei, L., Zhi-Dan, S., Shi-Guang, Z., & Xiang-Zhen, L. (2009) Atorvastatin ameliorates cerebral vasospasm and early brain injury after subarachnoid hemorrhage and inhibits caspase-dependent apoptosis pathway.. *BMC Neurosci* 10, 7.
23. Dietrich, H. H. & Dacey, Jr, R. (2000) Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm.. *Neurosurgery* 46, 517--530.
24. (2011) Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm. Volume 1: Pathophysiology.
25. of Health, N. I. (2003) Stroke Scale. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*.
26. (2013) Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage.
27. Maru, N., Cheiță, A. C., Mogoantă, C. A., & Prejoianu, B. (2010) Intratemporal course of the facial nerve: morphological, topographic and morphometric features.. *Rom J Morphol Embryol* 51, 243--248.

28. Mansour, S., Magnan, J., Haidar, H., Nicolas, K., & Louryan, S. (2013) Comprehensive and Clinical Anatomy of the Middle Ear.
29. Scherle-Matamoros, C. E., Pérez-Nellar, J., & Fernández-Cue, L. (2011) Vasoespasmo sintomático: Caracterización clínica. *Neurocirugía* 22, 116 - 122.
30. Borsody, M. K., Yamada, C., Bielawski, D., Heaton, T., Lyeth, B., Garcia, A., Castro Prado, F., Azpiroz, J., & Sacristan, E. (2013) Effect of pulsed magnetic stimulation of the facial nerve on cerebral blood flow.. *Brain Res* 1528, 58--67.
31. Goadsby, P. J. (1989) Effect of stimulation of facial nerve on regional cerebral blood flow and glucose utilization in cats.. *Am J Physiol* 257, R517--R521.
32. Linder, J. (1981) Effects of facial nerve section and stimulation on cerebral and ocular blood flow in hemorrhagic hypotension.. *Acta Physiol Scand* 112, 185--193.
33. Vernieri, F., Maggio, P., Tibuzzi, F., Filippi, M. M., Pasqualetti, P., Melgari, J. M., Altamura, C., Palazzo, P., Di Giorgio, M., & Rossini, P. M. (2009) High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity.. *Clin Neurophysiol* 120, 1188--1194.
34. Garcia, A., Sacristan, E., Azpiroz, J., & Borsody, M. K. (2013) Restored brain perfusion after non-invasive stimulation of the facial nerve in a canine stroke model.. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013, 6599--6602.
35. Faraday, M. & D., G. (1832) Experimental researches in electricity.
36. Kobayashi, M. & Pascual-Leone, A. (2003) Transcranial magnetic stimulation in neurology.. *Lancet Neurol* 2, 145--156.
37. Wassermann, E. M. (1998) Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996.. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108, 1--16.

38. Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., & Valero-Cabre, A. (2009) Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences.. *Cortex* 45, 1025--1034.
39. Nowak, D. A., Hoffmann, U., Connemann, B. J., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2006) Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation.. *Clin Neurophysiol* 117, 1631--1633.
40. Classen, J., Witte, O. W., Schlaug, G., Seitz, R. J., Holthausen, H., & Benecke, R. (1995) Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation.. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 19--25.
41. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & (2009) Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research.. *Clin Neurophysiol* 120, 2008--2039.
42. Schonfeldt-Lecuona, C., Cardenas-Morales, L., Moreno-Aguirre, A., Dorn, K., Langguth, B., Bruhl, A. B., Kammer, T., & Herwig, U. (2012) Effect of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the auditory cortex on audiometry and otoacoustic emissions.. *Brain Topogr* 25, 241--247.
43. Tringali, S., Perrot, X., Collet, L., & Moulin, A. (2012) Repetitive transcranial magnetic stimulation: hearing safety considerations.. *Brain Stimul* 5, 354--363.
44. Barker, A. T. (1991) An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation.. *J Clin Neurophysiol* 8, 26--37.
45. Barker, A. T., Garnham, C. W., & Freeston, I. L. (1991) Magnetic nerve stimulation: the effect of waveform on efficiency, determination of neural membrane time constants and the measurement of stimulator output.. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 43, 227--237.
46. Borsody, M. K., Yamada, C., Bielawski, D., Heaton, T., Castro Prado, F., Garcia, A., Azpiroz, J., & Sacristan, E. (2014) Effects of noninvasive facial nerve stimulation in the dog middle cerebral artery occlusion model of ischemic stroke.. *Stroke* 45, 1102--1107.

47. Sánchez, O. C., Sacristan, E., Azpiroz, J., & Borsody, M. K. (2015) Best Parameters for Magnetic Stimulation of the Facial Nerve to Improve Cerebral Blood Flow, VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, Paraná, Argentina 29, 30 {&} 31 October 2014. , 441--444.
48. Baggott, C. D. & Aagaard-Kienitz, B. (2014) Cerebral vasospasm.. *Neurosurg Clin N Am* 25, 497--528.
49. Chou, C.-H., Reed, S. D., Allsbrook, J. S., Steele, J. L., Schulman, K. A., & Alexander, M. J. (2010) Costs of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.. *Neurosurgery* 67, 345--51; discussion 351-2.