



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**Estudio piloto de estimulación magnética transcranial pulsada del nervio facial en el
vasoespasmio cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA**

PRESENTA

FRANKLIN EMMANUEL MEZA LEON

TUTOR DE TESIS

MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

Ciudad de México, Julio 24 del 2018





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

MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLOGICA

MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	4
<i>ABSTRACT</i>	6
INTRODUCCIÓN	8
MÉTODOS	9
ANÁLISIS	12
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
REFERENCIAS	20
SUPLEMENTO: FIGURA 1	23
FIGURA 2 PARENQUIMOGRAMA	24
FIGURA 3 PARENQUIMOGRAMA	
FIGURA 4	25
FIGURA 5	27
FIGURA 6 IFLOW	28
FIGURA 7 PARENQUIMOGRAMA	31
TABLA 1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	32
TABLA 2 HALLAZGOS CLÍNICOS Y MEDIDAS ANGIOGRÁFICAS	33

Estudio piloto de estimulación magnética transcraneal pulsada del nervio facial para el vasoespasmismo en hemorragia subaracnoidea

Autores:

Marco Antonio Centeno Castellanos¹ Franklin Emmanuel Meza León¹
Daniel San Juan Orta²

Instituciones:

¹Depto. de Terapia Endovascular Neurológica (TEN), Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), Ciudad de México, México ²Depto. de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Ciudad de México, México.

RESUMEN

Antecedentes

El vasoespasmismo cerebral tardío es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa); ocurre en el 67% de los casos e induce muerte en 23%. Actualmente existen pocas opciones efectivas de tratamiento, usualmente endovasculares (Clase IIa, Nivel B).

Un nuevo dispositivo médico para revertir el vasoespasmismo en pacientes con HSAa, estimulador VitalFlow, mediante energía magnética pulsada activa los componentes autónomos del nervio facial sobre los vasos cerebrales de forma no invasiva, dilatando las arterias cerebrales a nivel de la micro-angioarquitectura, consiguiendo aumento del flujo sanguíneo.

Objetivos

Evaluar la seguridad y eficacia de la estimulación por el VitalFlow en pacientes con HSAa con vasoespasmismo cerebral, con el fin de guiar al diseño de estudios mas grandes y controlados en pacientes con vasoespasmismo cerebral.

Métodos: Seis pacientes con vasoespasmio angiográfico secundario a HSAa fueron tratados con el estimulador VitalFlow. Angiografías por sustracción digital (ASD) se obtuvieron en el momento del diagnóstico (línea de base) y 30 minutos después de la estimulación. Se usó un solo período de estimulación de 2 minutos de duración usando parámetros previamente demostrados como seguros, tolerables y efectivos en aumentar el flujo sanguíneo cerebral en voluntarios sanos.

Resultados: VitalFlow mejoró la perfusión tisular evaluada mediante el parenquimograma de la angiografía y revirtió la constricción de las arterias que presentaron vasoespasmio de segmentos proximales. Dos pacientes solo tuvieron una mejoría parcial por tanto fueron tratados con nimodipina intraarterial después de la estimulación con VitalFlow, mientras que cuatro pacientes tuvieron una resolución completa del vasoespasmio después de la estimulación con VitalFlow según la evaluación del intervencionista endovascular durante el procedimiento. El examen clínico mostró una mejoría en la escala de Hunt y Hess después de la estimulación

Conclusiones: La estimulación magnética no invasiva del nervio facial con el estimulador VitalFlow parece ser un medio seguro y efectivo para revertir el vasoespasmio angiográfico en pacientes con HSAa. La estimulación repetida y las medidas posteriores de eficacia deberían emplearse en estudios clínicos futuros

Palabras clave: Vasoespasmio cerebral, hemorragia subaracnoidea, estimulación del nervio facial

ABSTRACT

Background

Delayed cerebral artery vasospasm is the main cause of morbidity and mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) patients who survive the initial hemorrhage. We conducted preliminary tests of the ability of a novel medical device to reverse angiographic vasospasm in aSAH patients. The device – called the VitalFlow stimulator - activates the autonomic components of the facial nerve non-invasively with pulsed magnetic energy, dilating the cerebral arteries and increasing cerebral blood flow (CBF).

Objective

The objective of this pilot study was to assess the safety and efficacy of VitalFlow stimulation in aSAH patients with vasospasm for the purpose of guiding the design of larger, controlled studies in vasospasm patients.

Methods

Six patients with angiographic vasospasm developing post-aSAH were treated with VitalFlow stimulation. Digital subtraction angiograms were obtained at the time of diagnosis (baseline) and then 30 minutes post-stimulation. A single 2-minute period of stimulation was delivered to the patients using parameters previously shown to be safe, tolerable, and effective at increasing CBF in healthy volunteers.

Results

VitalFlow stimulation improved tissue perfusion as assessed by parenchymography and reversed the constriction of vasospastic arteries. Two patients had only partial improvement

and so were treated with intraarterial nimodipine after VitalFlow stimulation, whereas four patients had complete resolution of the vasospasm after VitalFlow stimulation per the treating neuroendovascular surgeon's evaluation. Clinical examination showed improvement in Hunt and Hess Scale scores assessed post-stimulation.

Conclusions

Non-invasive magnetic stimulation of the facial nerve with the VitalFlow stimulator appears to be a safe and effective means to reverse angiographic vasospasm in aSAH patients.

Repeated stimulation and later measures of efficacy should be employed in future clinical studies.

Keywords: cerebral artery vasospasm, subarachnoid hemorrhage, facial nerve stimulation

INTRODUCCIÓN

El vasoespasmo es una complicación médica significativa en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) que puede prevenirse con unos pocos agentes terapéuticos relativamente benignos (p. Ej: nimodipina vía oral, mantenimiento de euvolemia)¹ Sin embargo, una vez desarrollado, el vasoespasmo generalmente es tratable solo con medicamentos vasodilatadores intraarteriales o procedimientos endovasculares que pueden acceder los segmentos proximales de las arterias cerebrales cuya eficacia tiene evidencia contradictoria¹.

Aquí presentamos los resultados de un estudio piloto de un nuevo tratamiento para el vasoespasmo cerebral en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática. Hemos creado un dispositivo médico no invasivo llamado *estimulador VitalFlow* que dilata rápidamente las arterias cerebrales y aumenta el flujo sanguíneo cerebral (FSC) mediante activación del nervio facial con campos magnéticos pulsados.

Es bien conocido que los componentes autónomos del nervio facial (las ramas petrosas) dilata las arterias cerebrales por medio de acción parasimpática²⁻¹⁵.

La estimulación eléctrica directa de los componentes autónomos del facial ha demostrado que revierte las medidas angiográficas de vasospasmo en perros y monos^{16,17} y de manera similar para mejorar otras condiciones de isquemia cerebral como accidente cerebrovascular isquémico^{18,19}. Esta literatura científica bien desarrollada proporciona la base para el desarrollo clínico de un estimulador invasivo del nervio facial que, en el momento de este manuscrito, está completando una prueba pivotal de 1000 pacientes²⁰.

Confirmamos estos hallazgos con un prototipo animal del estimulador VitalFlow, que aumentó el FSC en animales normales²¹ y recuperó la pérdida de FSC en perros con accidente cerebrovascular isquémico embólico²². El prototipo en animales del VitalFlow también parece ser efectivo para revertir la lesión neurológica y actúa sinérgicamente en el tratamiento con activador de plasminógeno tisular intravenoso en el curso de una embolia en conejo²³.

Se evaluó posteriormente un prototipo clínico del estimulador VitalFlow (FIGURA 1)

en 35 voluntarios sanos en cuanto a su seguridad, tolerabilidad y eficacia para aumentar el FSC²⁴.

La estimulación con el VitalFlow durante 3 minutos en voluntarios sanos solo causó efectos secundarios transitorios durante la estimulación e incrementó el FSC en $32 \pm 6\%$ (media \pm SEM).

En el estudio piloto reportado en este manuscrito, utilizamos el prototipo clínico del estimulador VitalFlow para tratar 6 pacientes con HSAa que desarrollaron vasoespasma angiográfico en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México.

MÉTODOS

Diseño

Este fue un estudio abierto de pruebas de seguridad y eficacia del estimulador VitalFlow como tratamiento único.

No se necesita ni es apropiado ningún grupo de control porque este es un estudio piloto de un tratamiento de una condición lentamente progresiva basada en evaluaciones inmediatas, pre y post estimulación, de medidas objetivas (por angiografías, parenquimogramas) y por escalas clínicas estandarizadas (escala de Hunt y Hess, escala de Rankin modificada). Además, este estudio piloto es el equivalente de un Estudio Clínico de Viabilidad Temprana que, según las regulaciones de la FDA de EE. UU., estaría limitado a pacientes²⁵. Por lo tanto, una cohorte de pacientes más grande no sería apropiada para un estudio piloto.

El estudio se realizó bajo la aprobación regulatoria del comité de bioética del INNN.

Participantes

Seis sujetos fueron reclutados consecutivamente en el departamento de Terapia endovascular neurológica del INNN.

La rotura aneurismática se confirmó como la causa de la HSA y el aneurisma fue

tratados con coil o por clip antes de permitir la estimulación con VitalFlow. Otros criterios de inclusión y exclusión se enumeran en la Tabla 1.

Como se esperaba para la población de pacientes del INNN (un centro de referencia de tercer nivel para toda la república), todos menos uno vivían fuera de la Ciudad de México, lo que explica la irregularidad en el seguimiento posterior a la hospitalización.

Procedimientos pre y peri-estimulación

Los pacientes con HSAa fueron manejados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) bajo un equipo conjunto de anesthesiólogos, neurocirujanos y terapeutas endovasculares. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico profiláctico para vasoespasma con nimodipina vía oral y el mantenimiento de euvolemia¹. Todos los pacientes fueron evaluados diariamente con Doppler transcraneal (DTC) para el seguimiento de las velocidades de flujo, de acuerdo con los criterios de Sloan et al²⁶ como vasoespasma "posible" o "presunto definitivo".

Los pacientes fueron expuestos a angiografía por sustracción digital (ASD) para evaluar el vasoespasma angiográfico según la práctica clínica estándar del INNN²⁷.

Si el paciente demostró vasoespasma angiográfico, se estimuló con el dispositivo VitalFlow y luego se repitieron los estudios de ASD a los 30 minutos de la estimulación.

La terapia con nimodipina intra-arterial se permitió a discreción del terapeuta endovascular si considera que la respuesta a la estimulación VitalFlow es parcial o incompleta, pero no se permitió ningún tratamiento adicional hasta después de repetir el estudio de ASD a los 30 minutos del VitalFlow

Durante la estimulación con VitalFlow, los pacientes se mantuvieron en sedación con propofol y fentanilo utilizados habitualmente en procedimiento de angiográficos, y bajo registro cada minuto de constantes vitales por el servicio de anestesiología. Las puntuaciones en la escala de Hunt y Hess se obtuvieron antes y después de la sedación.

Angiografía de sustracción digital

La ASD se realizó en una sala de angiografía con brazo robótico Artis Zee / Zeego y VB21C Syngo.

La habitación adjunta a la sala donde se procesan las imágenes consta con equipos de vanguardia a la fecha (Siemens; Erlangen, Alemania). Las imágenes de la ASD se usaron para identificar cualitativamente las áreas de vasoespasmo mismas que durante su análisis se cuantificaron utilizando Osirix Lite (Pixmeo). Un segmento de arteria se considera vasoespástico solo si su diámetro era menor del 50% en comparación con el segmento inmediatamente ascendente de la arteria normal. Artería

Las medidas del diámetro arterial se estableció por acuerdo de dos investigadores (DSJ, DT) y bajo revisión por un tercer investigador (MAZ), que estaban cegados al orden de las neuroimágenes.

Estimulador VitalFlow

La estimulación del nervio facial se realizó con un estimulador magnético transcraneal modificado (Neuro-MS/D terapéutico; Neurosoft, Ivanovo, Rusia) equipado con dos refrigeradores de bobina de diseño personalizado como se muestra en la FIGURA 1. La potencia de estimulación se estableció en el 80% por el generador de estímulo, que corresponde a aproximadamente 1.6 T de fuera del campo magnético.

La estimulación se administró con pulsos bifásicos de 280 μ seg dados a 10 Hz durante un período de 2 minutos. No se empleó ninguna aceleración. Se colocaron bobinas de estimulación a cada lado de la cabeza contra las orejas y se fijaron en posición con brazos adaptados a la cabecera de la mesa de angiografía; la bobinas de estimulación se posicionaron guiados por neuronavegación con resonancia magnética (RM) que apuntó el foco central del campo magnético en la región del ganglio geniculado del nervio facial como se describió previamente²².

Procedimientos post-estimulación

Los pacientes fueron manejados en la UCI y recibieron el tratamiento estándar de HSAa¹. Posterior a su paso por UCI los pacientes se distribuyeron a áreas de no manejo crítico hasta su correspondiente egreso.

El seguimiento posterior a la hospitalización fue realizado por uno de los investigadores del estudio (MAZ) según la capacidad del paciente para viajar al INNN desde ubicaciones remotas. Los puntajes de Rankin modificados se obtuvieron en las visitas de seguimiento.

Análisis

Se evaluaron las angiografías por substracción digital, para objetivar la mejoría cualitativa y cuantitativamente del vasoespasma cerebral en las arterias de gran calibre por parte de uno de los autores (MKB) que no estuvo involucrado en los experimentos o en la atención del paciente, y posteriormente fue confirmado por todos los autores.

La constricción porcentual se calculó midiendo el punto de estrechamiento máximo dividido por segmento inmediato ascendente de la arteria que no era vasoespástico ni exhibía ramificaciones, y el parénquimograma se evaluó cualitativamente. Los análisis estadísticos no fueron apropiados para este conjunto de datos.

Resultados

Se incluyeron seis pacientes, 3 hombres y 3 mujeres, que en promedio tenían 43,5 (19-53) años de edad.

La Tabla 2 resume las mediciones angiográficas y hallazgos clínicos.

Paciente n. ° 1

Mujer de 19 años sin antecedentes médicos. El paciente se presentó al INNN con un fuerte dolor de cabeza y crisis tónico-clónico generalizada, seguido de somnolencia y confusión. Su examen también demostró signo de Babinski derecho y rigidez de nuca pero sin déficit motor o de sensibilidad. Una tomografía computarizada de cabeza demostró hemorragia subaracnoidea Fisher grado III. La ASD en el día 1 (el día de la hemorragia) mostró un aneurisma de 4 mm de la arteria comunicante posterior izquierda el cual fue embolizado con coil. En el día 3, el Doppler

transcraneal (DTC) mostró vasoespasmo de la arteria cerebral media (ACM) izquierda (velocidad media 155 cm / seg). Para el día 4, el DTC mostró posible vasoespasmo en ambas ACM

(velocidad media izquierda 161 cm / seg, velocidad media derecha 147 cm / seg).

El día 5, el paciente volvió a someterse a ASD que mostró vasoespasmo de la arteria carótida interna izquierda

La estimulación VitalFlow se administró con una mejoría del parenquimograma (FIGURA 2); no se dio ningún tratamiento adicional.

En el día 9, la sedación y ventilación mecánica fueron retiradas y el paciente fue dado de alta el día 17 sin déficits neurológicos. El paciente ha sido evaluado a los 2, 6 y 9 meses después del alta hospitalaria y no tenía alteraciones en el examen neurológico.

Paciente n. ° 2

Mujer de 45 años con antecedentes de hipertensión y un consumo de cigarrillo de 20 paquetes por año.

El paciente se presentó en un hospital periférico después de una pérdida de conciencia e incontinencia, diagnosticándose hemorragia subaracnoidea (HSA) e hidrocefalia; su historia sugiere que ella pudo haber tenido una hemorragia centinela 2 meses antes. No pudo ser transferida al INNN hasta el día 12 debido a los servicios limitados de ambulancia.

A su llegada al INNN, el examen neurológico del paciente mostró somnolencia y confusión, pero no tenían ningún déficit focal o sensorial aparte de la hiperreflexia en las extremidades inferiores. La tomografía computarizada de cabeza confirmó la HSA Fisher grado IV y la angiografía por tomografía computarizada demostró un aneurisma de arteria comunicante posterior izquierda de 6 mm.

En el día 13, el paciente se le realiza ASD y se emboliza el aneurisma con coil. Posteriormente se transfirió a la UCI con ventilación mecánica asistida y sedación.

Se colocó ventriculostomía en el día 14 y se trató con hipertensión inducida. El mismo día se realiza nueva ASD que demuestra vasoespasmo severo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda. En ese momento ella fue tratada con estimulación VitalFlow. El vasoespasmo

se resolvió parcialmente después de la estimulación (Figura 3) y se administró nimodipina para obtener mejoría adicional.

En el día 15, presenta aumento de las velocidades de flujo en el DTC, requiriendo nuevamente ASD, que demostró vasoespasmo moderado en la ACM izquierda para lo cual se trató con nimodipina intra-arterial para su resolución.

En el día 20 la sedación y la ventilación se suspendieron. El paciente no presentó déficit neurológico focal. La ventriculostomía se retiró el día 22 y se dio de alta el día 23.

El seguimiento a los 3 meses se nota personalidad apática en el paciente, que no se observó en el seguimiento a los 6 meses.

Paciente n. ° 3

Paciente de 50 años sin historial médico. El paciente presentó cefalea intensa asociada con náuseas y vómitos. La tomografía obtenida en un hospital periférico demostró HSA Fisher grado III, y el paciente fue transferido al INNN. Al ingresar, presenta normotensión, reducción de la agudeza visual de forma bilateral sin ningún otro déficit neurológico focal.

La ASD realizado el Día 11 demostró aneurisma de 3 mm de diámetro mayor en el segmento comunicante posterior de la arteria carótida interna izquierda. En el día 12 se realiza clipaje de aneurisma sin ninguna complicación.

En el día 13, la ASD no mostró residual del aneurisma. Mostró vasoespasmo en el segmento proximal de la arteria media izquierda.

El paciente se trató con estimulador VitalFlow con efectividad parcial (FIGURA 4).

Se administró nimodipina intraarterial posterior a al uso del VitalFlow alcanzando resolución completa del vasoespasmo.

No se identificó vasoespasmo en el seguimiento con angiografías por tomografía al llegar el día 15.

El paciente fue dado de alto al día 20 sin deterioro neurológico.

Paciente n. ° 4

Varón de 44 años con antecedentes de alcoholismo, tabaquismo de 25 paquetes por año y uso de metanfetamina.

El paciente presentó deterioro del estado de alerta mas recuperación, después de lo cual fue llevado al servicio de urgencia en un hospital periférico donde se trató sintomáticamente por cefalea severa y posteriormente se dio alta.

Acude en el día 7 de inicio de síntomas al INNN por cefalea intensa que no cede con analgésicos. Se agrega al cuadro midriasis derecha sin otros hallazgos neurológicos. La tomografía computarizada (TAC) de la cabeza realizada en ese momento mostró edema cerebral y hemorragia Fisher IV por componente parenquimatoso en el lóbulo temporal derecho mas subaracnoideo en las cisterna silviana del mismo lado.

La angiografía por TAC mostró aneurisma de la arteria cerebral media derecha de 2 mm en su diámetro mayor.

La ASD en el día 8 confirmó el aneurisma y en el día 9 el aneurisma fue clipado sin complicación acompañado de resolución de la midriasis.

Se realiza ASD el día 10 para descartar residual del aneurisma. Se descarta el aneurisma y se observa además vasoespasmo del arteria cerebral anterior y media.

El paciente se sometió a estimulador VitalFlow consiguiendo resolución parcial del vasoespasmo (FIGURA 5). Se consigue resolución completa del vasoespasmo mediante el uso de nimodipina intraarterial. El paciente fue dado de alta al día 18. La última visita de seguimiento en el día 24 no se encontró ningún deterioro neurológico.

Paciente n. ° 5

Paciente de 50 años sin historial médico, presenta cefalea y dolor de cuello que aumentó en severidad durante varias horas, acompañado de déficit visual en ojo derecho y varios episodios de vómitos en el día 2.

El día 4, perdió la conciencia por un período de 5 minutos. Posteriormente es evaluada por médico (general) particular administrando analgésico. En el día 9, presenta crisis tónico clónica generalizadas sin recibir atención médica.

En el día 16 el paciente buscó asistencia médica en un hospital periférico donde por TAC de cráneo mostró hemorragia subaracnoidea Fisher grado IV y un aneurisma de 15 mm en su diámetro mayor en la arteria cerebral anterior izquierda.

En el día 17, el paciente fue transferido al INNN. Al ingresar, su examen físico presenta estupor y rigidez de nuca. En el día 18 se realiza ventriculostomía sin complicaciones, seguido el mismo día por ASD demostrando el aneurisma y vasoespasma severo segmentario de la arteria carótida interna izquierda. Debido a la condición inestable del paciente, el aneurisma no se pudo tratar hasta el día 27, momento en el que se clipó sin complicación.

En el día 30, se repite la ASD (FIGURA 6), mostrando empeoramiento del vasoespasma para lo cual se usó estimulador VitalFlow, mejorando el parenquimograma y el segmento vasoespasmado de la arteria carótida interna. No se requirió más tratamiento para el vasoespasma. En el día 45 fué dada de alta a un hogar para ancianos con una gastrostomía y traqueostomía.

Paciente n. ° 6

Paciente de 53 años con hipertensión arterial sistémica y un historial de tabaquismo de 15 paquetes por año.

El paciente presentó súbitamente cefalea moderada y visión borrosa seguida de una pérdida transitoria del estado de alerta. Fué llevado a un hospital periférico donde se diagnostica hipertensión de difícil control y fue dado de alta con un medicamento antihipertensivo.

La cefalea persiste por lo que acude a neurólogo privado que obtuvo una angiografía por tomografía de cráneo en el día 8. La TAC mostró una HSA Fisher grado III y un aneurisma de 3 mm en su diámetro mayor en la arteria comunicante anterior.

El paciente fue derivado a INNN. En el día 10, presenta somnolencia y desorientación, y su examen físico mostró rigidez de nuca y signo de Babinski izquierdo. En este mismo día, se emboliza el aneurisma.

En el día 11, el paciente se sometió a ASD de seguimiento que demostró vasoespasmo de vaso pequeño en la distribución de la arteria cerebral anterior izquierda. El paciente fue luego tratado con estimulador VitalFlow obteniendo resolución completa del vasoespasmo (FIGURA 7).

El control por DTC a los 4 días fue normal. El paciente fue dado de alta el día 16 sin déficit neurológico.

DISCUSIÓN

Como tratamiento novedoso para la isquemia cerebral, el estimulador VitalFlow se basa en dos principios bien establecidos: primero, que los componentes autónomos del nervio facial dilatan las arterias cerebrales y aumentan flujo cerebral sanguíneo (FSC); y en segundo lugar, esa energía magnética pulsada puede activar estructuras neurales como la nervio facial. La combinación de estos principios permite un dispositivo médico que puede ser aplicado de forma no invasiva a un paciente con isquemia cerebral como un tratamiento de administración rápida. Se usó el estimulador VitalFlow en un grupo de 6 pacientes con vasoespasmo tardío confirmado por ASD y DTC.

El VitalFlow fue capaz de revertir el vasoespasmo parcialmente o en su totalidad, restaurando el FSC en el cerebro isquémico como se evidencia por las mejoras cualitativas en los parenquimogramas y por el aumento de calibres de arterias grandes vasospásticas.

El estimulador VitalFlow, junto con nimodipino intraarterial en 2 pacientes, mejoraron las puntuaciones en la escala de Hunt y Hess en cada paciente.

Además, la estimulación VitalFlow pareció ser segura en los pacientes con vasoespasmo, al igual que se mostró en un estudio de 35 voluntarios sanos que fueron estimulados con parámetros comparables a los utilizados en este estudio piloto ²⁴. No se informaron eventos adversos o

problemas de tolerabilidad en los pacientes con vasoespasmo, que fueron especialmente sedados en el momento de la estimulación con VitalFlow.

Basándonos en nuestra investigación preclínica, no esperábamos que la vasodilatación y el aumento de FCS con el VitalFlow durara por más de unas pocas horas^{21,24}, pero los resultados actuales sugieren que puede ser efectivo por períodos más largos. Por otro lado, dada la seguridad y tolerabilidad general observadas en este estudio piloto, no vemos ninguna razón para que la estimulación VitalFlow repetida no se pueda administrar en futuros estudios. De hecho, al hacerlo puede tener un efecto aditivo, como lo sugieren experimentos en cerdos normales sujetos a estimulación VitalFlow repetida²⁴.

Además, el efecto parcial de la estimulación VitalFlow que observamos en los casos n.º 2 y n.º 3 puede reflejar la vasodilatación lenta y progresiva que ocurre después de la estimulación magnética del nervio facial. Esta acumulación gradual de vasodilatación se observó en nuestros primeros experimentos piloto con ovejas y perros²¹ y se confirmó posteriormente en cerdos²⁴, pero hasta la fecha no se ha evaluado en el hombre.

Puede ser que el período de seguimiento de 30 minutos refleje la parte temprana del efecto vasodilatador del estimulador VitalFlow, y que la resolución adicional del vasoespasmo habría sido observable en la ASD realizada a posterior. Futuros diseños de estudios clínicos también necesitan considerar este factor con medidas repetidas de FCS.

Los resultados presentados en este estudio piloto de estimulación VitalFlow en pacientes con vasoespasmo demuestran seguridad general y expectativa de eficacia. Demostrar eficacia clínica, sin embargo, requerirá un tamaño de muestra más grande y un grupo de control en el próximo estudio. Un pequeño tamaño de muestra y el diseño de etiqueta abierta son limitaciones inherentes a un estudio piloto como este, que tiene

como su propósito ilustrar el diseño de un estudio clínico más grande y controlado. De hecho, pequeños estudios abiertos de etiqueta proporcionan gran parte de la justificación para el uso de nimodipina intraarterial.

Sin embargo, tenemos la intención de llevar a cabo pruebas clínicas adicionales que involucran una cohorte más grande y un grupo control, y con ese fin creemos que los resultados presentados en este documento apoyan la inclusión de estimulación repetida con el

estimulador VitalFlow y mediciones de FCS más allá del control post-estimulación de 30 minutos.

CONCLUSIONES

La estimulación magnética no invasiva del nervio facial con el estimulador VitalFlow parece ser una herramienta segura y efectiva para revertir el vasoespasmio angiográfico en pacientes con HSA.

REFERENCIAS

1. Connolly ES et al. Pautas para el manejo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática: una guía para profesionales de la salud de la American Heart Association / American Stroke Association. *Accidente cerebrovascular* 43: 1711-37, 2012.
2. Adams RW, Lambert GA y Lance JW. Estimulación de los núcleos del tronco encefálico en el gato: efecto sobre la actividad neuronal en la corteza visual primaria de relevancia para el flujo sanguíneo cerebral y el migraña. *Cephalgia* 9: 107 - 118, 1989.
3. Cobb S, Finesinger JE. Circulación cerebral XIX. La vía vagal de los impulsos vasodilatadores. *Arch Neurol Psych* 28: 1243-78, 1932.
4. D'Alecy LG y Rose CJ. Control colinérgico parasimpático del flujo sanguíneo cerebral en perros. *Circ Res* 41: 324 - 31, 1977.
5. Forbes HS, Nason GI, Cobb S y Wortman RC. Circulación Cerebral XLV. Vasodilatación en la pia después de la estimulación del ganglio geniculado. *Arch Neurol Psych* 37: 776-781, 1937.
6. Forbes HS, Schmidt CF y Nason GI. Evidencia de innervación vasodilatadora en la corteza parietal del gato. *Am J Physiol* 125: 216 - 219, 1939.
7. Goadsby PJ. Características de la vasodilatación cerebral provocada por el nervio facial determinada mediante flujo láser Doppler. *Am J Physiol* 260: R255-62, 1991.
8. Goadsby PJ. Efecto de la estimulación del nervio facial sobre el flujo sanguíneo cerebral regional y la utilización de glucosa en gatos. *Am J Physiol* 257: 1989; R517-21.
9. Goadsby PJ. La estimulación del ganglio esfenopalatino aumenta el flujo sanguíneo cerebral regional independientemente de la utilización de glucosa en el gato. *Brain Res* 506: 145 - 8, 1990.
10. Goadsby PJ y Hoskin KL. El flujo sanguíneo cerebral no está acoplado a la actividad neuronal durante la estimulación del sistema vasodilatador del nervio facial. *Brain Res* 647: 192-8, 1994.
11. James IM, Millar RA, y Purves MJ. Observaciones sobre el control neural extrínseco del flujo sanguíneo cerebral en el mandril. *Circ Res* 25: 77 - 93, 1969.
12. Salanga VD y Waltz AG. Flujo sanguíneo cerebral regional durante la estimulación del séptimo nervio craneal. *Stroke* 4: 213-7, 1973.

13. Sato M, Izumi H, Karita K e Iwatsuki N. Efectos comparativos de la estimulación del nervio lingual y facial sobre las respuestas vasomotoras intracraneales y extracraneales en gatos anestesiados. *Tohoku J Exp Med* 182: 103-13, 1997.
14. Toda N, Ayajiki K, Tanaka T y Okamura T. Neuronas preganglionares y posganglionares responsables de la vasodilatación cerebral mediada por óxido nítrico en perros anestesiados. *J Cereb Blood Flow Metab* 20: 700-8, 2000.
15. Toda N, Tanaka T, Ayajiki K y Okamura T. Vasodilatación cerebral inducida por la estimulación del ganglio pterigopalatino y el mayor nervio petroso en monos anestesiados. *Neuroscience* 96: 393 - 8, 2000.
16. Takahashi M, Zhang ZD y Macdonald RL. Estimulación del ganglio esfenopalatino para vasoespasmo después de una hemorragia subaracnoidea experimental. *J Neurosurg* 114: 1104-9, 2011.
17. Yarnitsky D, Lorian A, Shalev A, Zhang ZD, Takahashi M, Agbaje-Williams M y Macdonald RL. Reversión del vasoespasmo cerebral por estimulación del ganglio esfenopalatino en un modelo de perro de hemorragia subaracnoidea. *Surg Neurol* 64: 5-11, 2005.
18. Henninger N y Fisher M. El círculo estimulante de las fibras nerviosas de Willis conserva la discordancia difusión-perfusión en el accidente cerebrovascular experimental. *Stroke* 38: 2779-86, 2007.
19. Yarnitsky D. estimulación del ganglio esfenopalatino (SPG) en el modelo de accidente cerebrovascular agudo: un nuevo método para la neuroprotección. Conferencia internacional de apoplejía. 2006. Orlando, FL (resumen)
20. Brainsgate Inc. www.brainsgate.com, visitado el 21/4/2018.
21. Borsody MK, Yamada C, Bielawski D, Heaton T, Lyeth B, García A, Castro-Prado F, Azpiroz J y Sacristán E. Efecto de la estimulación magnética pulsada del nervio facial en el flujo sanguíneo cerebral. *Brain Res* 1528: 58-67, 2013.
22. Borsody MK, Yamada C, Bielawski D, Heaton T, Castro Prado F, Garcia A, Azpiroz J y Sacristan E. Efectos de la estimulación no invasiva del nervio facial en el perro modelo de oclusión de la arteria cerebral media del accidente cerebrovascular isquémico. *Stroke* 45: 1102-7, 2014.
23. Borsody MK y Sacristan E. La estimulación del nervio facial como un tratamiento futuro para el accidente cerebrovascular isquémico. *Brain Circ* 2: 164-77, 2016.
24. Sánchez O, García A, Castro-Prado F, Pérez M, Lara-Estrada R, Ramírez-Meza y otros. Estimulación del nervio facial en cerdos normales y voluntarios humanos sanos:

desarrollo transitorio de un dispositivo médico para el tratamiento de emergencia del accidente cerebrovascular isquémico. J Translation Med, 16: 27, 2018.

25. Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos. Programa de Estudios de Viabilidad Temprana. [https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice / InvestigationalDeviceExemptionIDE / ucm572934.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm572934.htm), consultado el 26/02/2018.
26. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH et al. Ultrasonografía Doppler Transcraneal: Informe del Subcomité de Evaluación de Terapias y Tecnología de la Academia Estadounidense de Neurología. Neurol 62: 1468-81, 2004.
27. Zenteno M, Santos Franco JA, Lee A, Vineuela F, Modenesi Freitas JM y Vega Montesinos S. Enfoque endovascular en el manejo de aneurismas intracraneales: Indicación y estrategia terapéutica. Gac Med Mex 148: 180-91, 2012.

SUPLEMENTOS

FIGURA 1: Prototipo clínico del estimulador VitalFlow empleado en el estudio actual, y sus componentes.

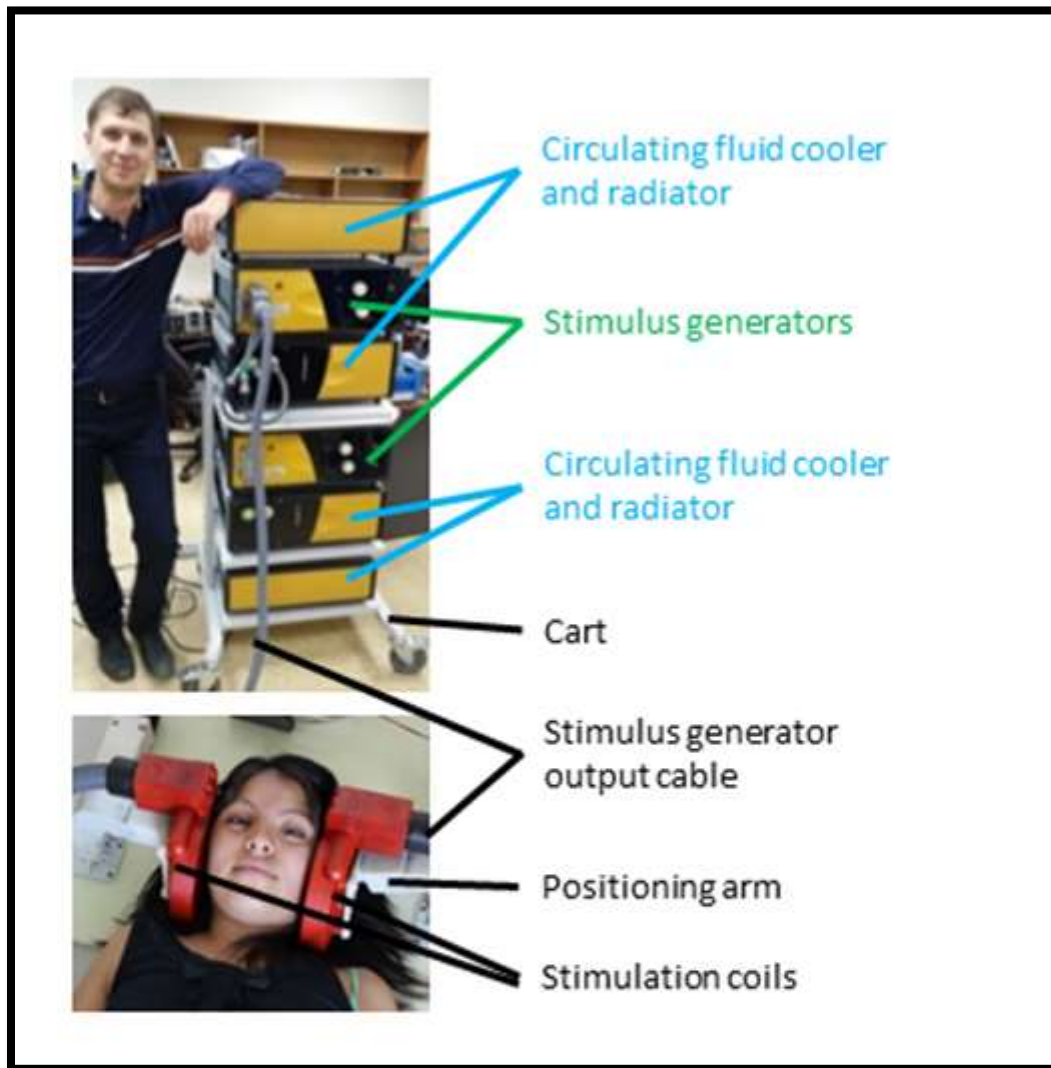
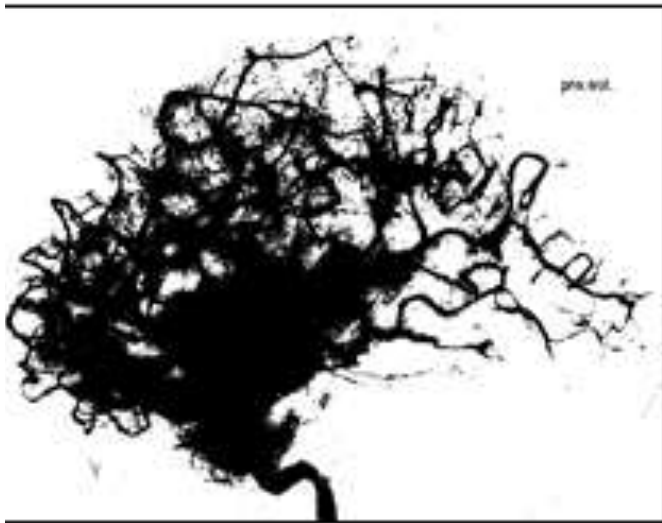


Figura 2: Caso #1. Parenquimograma en la angiografía por sustracción, demostrando mejoría de la microcirculación posterior al uso del estimulador VitalFlow. Vista sagital.

Pre-estimulación



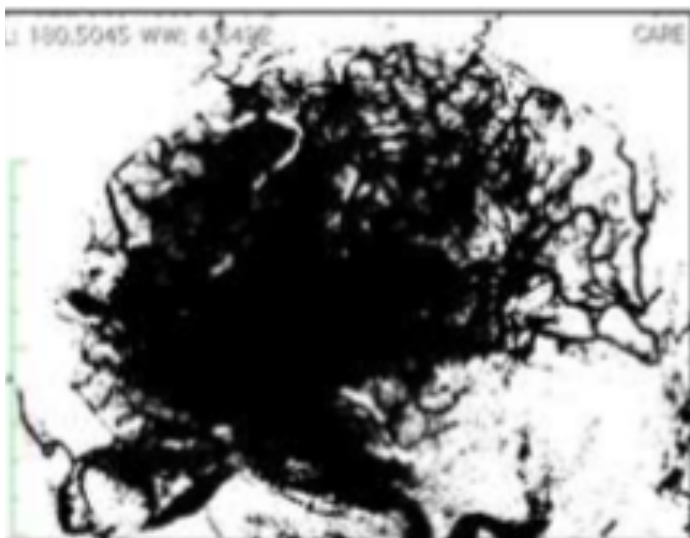
Post-estimulación



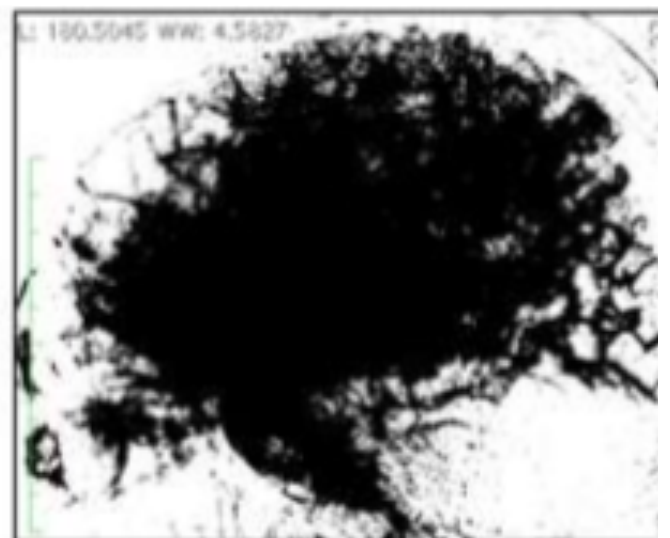
Figura 3: Caso # 2. Parénquimograma antes y después de la estimulación VitalFlow, vistas laterales (a) y antero-posteriores (b).

a)

Pre-estimulación



Post-estimulación



b)

Pre-estimulación

Post-estimulación

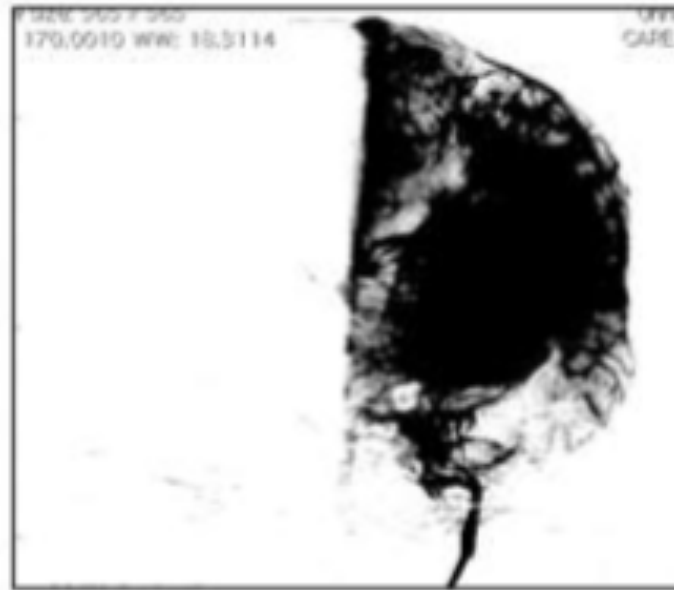
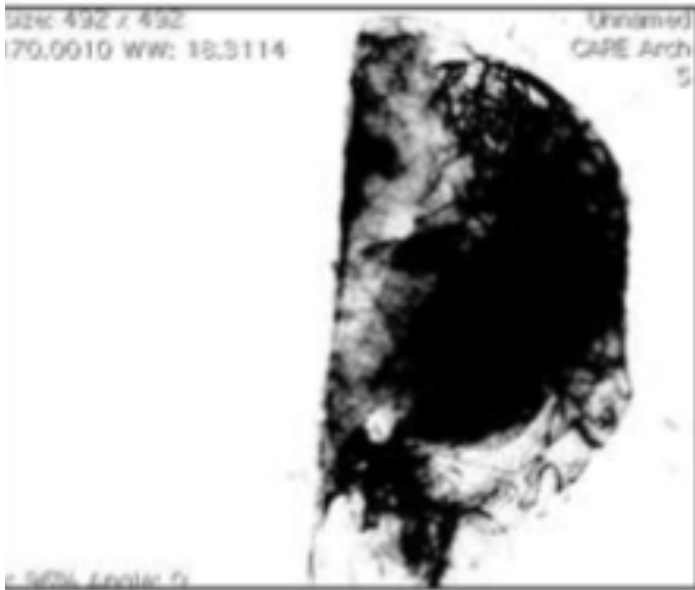


Figura 4: Caso # 3. Parenquimograma antes y después de la estimulación VitalFlow, lateral (a) y vistas anterior-posterior (b). Vista anterior-posterior por ASD (c) que demuestra dos puntos de vasoespasmo de la arteria cerebral media derecha: proximal y distal.

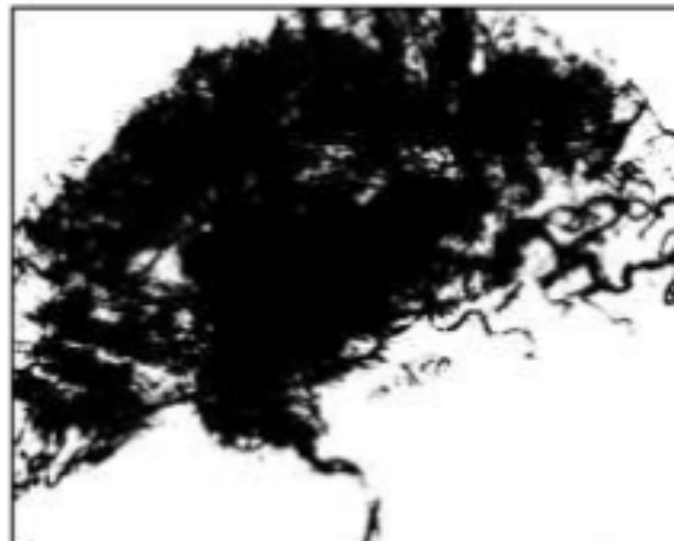
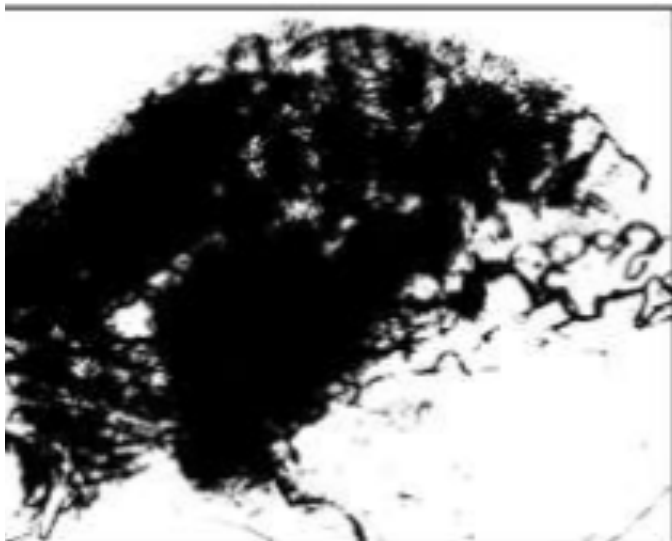
En el punto distal: 45% de diámetro de pre-estimulación, 63% de diámetro después de la estimulación.

En el punto proximal: 38% de diámetro de pre-estimulación, 50% de diámetro después de la estimulación.

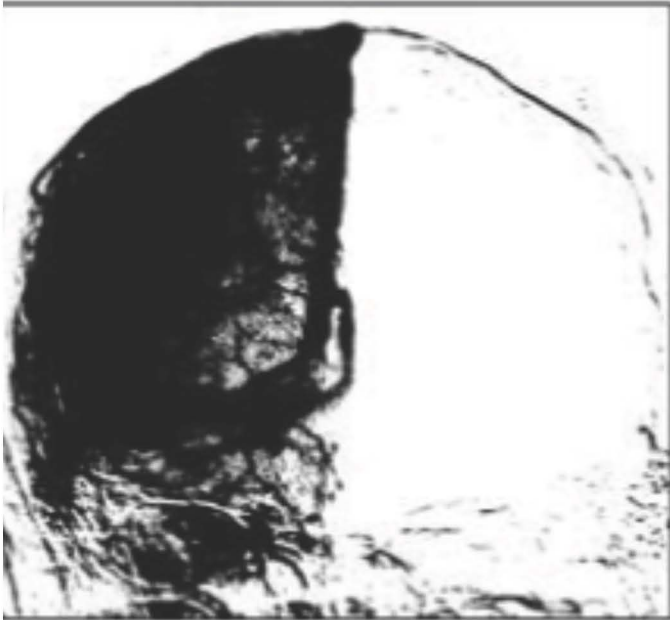
a)

Pre-estimulación

Post-estimulación



b) Pre-estimulación



Post-estimulación



c)

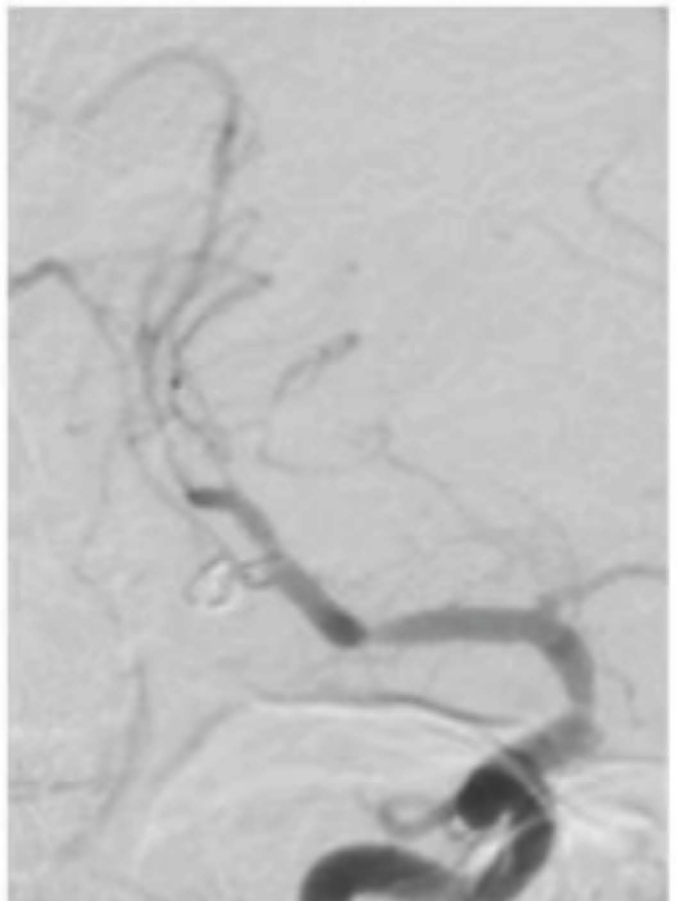
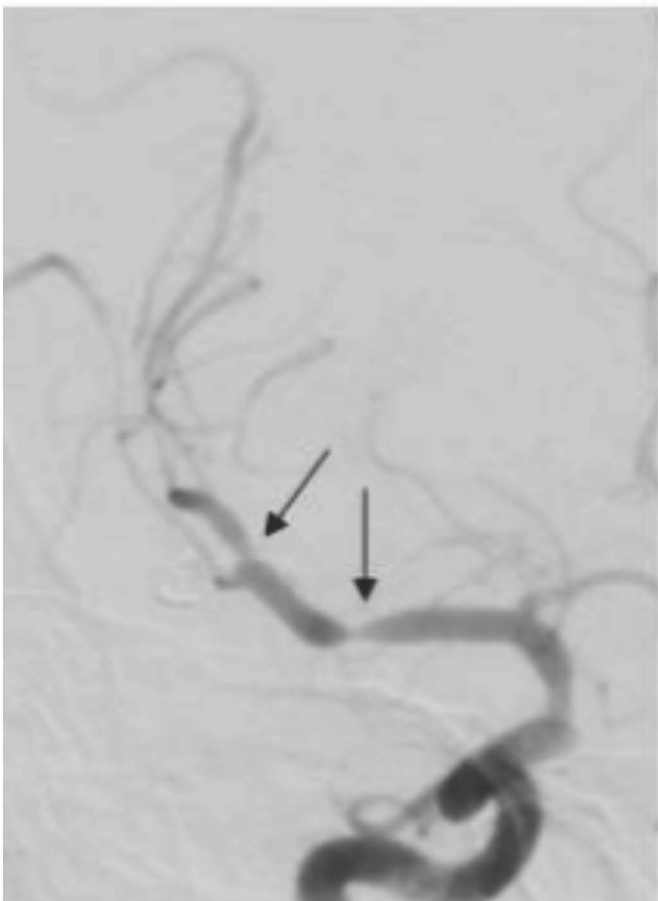
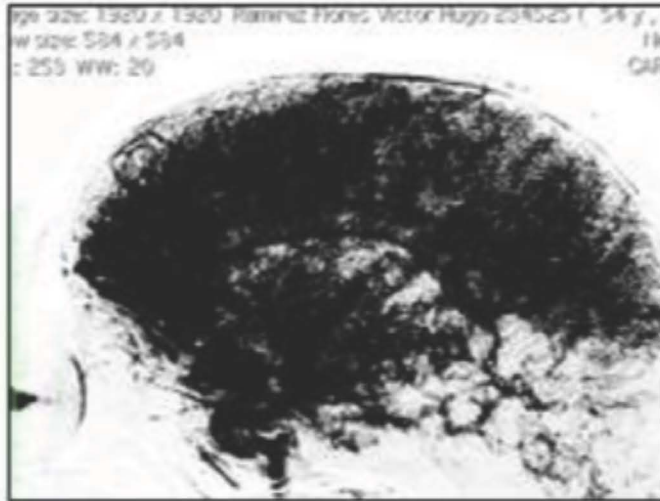
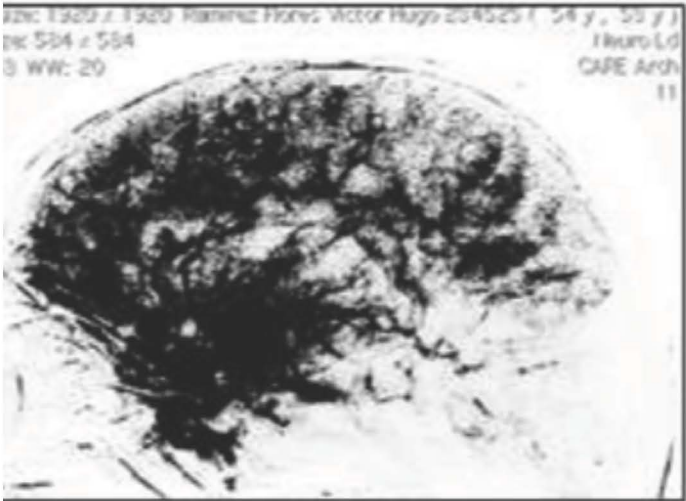


Figura 5: Caso # 4. Parenquimograma antes y después del estimulador VitalFlow, sagital (a) y vistas anterior-posterior (b).

a)

Pre-estimulación

Post-estimulación



b)

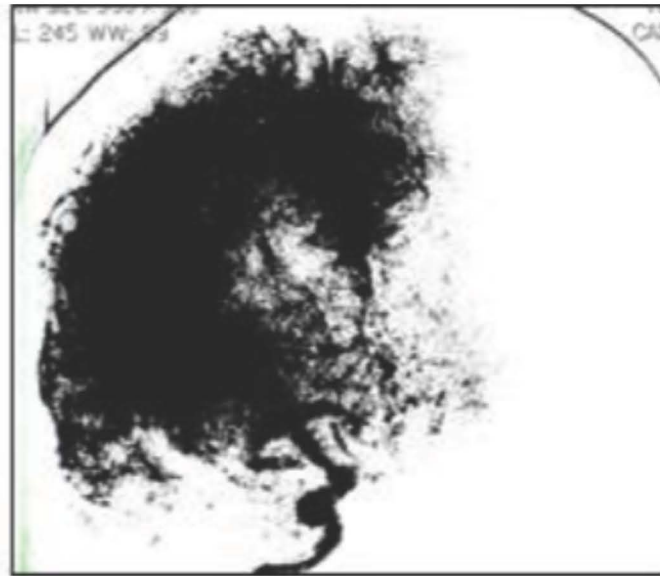
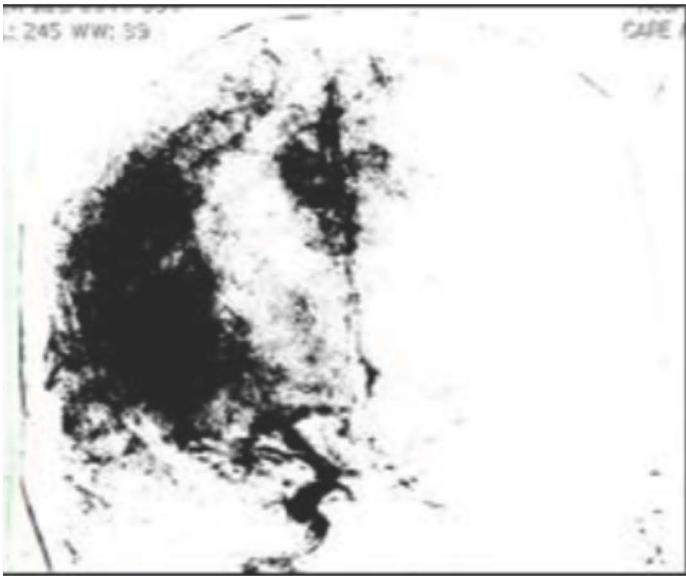
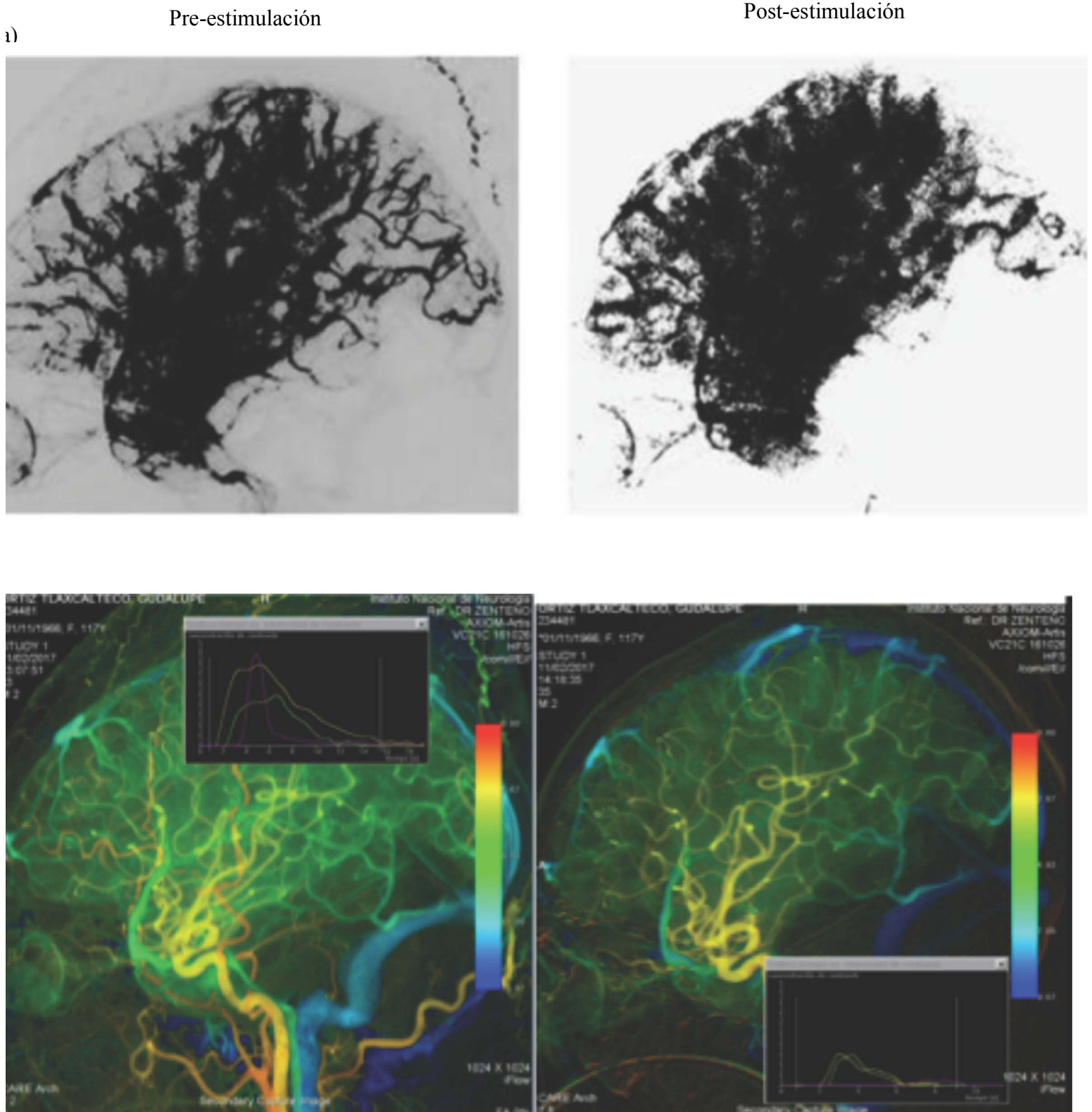


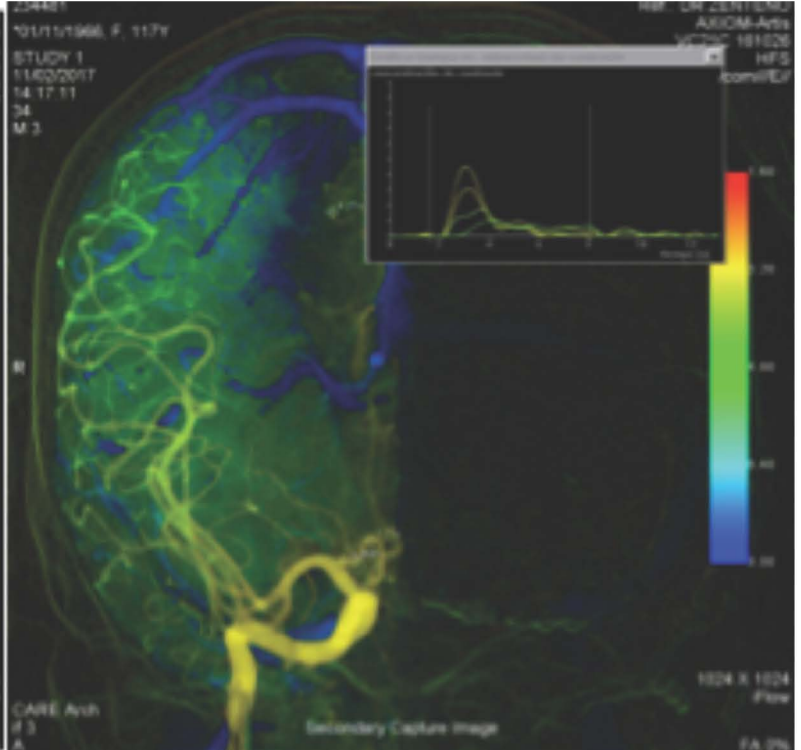
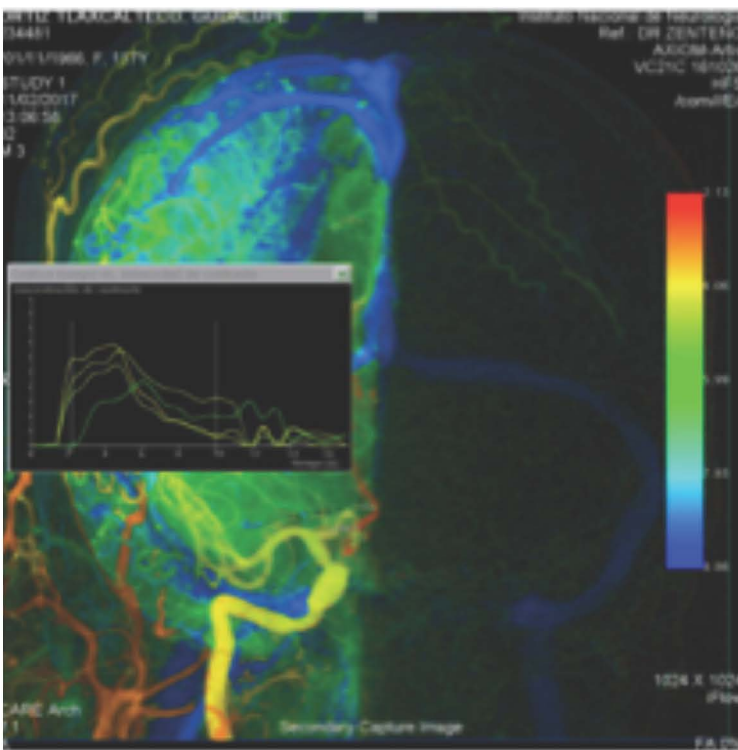
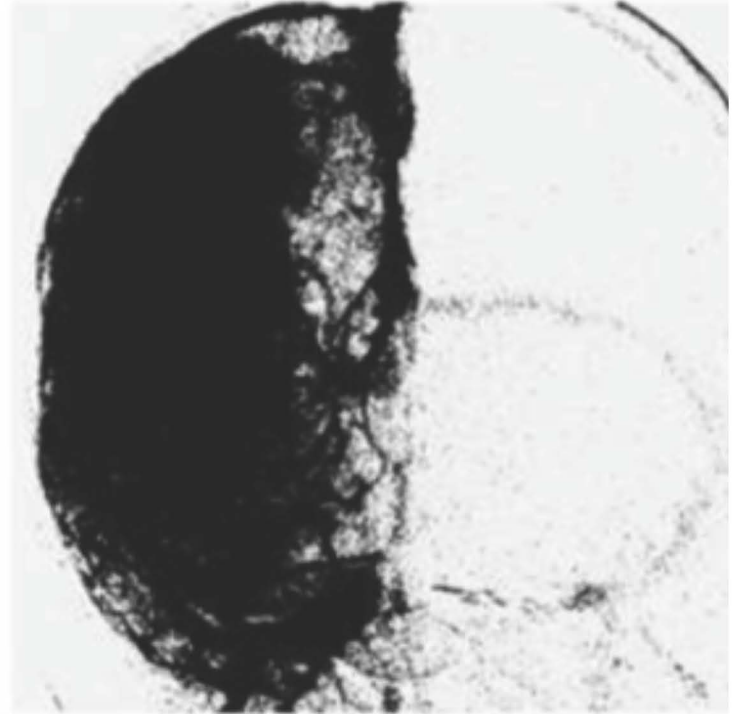
Figura 6: Caso # 5. Parenquimograma (superior) y Iflow (inferior) antes y después de la estimulación VitalFlow, lateral (a) y vistas antero-posteriores (b). Vista anterior-posterior en ASD (c) que muestra vasoespasmo del segmento supraclinoideo de la arteria carótida interna derecha. 63% diámetro pre-estimulación de diámetro, 85% de diámetro post-estimulación.



b)

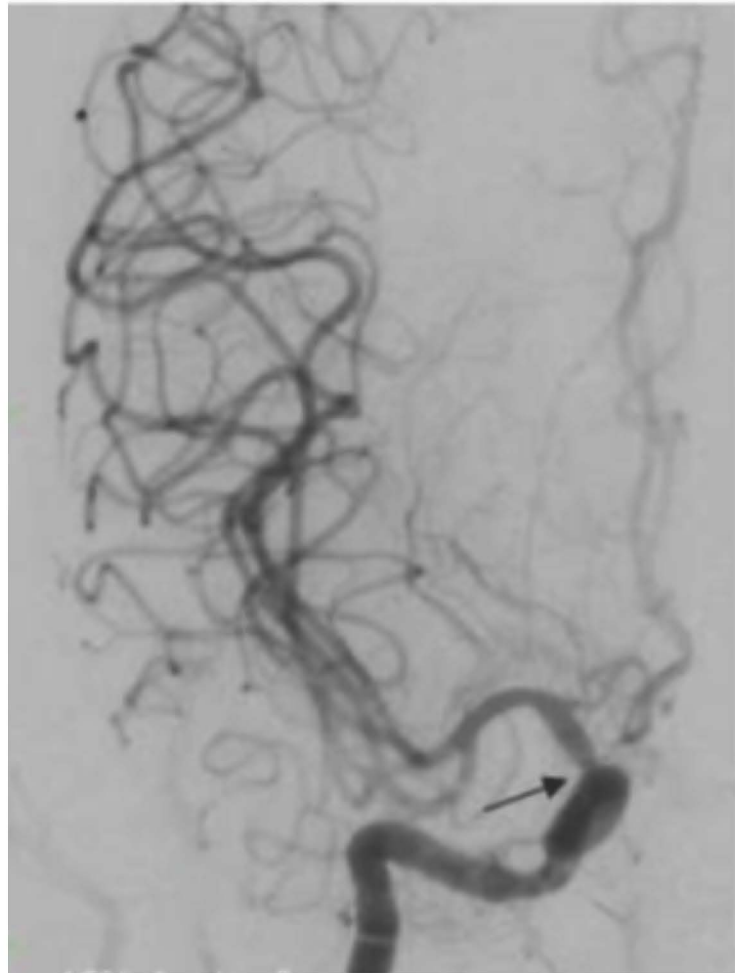
Pre-estimulación

Post-estimulación



c)

Pre-estimulación



Post-estimulación

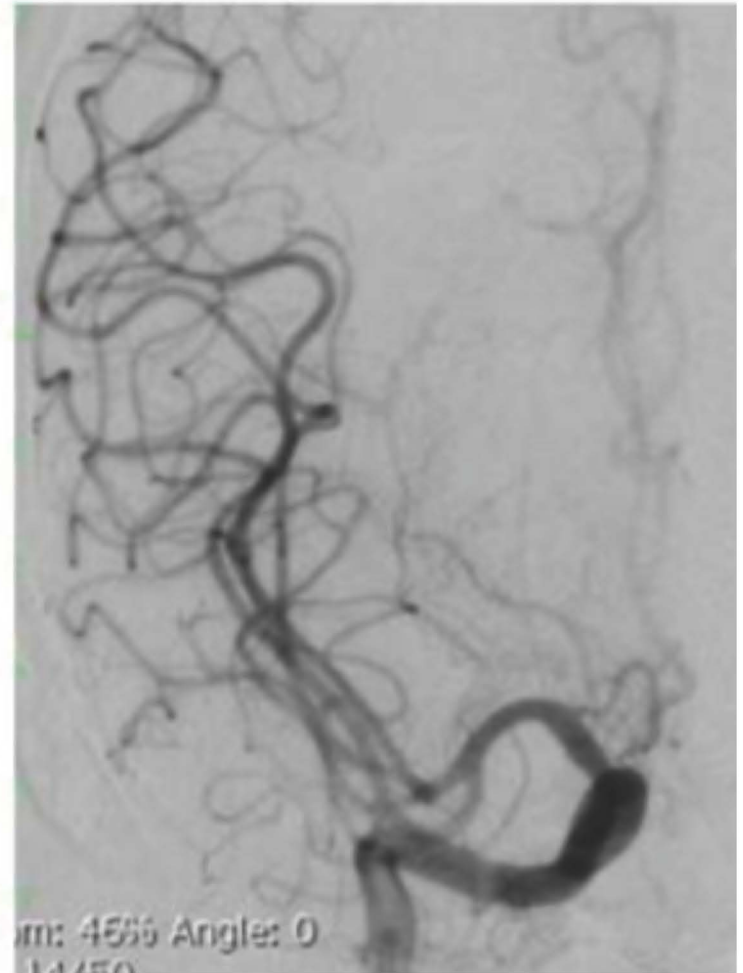
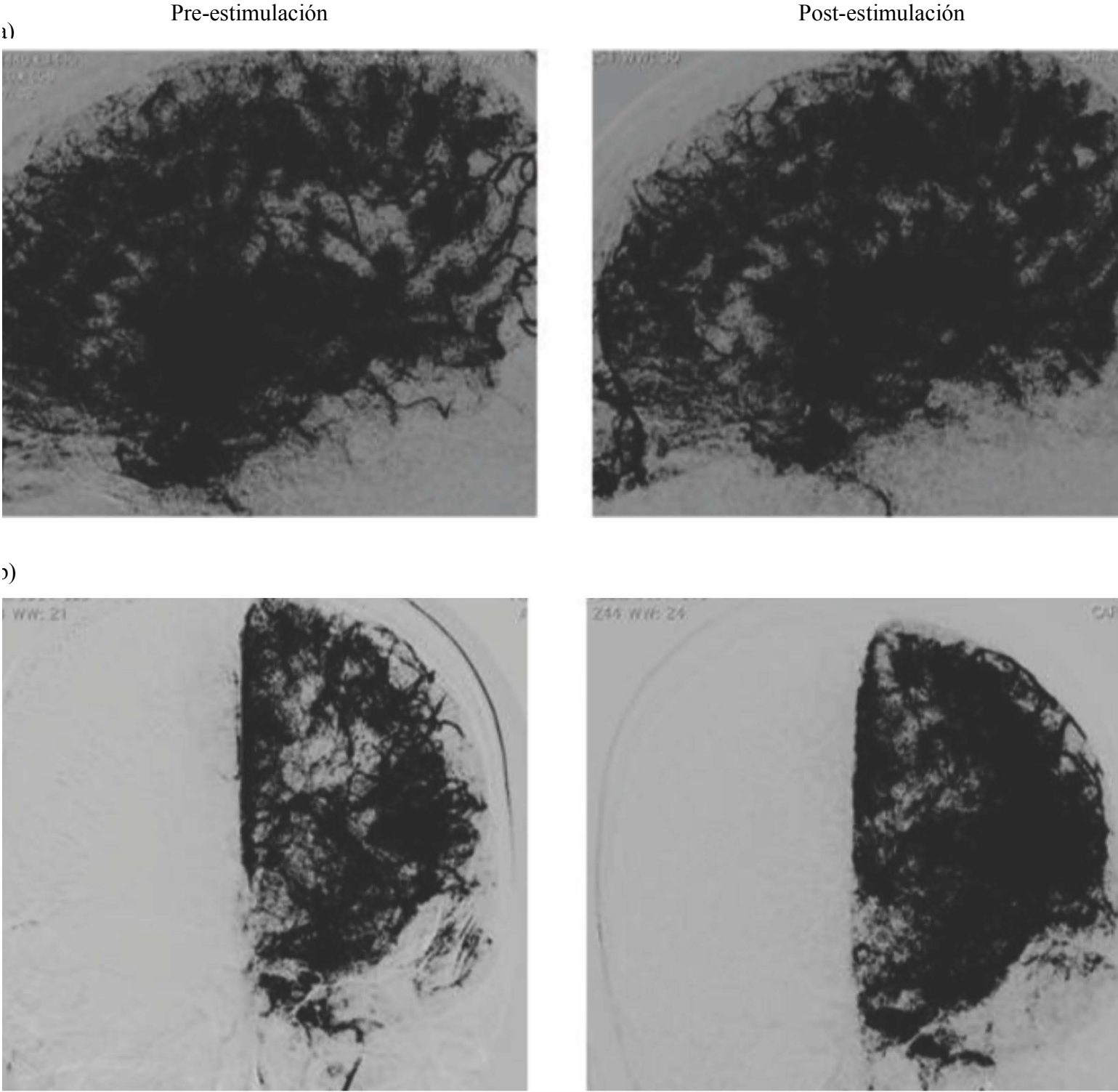


Figura 7: Caso # 6: Parenquimograma antes y después de la estimulación VitalFlow, lateral (a) y vistas antero-posteriores (b).



TABLAS

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor de 18 años • Cualquier raza o género • Hemorragia subaracnoidea aneurismática (no traumática) • Vasoespasma angiográfico • Consentimiento informado debidamente firmado por el paciente o representante legal 	<ul style="list-style-type: none"> • Otras causas no tratadas de hemorragia subaracnoidea • Hipertermia en el momento de la estimulación con VitalFlow • NIHSS > o igual a 20 puntos, incluido a nuevo déficit focal por vasoespasma • Vasoespasma angiográfico limitado a circulación posterior • Embarazo • Epilepsia sin tratamiento • Objetos metálicos u otros implantes en cabeza o cuello, excepto coils o clip compatibles con resonancia magnética • Condiciones médicas inestables o no controlables • Antecedentes de glaucoma • Parálisis de nervios craneales o fractura de hueso temporal

Tabla 2: Hallazgos clínicos y medidas angiográficas de los efectos del estimulador VitalFlow en el vasoespasmio de los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática

Pacientes	EDAD	SEXO	ANEURISMA	VAS	BASAL (mm)	30 MNTS (mm)	BASAL-CONTROL A 30 MNTS	TT BASAL EN RAMA CORTICAL* (sods)	TT 30 MNTS RAMA CORTICAL* (sods)	TT BASAL-TT A 30 MNTS	H-H pre-est	H-H post-estimulación	Ran	Seguimiento	NI
1	19	F	ACII CoP	ACMI	2.07	2.07	0	4.27	4	0.27	3	2	0	9 m	
2	45	F	ACII Of	ACAD	0.4	0.4	0	5.87	4.27	1.6	3	2	3	6 m	
3	50	M	ACII CoP	ACMI	0.5	0.61	-0.11	3.73	4.53	-0.8	1	1	0	20 d	*
4	44	M	ACMD	ACMD	0.8	1.11	-0.31	3.47	2.93	0.54	2	1	0	17 d	*
5	50	F	ACII Of	ACAI	0.54	0.52	0.02	2.93	2.93	0	4	3	5	45 d	
6	53	M	ACII CoP	ACMI	0.93	0.85	0.08	5.6	6.13	-0.53	3	2	2	16 d	

(VAS)= Vasoespasmio. (H-H pre-est)= Hunt-Hess pre-estimulación. (H-H post-est)= Hunt-Hess post-estimulación. (Ran)= Rankin. (NI)= Nimodipino. (ACII CoP)= Arteria carótida interna izquierda segmento comunicante posterior. (ACI Of)= Arteria carótida interna izquierda segmento oftálmico. (ACAD)= Arteria cerebral anterior derecha. (ACAI)= Arteria cerebral anterior izquierda. (ACM)= Arteria cerebral media. (ACMD)= Arteria cerebral media derecha. (ACMI)= Arteria cerebral media izquierda. (TT)= Tiempo medido en el IFLOW. (m)= meses. (d)= días. (*)=Medición de la misma rama cortical antes y después de la estimulación