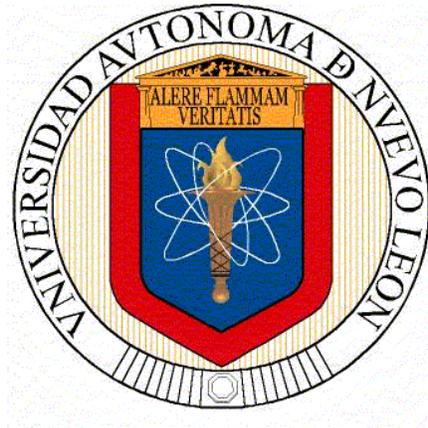


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**UTILIDAD DE LA NIMODIPINA INTRAARTERIAL SELECTIVA
COMO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL VASOESPASMO
CEREBRAL POSTRAUMÁTICO COMPARADO CON EL
MANEJO INTRAVENOSO**

POR

ANGEL RAYMUNDO MARTÍNEZ PONCE DE LEÓN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

ABRIL 2009

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**UTILIDAD DE LA NIMODIPINA INTRAARTERIAL SELECTIVA
COMO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL VASOESPASMO
CEREBRAL POSTRAUMÁTICO COMPARADO CON EL
MANEJO INTRAVENOSO**

POR

DR. ANGEL RAYMUNDO MARTINEZ PONCE DE LEÓN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

ABRIL 2009

**UTILIDAD DE LA NIMODIPINA INTRAARTERIAL SELECTIVA
COMO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL VASOESPASMO
CEREBRAL POSTRAUMÁTICO COMPARADO CON EL
MANEJO INTRAVENOSO.**

Aprobación de la tesis:

**Dr. Med. Santos Guzmán López
Director de la tesis**

**Dr. Med. Oscar de la Garza Castro
Miembro del Jurado**

**Dr. Med. Abel Guzmán López
Miembro del Jurado**

**Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez
Miembro del Jurado**

**Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas
Miembro del Jurado**

**Dr. Dionicio Galarza Delgado
Subdirector de Investigación y Estudios de Posgrado**

**UTILIDAD DE LA NIMODIPINA INTRAARTERIAL SELECTIVA
COMO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL VASOESPASMO
CEREBRAL POSTRAUMÁTICO COMPARADO CON EL
MANEJO INTRAVENOSO.**

Presentado por

Dr. Angel Martínez Ponce de León

**Este trabajo se realizó en el Servicio de Neurocirugía y Terapia
Endovascular Neurológica del Hospital Universitario “Dr. José E.
González”, bajo la asesoría del Dr. med. Santos Guzmán López**

Dr. med. Santos Guzmán López

Director de la Tesis

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A DIOS por la oportunidad de la vida, de la fe, del amor y de todas las emociones y sentimientos que me han hecho llegar a este presente.

A mis amados hijos, Nina, Lessly, Marcelo, Mercedes y Sinuhe, porque siempre han sido y serán fuente inagotable de inspiración, fortaleza, motivación y alegría.

A Nancy, mi amada esposa, quien siempre me ha acompañado llenando de su amor todos mis días.

A mi madre, cuyas enseñanzas se convirtieron en el pilar de mi vida y de quien admiro su capacidad infinita de amar.

A mis hermanos Guillermo, Juan José y Oscar a quienes les debo tanto.

Al Dr. Med. Santos Guzmán López, de quien solo he recibido su decidido y desinteresado apoyo, además de una gran tolerancia hacia mi persona durante estos cuatro años.

Al Dr. Med. Oscar Vidal Gutiérrez, quien me ha motivado continuamente en la travesía de este grado.

Al Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas, por sus grandes contribuciones y la mejora continua de esta tesis.

Al Dr. Med. Oscar de la Garza Castro, quien en la revisión de esta tesis aportó ideas fundamentales para la conclusión de la misma.

Al Dr. Med. Abel Guzmán López, quien con su paciencia y comprensión, marco la pauta en todas las fases de esta tesis.

Al Dr. Daniel Morales García, Dr. Paul Alanís Resendiz, Dr. Eduardo Cabañas Corona, por su incansable y continua contribución al inicio, desarrollo y terminación de esta tesis y recordarme siempre la fragilidad del ego.

A todo aquel que haya contribuido en esta tesis y que mi memoria no tenga la capacidad de recordar, gracias.

ABREVIATURAS

ACA: Arteria cerebral anterior

ACI: Arteria carótida interna

ACM: Arteria cerebral media

AP: Anteroposterior

Def: Defunciones

ECG: Escala del Coma de Glasgow

EMR: Escala modificada de Rankin

ESR: Escala de resultados de Glasgow

HSA: Hemorragia subaracnoidea

IA. Intraarterial

IV: Intravenoso

ON: Oxido nítrico inactivo

PRF: Frecuencia de repetición de pulsos

TCD: Doppler transcraneal

TCE: Traumatismo craneoencefálico

Vmax: Velocidad máxima

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
I. RESUMEN	9
II. INTRODUCCIÓN.....	12
2.1 Generalidades	12
2.2 Planteamiento del problema.....	23
2.3 Justificación.....	25
III. HIPÓTESIS.....	26
3.1 Hipótesis de la investigación.....	26
3.2 Hipótesis nula de la investigación.....	26
IV. OBJETIVOS	27
4.1 Objetivo General.....	27
4.2 Objetivo Específico.....	27
V. MATERIAL Y METODOS.....	28
5.1 Diseño.....	28
5.2 Población de Estudio	28
5.3 Procedimiento.....	31
5.4 Análisis estadístico.....	33
VI RESULTADOS.....	34
6.1 Discusión.....	43
6.2 Conclusiones.....	46

VII. ANEXOS	47
7.1 Escala del Coma de Glasgow.	47
7.2 Escala de Rankin modificada.	47
7.3 Escala de resultados de Glasgow.....	48
7.4 Fórmula química Nimoidipina.....	48
7.5 Hoja de captura de datos.....	49
7.6 Hoja de consentimiento informado.....	50
VIII BIBLIOGRAFIA.....	51

INDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA.
1. Velocidades de flujo arterial por doppler transcraneal.....	36
al ingreso grupo intraarterial versus grupo intravenoso.....	36
2. Velocidades arteriales media al quinto día en ambos grupos.....	36
3. ECG de ingreso en ambos grupos.....	37
4. ECG de egreso en ambos grupos.....	38
5. Escala de resultados de Glasgow al mes en ambos grupos.....	38
6. Escala Modificada de Rankin al mes en ambos grupos.....	39

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Angiografía cerebral en proyección AP demostrando vasoespasmo de ACM izquierda.....	40
2. TCD de mismo paciente con aumento de velocidades en ACM izquierda.....	40
3. Angiografía cerebral post-nimodipina I.A donde se demuestra aumento de calibre de ACM izquierda.....	41
4. TCD de mismo paciente post-nimodipina I.A donde se demuestra disminución de las velocidades.....	41
5. Angiografía cerebral proyección lateral donde se demuestra mejoría del calibre de ACM izquierda.....	42

CAPITULO I

RESUMEN

El traumatismo craneoencefálico es muy frecuente en nuestra comunidad y presenta un reto importante para el neurocirujano, así como para el cuerpo médico de las unidades de emergencias y cuidados intensivos, afecta a jóvenes, a población activa, usualmente entre los 15 a 24 años de edad y con una frecuencia estimada de 200 por cada 100,000 habitantes ¹. La fisiopatología cerebrovascular en el traumatismo craneoencefálico severo tiene tres fases ². La primera fase ocurre en las primeras 24 horas y es marcada por hipoperfusión e isquemia cerebral. La segunda fase es caracterizada por hiperemia de rebote y dura de 24 a 72 horas. En la tercera fase, los pacientes pueden desarrollar vasoespasmo arterial postraumático, el cual puede durar de 4 a 14 días. El vasoespasmo ha sido considerado la complicación más temida en pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea, con una incidencia tan alta del 70% y otra de 17 al 40% de aquellos pacientes quienes experimentan complicaciones neurológicas ^{3,4}. El vasoespasmo postraumático es también una complicación bien reconocida en pacientes con TCE cerrado, con una incidencia del 35.6%, siendo más frecuente en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo ⁵. El Ultrasonido Doppler Transcraneal (TCD) ha sido utilizado como un estudio de escrutinio, no invasivo, en trauma craneal para detectar vasoespasmo postraumático. El TCD tiene una buena sensibilidad y excelente especificidad ⁶.

La base fisiológica de aplicación de este medio descansa en el hecho de que el vasoespasmo crea una resistencia al flujo sanguíneo cerebral en función del grado de estenosis, que al mismo tiempo provoca un incremento proporcional en la velocidad de dicho flujo. Típicamente esta velocidad aumenta de 5 a 6 veces de lo normal en el vasoespasmo sintomático.

Se ha documentado daño cerebral isquémico en los territorios cerebrales afectados por vasoespasmo postraumático⁷.

Las modalidades terapéuticas para el tratamiento del vasoespasmo ha sido ampliamente reportado asociado a hemorragia subaracnoidea espontánea secundaria a ruptura aneurismática que incluyen la terapia llamada "triple H" (hipervolemia, hipertensión, hemodilución) ,otras como los calcio antagonistas y tratamiento endovascular ya sea con angioplastía con balón o con infusión de vasodilatadores selectivos ⁸,sin embargo el vasoespasmo arterial en pacientes con TCE es una entidad que permanece sombría en lo que respecta a la mejor opción terapéutica ya que existe gran divergencia entre las diferentes modalidades terapéuticas existentes.

Debido a que el trauma craneoencefálico en sus modalidades moderado a severo es la primer causa de internamiento en el Servicio de Neurocirugía en nuestro Hospital el propósito de este estudio es demostrar que aquellos pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado y/o severo , que presentan vasoespasmo arterial demostrado con doppler transcraneal a su ingreso y que se sometan a angiografía cerebral y la aplicación de la Nimodipina intraarterial selectiva directamente en la carótida interna y/o vertebral, ocasiona una mayor disminución del vasoespasmo cerebral

postraumático que administrada en forma intravenosa y esto a su vez se reflejaría en mejor pronóstico para este tipo de pacientes , además de tener otra opción más de tratamiento.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 GENERALIDADES

El vasoespasma postraumático ha sido reconocido en pacientes con traumatismo craneoencefálico cerrado. En 1963, dos grupos reportaron la apariencia radiográfica del vasoespasma cerebral en pacientes con traumatismo craneoencefálico severo (TCE)^{9,10}.

En tiempos pasados la detección del vasoespasma era basado en la sospecha clínica, con el gran advenimiento de las herramientas diagnósticas estos han sido un complemento objetivo para la demostración del mismo.

La angiografía cerebral fue la modalidad diagnóstica primaria para la evaluación de pacientes con TCE. Además de demostrar masas ocupantes intracraneales traumáticos, los estudios angiográficos en ocasiones demuestran estrechamientos en las arterias cerebrales. Muchos autores han demostrado el vasoespasma cerebral en angiografía cerebral^{11,12,13,14}.

Varios reportes se han enfocado en el vasoespasma postraumático, con una incidencia de 2% al 41%^{15,16}. En la serie más grande de estudios angiográficos, Suwanwela y Suwanwela encontraron estrechamiento de una o más arterias intracraneales en 65 (18.6%) de 350 pacientes con TCE moderado¹⁶.

Con el advenimiento del monitoreo del doppler transcraneal (TCD), en el cual se evalúan mediciones de velocidades de flujo en forma no invasiva y repetitiva de las arterias de la base del cerebro, el estudio sistemático del vasoespasma postraumático se hace más factible ya que este método es más accesible para la mayor parte de las unidades hospitalarias.

El ultrasonido utilizado en doppler transcraneal emite una frecuencia conocida (generalmente 2 MHz), como doppler pulsado, de forma que se emite un tren de ondas, que se repite con una cierta frecuencia de repetición de pulsos (PRF). Cada tren de ondas será reflejado y volverá en un tiempo determinado en función de la profundidad de la estructura de interés y la velocidad de propagación del ultrasonido en el tejido. Solo los impulsos recibidos en un determinado intervalo de tiempo después de su emisión y correspondiente a la profundidad de interés son analizados. Podemos ver así que ocurre en diferentes regiones espaciales.

La información recibida consta de una serie de frecuencias de onda, ya que existen múltiples partículas en movimiento, con diferentes velocidades. Cada frecuencia será recibida con una intensidad que será proporcional al número de células sanguíneas que se mueven a esa velocidad en concreto. El análisis espectral de este conjunto de frecuencias nos dará la velocidad media de flujo.

El perfil de la curva de velocidades corresponde a los máximos incrementos de frecuencia y así a la máxima velocidad (V_{max}). Esto corresponde a las partículas que se mueven por el centro de la corriente sanguínea. Dado que en las arterias basales el flujo es casi siempre laminar, mejora la fiabilidad de los

datos obtenidos en el análisis espectral, ya que depende menos de la insonación ideal del vaso. En la mayoría de los artículos, la velocidad media se refiere a esta velocidad media máxima .

Una de las limitaciones fundamentales del doppler transcraneal es que la fiabilidad de sus resultados es muy dependiente de la experiencia del operador. Además, existen una serie de fuentes de error, muchas veces debido a la dificultad en la correcta identificación de la arteria explorada, a la ausencia de ventana o a la variabilidad anatómica del polígono de Willis, o a variaciones en el trayecto y la disposición de los vasos, como ocurre con frecuencia en la circulación posterior. Pese a estas limitaciones, el doppler transcraneal se ha demostrado como una herramienta útil en la evaluación no invasiva de los estados patológicos de la circulación cerebral, y en la investigación de los trastornos dinámicos o respuestas fisiológicas del flujo cerebral.

Weber y cols.¹⁷ realizaron mediciones seriadas de velocidades de flujo sanguíneo en la arteria cerebral media (ACM) y en la arteria carótida interna extracraneal (ACI) en 35 pacientes con TCE severo. Estos autores utilizaron el índice de Lindergaard (que es la razón de la velocidad del flujo sanguíneo entre la ACM y la ACI extracraneal) para distinguir entre el espasmo cerebral de la hiperemia postraumática. Los pacientes con índice de Lindergaard mayor de 3 se asume que tienen espasmo arterial³⁵. Ellos encontraron que 14 (40%) de 35 pacientes tiene velocidades de flujo sanguíneo consistentes con vasoespasmo de ACM. Solamente en uno de los casos de diagnóstico ultrasonográfico, se confirmó por angiografía.

Velocidades medias por arriba de 120 cm/seg están asociadas con un estrechamiento arterial y una velocidad mayor de 200 cm/seg es consistente con una reducción del calibre del vaso de más del 50%, y este valor se define como vasoespasmo severo ¹⁸. Vora y cols ⁴³ sugieren que solamente velocidades de la arteria cerebral media muy bajas o muy altas (<120 cm/seg o > 200 cm/seg) son predictores angiográficos negativos (94%) o positivos (87%) y sugieren que las velocidades intermedias tienen bajo valor predictivo y son pobremente discriminativos. Este estudio también demuestra que la terapia hipertensiva-hipervolémica está asociada con velocidades aumentadas en ausencia de vasoespasmo.

Se ha estimado que la sensibilidad y especificidad del TCD para detectar vasoespasmo es del 84% y 89% respectivamente, comparado con la angiografía ⁴⁴. Como se ha descrito, el TCD no es enteramente certero, esta técnica es dependiente del operador además debe tenerse en cuenta que dichas velocidades pueden estar atenuadas en caso de hipertensión endocraneana concomitante (en cuyo caso hay aumento de los índice de pulsatilidad y resistencia), otro falso negativo puede verse en caso de vasoespasmo de la microcirculación; así como falsos positivos en caso de eretismo cardiovascular por diferentes causas, crisis comiciales o fenómenos de hipoxia cerebral, entre otros, siendo útil en relación al primer caso la determinación del índice de Lindergard ya citado.

El espasmo arterial que sigue a los pacientes con TCE es similar en un número de vías al vasoespasmo secundario a hemorragia subaracnoidea. Weber y asociados encontraron una relación significativamente estadístico entre el

espasmo postraumático de la ACM y la presencia de hemorragia subaracnoidea o intracerebral diagnosticada por tomografía¹⁷. Ellos definieron que el curso del vasoespasmo en el tiempo difiere del vasoespasmo seguido de la ruptura de un aneurisma. En su experiencia, el vasoespasmo se detectó tan temprano como a las 48 horas después del golpe y hasta un pico entre 5 y 7 días postrauma.

Recientes estudios clínicos, notablemente aquellos por Robertson y Col.¹⁹ y los de Muizelaar²⁰ han aportado evidencia que la isquemia cerebral es un insulto secundario potencialmente tratable seguido de trauma. El daño cerebral isquémico ha sido encontrado en un 90% de pacientes que fallecen después de un TCE y frecuentemente se confinan a los patrones regionales característicos de los territorios de la ACM y arteria cerebral anterior (ACA)²¹.

Aunque la isquemia cerebral difusa y la posible distribución en áreas limítrofes de distribución isquemia en pacientes con TCE puede ser explicado por un daño en la presión de perfusión cerebral asociado a la elevación de la presión intracraneal o por hipotensión arterial sistémica, sin embargo las lesiones isquémicas postraumáticas pueden estar relacionados al vasoespasmo cerebral. La hipertensión intracraneal ha sido postulado ser responsable del estrechamiento arterial después del TCE²², sin embargo, incrementos de la presión intracraneal estuvieron presentes solo en dos ocasiones durante todos los estudios de TCD realizados en pacientes con TCE. Es improbable que la presión intracraneal aumentada sea la responsable del vasoespasmo cerebral.

Macpherson y Graham¹⁵, en un estudio de angiografías realizadas en 96 pacientes con TCE severo, encontraron una correlación significativa entre el

estrechamiento vascular cerebral y los hallazgos postmortem de daño isquémico cerebral ipsilateral.

En el estudio de Martín y cols⁷ demostraron que existe una correlación significativa entre la velocidad media máxima de la ACM y la reducción de flujo sanguíneo cerebral del hemisferio ipsilateral, documentando que el vasoespasmo inducido por el traumatismo craneoencefálico está asociado inversamente proporcional al flujo sanguíneo cerebral.

La manipulación fisiológica tal como la hipertensión arterial, hipervolemia, hemodilución, terapia farmacológica con antagonistas del calcio y angioplastía con balón han sido estrategias exitosas para el tratamiento del déficit neurológico isquémico asociado a espasmo arterial inducido por aneurismas²³⁻

^{29,49} Además, se ha demostrado la utilidad de vasodilatadores cerebrales selectivos exhibidos en la microcirculación inhibiendo la entrada de calcio hacia la musculatura lisa celular y mejorando la circulación colateral como la nimodipina o papaverina intrarterial para el tratamiento del vasoespasmo después de hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraneal^{46,48}.

Debido a los potenciales riesgos relacionados con el tratamiento, ninguna de las medidas terapéuticas mencionadas se han aplicado en forma rutinaria en pacientes con TCE. Sin embargo, la evidencia del espasmo arterial cerebral postraumático que puede causar daño cerebral secundario, combinado con la experiencia del uso de modalidades terapéuticas en pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de aneurisma, sugiere que estos tratamientos pueden ser utilizados en pacientes con TCE. Tomando en cuenta

los conocimientos actuales, es razonable considerar el uso de la nimodipina, la hipervolemia-hemodilución-hipertensión o la angioplastia con balón en pacientes con TCE quienes desarrollan espasmo arterial severo documentado por TCD o angiografía, una vez descartado que el deterioro del paciente no es secundario a otro factor identificable como hidrocefalia, hematoma, etc.⁷.

El déficit isquémico puede manifestarse como deterioro del estado de conciencia o déficit neurológico focal que promueve una pronta investigación radiológica con una tomografía de cráneo para descartar hidrocefalia, hematomas de recién crecimiento o resangrado. Este estudio de cráneo orienta al clínico a diferenciar hidrocefalia del sangrado y al excluir estos eventos, lo orienta hacia el diagnóstico de vasoespasmo⁸.

PATOGÉNESIS DEL VASOESPASMO

La fisiopatología del vasoespasmo es compleja. Recientes investigaciones se han enfocado al papel de la oxihemoglobina como un factor iniciador para la contracción de la pared arterial³⁶. Fisiopatológicamente, el vasoespasmo cerebral se ha visto como resultado como una contracción del músculo liso en forma prolongada mediado por la oxihemoglobina, o a través de efecto directo en la fibra muscular o a través de mecanismos indirectos tal como la liberación local de sustancias vasoactivas a partir de la pared arterial o la producción de radicales libres y peróxido de lípidos.

FACTORES HUMORALES

El mecanismo postulado puede ser mediado por la producción de radicales libre superóxido, el cual cambian el óxido nítrico inactivo (NO) e incrementa la actividad de peroxidasa lipídica^{37,38}. Además, la actividad disminuida de la NO sintetasa contribuye a la reducción de la producción del NO, como se observa en la adventicia de los vasos espásticos³⁹. El resultado, es un incremento en la actividad de la proteín cinasa C con la liberación de calcio intracelular. Los radicales libres superóxido también incrementan la formación de eicosanoides y alteran el balance entre la prostaglandina I2 dilatadora y la prostaglandina E2 constrictora a favor de vasoconstricción a través de mecanismos dependientes de calcio y/o calmodulina^{40,41}. Estos cambios pueden ser iniciados por daño de reperfusión, el cual sigue al paro circulatorio intracraneal y contribuye al inicio de la isquemia cerebral tardía. Otros agentes que pueden mediar el vasoespasmo crónico incluye la serotonina, productos de degradación de la fibrina, trombina, hierro, iones de potasio, catecolaminas, vasopresina y angiotensina.

FACTORES CELULARES

La contracción prolongada de la musculatura lisa arterial pueden conducir a cambios morfológicos secundarios que usualmente toman forma de hiperplasia intimal o fibrosis subendotelial de la pared vascular⁴². Las anomalías de la pared del vaso estructural, incluyendo leucocitos, eritrocitos e infiltración de

macrófagos, son prominentes y responsables de la reducción del lumen. Los cambios degenerativos del endotelio, proliferación de músculo liso y depósito de colágeno producen un engrosamiento de la pared. Estas alteraciones son consideradas actualmente tardías⁸

MEDICAMENTO A UTILIZAR

NIMODIPINA

FARMACOLOGÍA

NOMBRE COMERCIAL: NIMOTOP

PRESENTACIÓN: Solución inyectable y tabletas.

Cada frasco ampola contiene 10 mg. de nimodipina en 50 ml., cada mililitro contiene 200 microgramos.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

El mecanismo de acción de los antagonistas del calcio en la hemorragia subaracnoidea es atribuido principalmente a efectos celulares neuroprotectores y a efectos vasodilatadores. Estos efectos probablemente exhibidos en la microcirculación, inhibiendo la entrada de calcio hacia la musculatura lisa celular y la inhibición de la liberación de sustancias vasoactivas de las plaquetas y células endoteliales. Además, la antagonistas del calcio pueden favorecer el desarrollo de circulación colateral⁴⁵. Usando nimodipina a una infusión continua de 0.03 mg/kg/hora, las concentraciones en estado estable promedio de 17.6-26.6 nanogramos por ml se alcanzan. Después de la inyección IV, las concentraciones plasmáticas de la nimodipina caen en forma difásica con vidas medias de 5-10 minutos de aproximadamente de 5 minutos.

El volumen de distribución para la administración IV se calcula en 0.9-1.61/kg de peso corporal. La depuración total (sistemática es de 0.6-1.9 litros por hora por kilo).

CONTRAINDICACIONES

Embarazo, lactancia, severo daño renal (filtración glomerular menor de 20 ml/mn), insuficiencia hepática, descompensación cardiaca, arritmias.

REACCIONES SECUNDARIAS

Puede ocurrir bochornos, enrojecimiento cutáneo, mareo, cefalea, nauseas, malestar gastrointestinal, sensación de debilidad y edema periférico. Puede presentarse una disminución de la tensión arterial, taquicardia o bradicardia. Pueden ocurrir síntomas de sobreactivación del SNC como somnolencia, agitación motora, excitación, agresividad y diaforesis, en casos aislados puede ocurrir estado de ánimo depresivo, trombocitopenia e íleo. Solo en la infusión IV puede haber elevación de la transaminasas, elevación de la fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa, deterioro de la función renal, flebitis y extrasístoles.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

En paciente con hipertensión arterial tratados con antihipertensivos (calcio antagonistas y metildopa) puede potenciar el efecto de dichos medicamentos. Evitarse la administración concomitante con beta bloqueados por vía IV. Vigilar

estrechamente la función renal cuando se aplica IV debido a que se asocia con medicamentos potencialmente nefrotóxicos como aminoglucósidos, cefalosoprinas o furosemida.

2.2 Planteamiento del problema.

Cuando la angiografía cerebral se realizaba rutinariamente en los pacientes con traumatismo craneoencefálico, el espasmo arterial fue identificada del 5% al 10% de los casos de TCE severo^{14,30}. Desde que la angiografía fue generalmente realizada solamente como estudio diagnóstico inicial y no necesariamente repetida durante el curso hospitalario del paciente, puede esperarse que la incidencia actual de espasmo arterial cerebral tardío es significativamente mayor que la determinada en reportes previos. Sin embargo, una vez que la tomografía de cráneo se utiliza como uno de los estudios más importantes en el diagnóstico de los pacientes con TCE, la angiografía cerebral se realiza con menos frecuencia, por tal motivo el vasoespasmo cerebral, como una complicación del trauma, ha sido rezagado⁷.

Sin embargo, el desarrollo del ultrasonido doppler transcraneal (TCD) desde 1982³¹, se ha hecho posible el diagnóstico del vasoespasmo cerebral de manera no invasiva. Esta prueba es ideal para el monitoreo intermitente en pacientes con TCE severo debido a que el aparato es portátil, fácilmente reproducible y no posee riesgos. Varios estudios ha demostrado el valor del

monitoreo del TCD para definir el inicio, curso y severidad del vaso espasmo seguido de hemorragia subaracnoidea aneurismática³²⁻³⁴.

Se ha demostrado que el vasoespasmo cerebral es una complicación frecuente del TCE cerrado, con un riesgo incrementado en presencia de hematoma epidural, hematoma subdural agudo o hemorragia intracerebral en la TC inicial⁵ y que la severidad del vaso espasmo en algunos casos es comparable al vasoespasmo por ruptura de aneurismas. En función de esto, se ha visto que los pacientes con vasoespasmo catalogado como severo, tienen peor pronóstico y resultados clínicos que los pacientes los cuales no se demostró vasoespasmo.

Es favorable cuestionarse si el tratamiento vigoroso del vasoespasmo postraumático ya sea por el uso del triple H, vasodilatadores intravenosos o la utilización de angioplastía pueden mejorar el resultado funcional de pacientes con TCE severo. Sin embargo, el deterioro clínico de estos pacientes con trauma craneal severo puede ser enmascarado por las pobres condiciones clínicas de los pacientes⁵.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Se estima que aproximadamente el 70% de los accidentes en el área metropolitana de Monterrey son atendidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio Gonzalez”; por lo anterior, el hospital se considera un centro hospitalario de excelencia en trauma y particularmente en traumatismo craneoencefálico.

Es de suma importancia detectar aquellos pacientes con traumatismo craneoencefálicos moderado o severo y con vasoespasmo postraumático demostrados por doppler transcraneal, para proporcionarles el posible beneficio de la aplicación de la nimodipina intraarterial selectivo directamente en la arteria carótida interna o vertebral con la intención de disminuir las velocidades de flujo arterial y por consiguiente mejorar los resultados clínicos de morbi-mortalidad secundarios a isquemia cerebral en los pacientes con vasoespasmo postraumático.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS

La aplicación selectiva directamente en la arteria carótida interna o vertebral de la Nimodipina intrarterial, ocasiona mayor disminución de las velocidades de flujo en las arterias cerebrales detectada por doppler transcraneal que el tratamiento intravenoso en el manejo del vasoespasma post traumático.

3.2 HIPOTESIS NULA

La aplicación selectiva directamente en la arteria carótida interna o vertebral de la Nimodipina intrarterial, no causa disminución de las velocidades de flujo en las arterias cerebrales detectada por doppler transcraneal en comparación con el tratamiento intravenoso en el manejo del vasoespasma post traumático

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivos generales

Demostrar que la aplicación de la nimodipina intrarterial selectivo es mejor que la intravenosa para el manejo del vasoespasma postraumático en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o severo.

4.2 Objetivos específicos

Determinar el porcentaje de vasoespasma postraumático en pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o severo.

Demostrar por Doppler Transcraneal que la aplicación selectiva de la Nimodipina intrarterial es mejor que la intravenosa para disminuir las velocidades de flujo en las arterias cerebrales con vasoespasma.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

El presente proyecto de investigación corresponde a un estudio clínico experimental, aleatorio y prospectivo.

5.2 Población de estudio

5.2.1 Universo

El mínimo de pacientes que entrarán en el estudio es de 20 para cada grupo.

5.2.2 Características de la población del estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con TCE moderado o severo con velocidades media por arriba de 120cm/seg en el Doppler Transcraneal entre 6 y 85 años.

2. Pacientes con traumatismo craneoencefálico moderado o severo y a quienes se le realizó procedimiento neuroquirúrgico con velocidades media por arriba de 120cm/seg en el Doppler Transcraneal entre 6 y 85 años.
3. Autorización por escrito ya sea del familiar y/o el paciente para entrar al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Rechazo por escrito o verbal de los familiares y/o el paciente para aceptar entrar en el protocolo de estudio.
- 2.- Alergia al medio de contraste.
- 3.- Discrasias sanguíneas
- 4.- Embarazo
- 5.- Plaquetas menores de 100,000
- 6.- Hematocrito menor a 25%
- 7.- Incapacidad para la aplicación de Heparina durante el procedimiento
- 8.- Pacientes con creatinina igual o mayor de 2

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.- Paciente que sea candidato para angiografía cerebral y que por sus condiciones clínicas no sea posible trasladarse a la sala de hemodinamia.
- 2.- Incapacidad de seguimiento del paciente
- 3.- Traslado a otro hospital.
- 4.- Expediente clínico incompleto

DEFINICIONES

- Vasoespasmo a la ocurrencia tardía de estrechamiento de arterias de gran capacidad en la base del cerebro después de hemorragia subaracnoidea, frecuentemente asociado con disminución en la perfusión en el territorio distal al vaso afectado ⁵⁰.
- Vasoespasmo por TCD se define cuando las velocidades media son >120 cm/seg e índice de Lindergaard >3 ⁵¹.
- Vasoespasmo angiográfico se define cualquier estrechamiento moderado a severo ($>30\%$) del lumen del vaso cerebral ⁵².

5.3 PROCEDIMIENTO

El estudio se realizará en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León, México. Todo paciente con traumatismo craneoencefálico con escala de coma de Glasgow entre 4 y 13, será valorado por el servicio de neurocirugía, se le realizará TC de cerebro de ingreso a todos los pacientes y un ultrasonido doppler transcraneal a su ingreso, al quinto y décimo día.

Aquellos pacientes en el que la velocidad media de flujo arterial sea mayor de 120 cm/seg y con un índice de Lindergaard mayor 3, será catalogado como vasoespasmo y cuando sea la velocidad media mayor de 200 cm/seg será vaso espasmo severo.

A estos pacientes con vasoespasmo, se van a separar en dos grupos en forma aleatoria utilizando tarjetas:

- Uno de ellos se le aplicará Nimodipina intravenoso a dosis de 0.03 mg/kg/hr por 5 días. Si la presión arterial media es mayor de 70 mmHg.
- El otro grupo se les realizará angiografía cerebral y se procederá con la aplicación de Nimodipina intraarterial selectivo (a nivel carotídeo o vertebrobasilar), a dosis total de 1000 microgramos en un tiempo no mayor a 5 minutos. Si la presión arterial media es mayor de 70 mmHg y si no existe disminución en la presión sistólica >40 mmHg y/o diastólica de >20 mmHg.

Este procedimiento se repetirá al 3 y 7mo día, si persiste el vasoespasma demostrado por doppler transcraneal, tanto en el grupo de administración intraarterial como intravenosa.

Se registrará la Escala de coma de Glasgow cada 24 horas y se dará seguimiento a través de la consulta externa de Neurocirugía hasta un mes de su egreso.

RECURSOS MATERIALES CON LOS QUE SE CUENTA

Se cuenta con las instalaciones del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

- Sala de emergencias Medicoquirúrgicas.
- Tomografía Axial Computada
- Resonancia Magnética
- Equipo Doppler transcraneal
- Sala de Angiografía por Sustracción Digital
- Unidad de Terapia Intensiva
- Salas de Internamiento.

Los insumos necesarios para la realización de Tomografía y procedimientos endovasculares serán costeados en la mayoría de las ocasiones por el paciente o sus familiares.

RECURSOS REQUERIDOS

- Medicamentos: Nimodipina Solución.
- Material diagnóstico para angiografía cerebral
- Material terapeutico para administración supraselectiva de Nimodipina

5.4 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizarán análisis de varianzas, Chi cuadrada, T Student y razón momios.

CAPITULO VI

RESULTADOS

De un total de 627 pacientes en un período de 4 años con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico moderado a severo, se incluyeron 101 pacientes para este estudio, 70 del sexo masculino y 31 sexo femenino, el promedio de edad fue de 23 años (4-60)

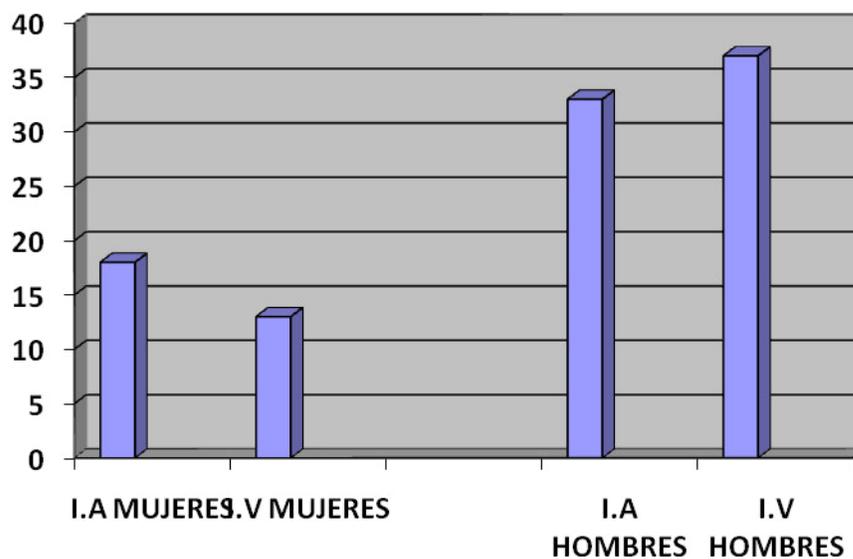
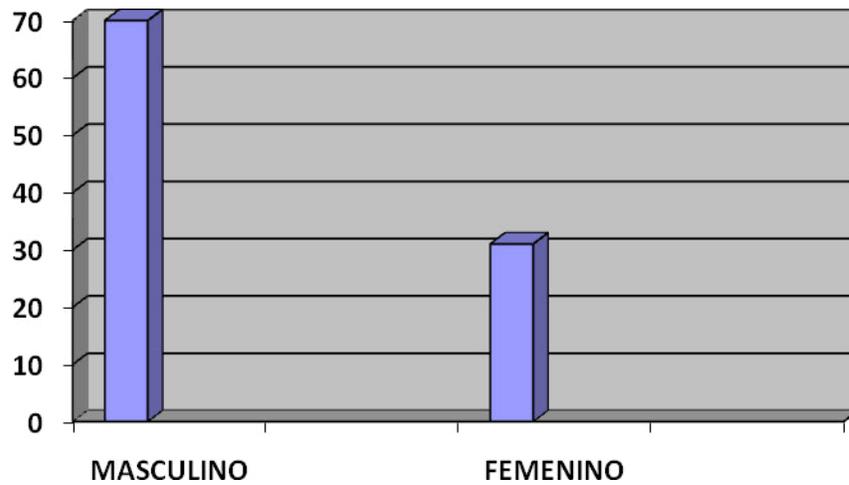
Se midieron las velocidades por DTC al momento de su ingreso El grupo I.A presento una velocidad media de 178.7 y el grupo I.V 178 (Tabla 1), se realizo una medición al quinto día donde se observo una disminución importante en ambos grupos sin embargo el grupo I.V quedo dentro de los parámetros considerados como vasoespasmo (140.9) en comparación con el grupo I.A (111.2) (Tabla 2)

Hubo una respuesta angiografía inmediata que fué documentada en nuestro archivo radiológico.(Fig 1-5)

Respecto a la respuesta clínica, se valoró con la Escala del Coma de Glasgow al ingreso, egreso y al quinto día, además de la Escala de Rankin y La Escala de Resultados de Glasgow, obteniendo una mejoría mas marcada en el grupo I.A (Tablas 3,4,5,6) en donde se observó una reducción a más del 30 % al ingreso y al quinto día.

Como datos adicionales cabe mencionar que el grupo pediátrico hubo mejor respuesta con menos dosificación de Nimodipina intrarterrial en comparación con los pacientes de edad adulta, que se reflejó también en disminución de las velocidades y mejor respuesta clínica.

No hubo ninguna muerte relacionada al procedimiento.

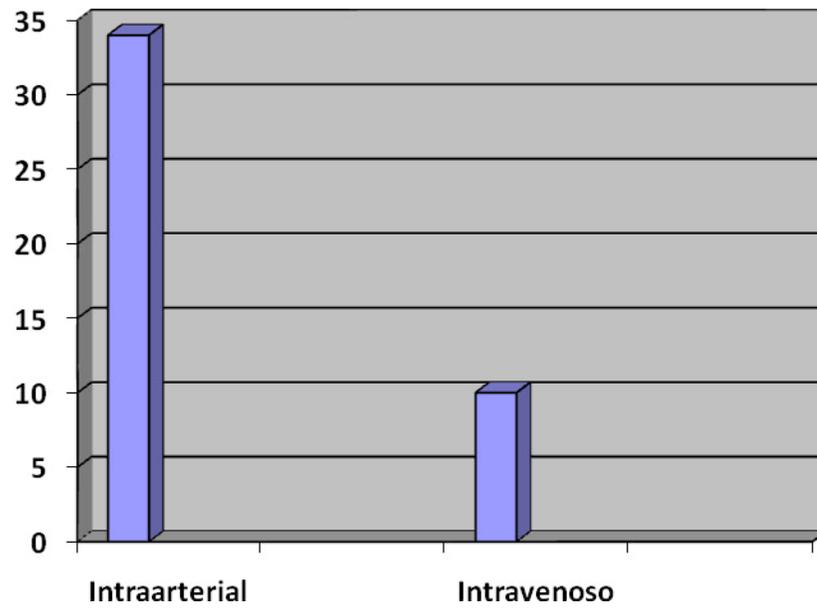


Velocidades	IA	IV
120-160 cm/seg	15	10
161-200 cm/seg	26	33
201-mas cm/seg	10	7
vel media	178.7cm/seg	179 cm/seg

Tabla 1. Velocidades de flujo arterial por DTC al ingreso grupo intraarterial versus grupo intravenoso

Velocidades cms/seg	IA	IV
60-80 cms/seg	8 ptes	0 ptes
81-100	9	7
101-120	14	12
121-160	18	23
161-200	3	8
Vel media	111.2cm/seg	140.9cm/seg

Tabla 2. Velocidades arteriales media al quinto día en ambos grupos



Escala de de de Coma Glasgow	IA	IV
	5	0
6	5	2
7	5	8
8	13	11
9	9	12
10	19	15

Tabla 3. ECG de ingreso en ambos grupos

Escala de Coma de Glasgow	IA	IV
7	3	4
8	3	6
9	7	5
10	18	15
11	3	7
12	4	2
13	2	7
14	5	4
5	6	0

Tabla 4. ECG de egreso en ambos grupos

ERG	IA	IV
1	2	4
2	10	17
3	19	20
4	11	7
5	9	2

Tablas 5. Escala de resultados de Glasgow al mes en ambos grupos.

ERM	IA	IV
0	8	1
1	1	1
2	12	7
3	11	7
4	10	15
5	7	15
DEF	2	4

Tabla 6 .Escala Modificada de Rankin al mes en ambos grupos.

Aunque no fue el objetivo del estudio se observó que la dosis de respuesta mayor en el manejo IA es de 800 Microgramos para el grupo de mayores de 15 años y de menos de 400 Microgramos para los menores de esa edad.

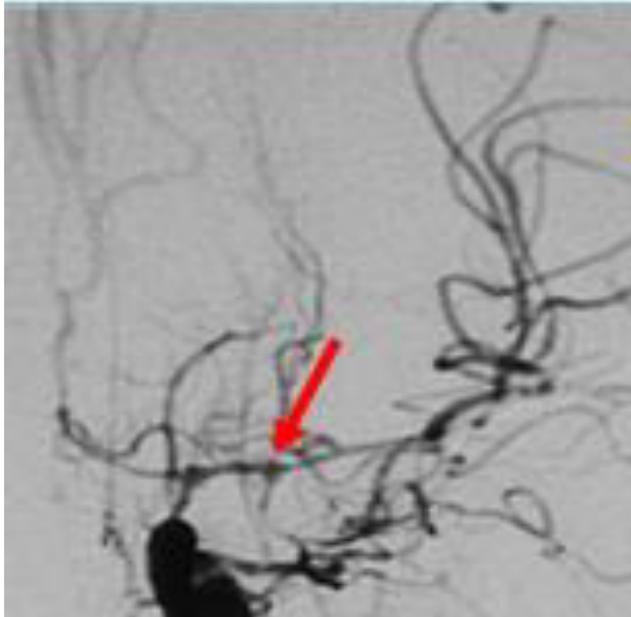


Fig 1. Proyeccion anteroposterior donde se demuestra estenosis de ACM izquierda.

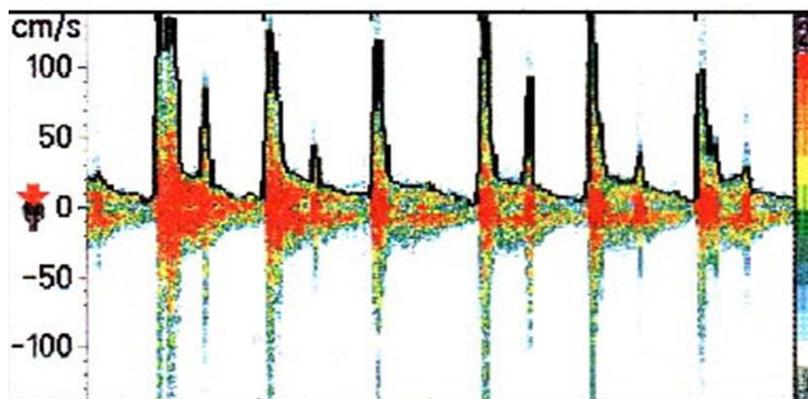


Fig 2. TCD donde se demuestra velocidades aumentadas de ACM izquierda mismo paciente

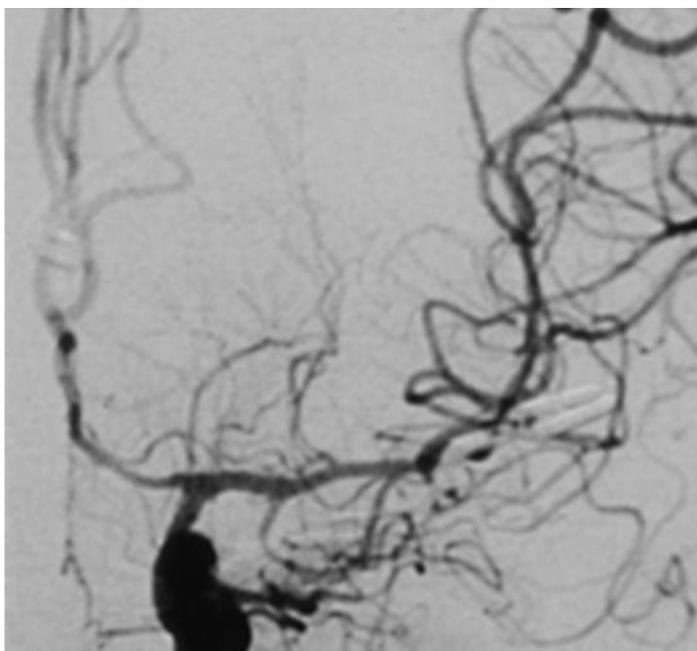


Fig 3. Proyección A.P donde se demuestra aumento de calibre de ACM izquierda post -nimodipina intrararterial.

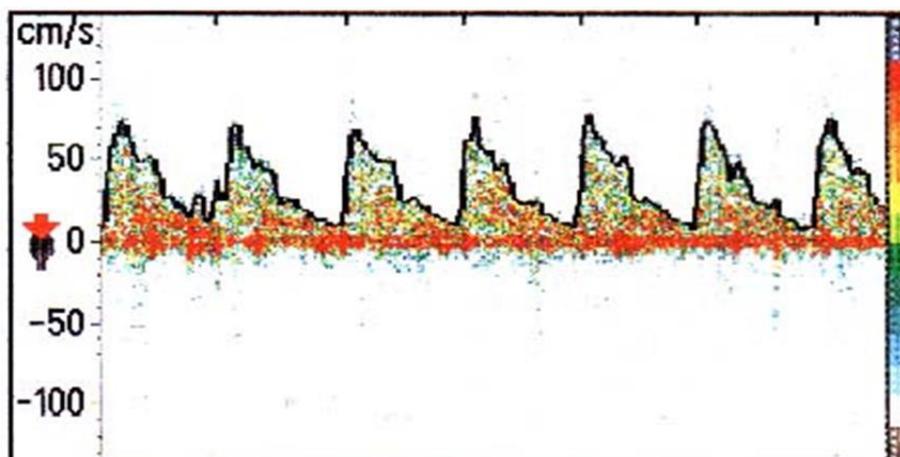


Fig 4. TCD donde se demuestra la disminución de las velocidades post-nimodipina intrararterial

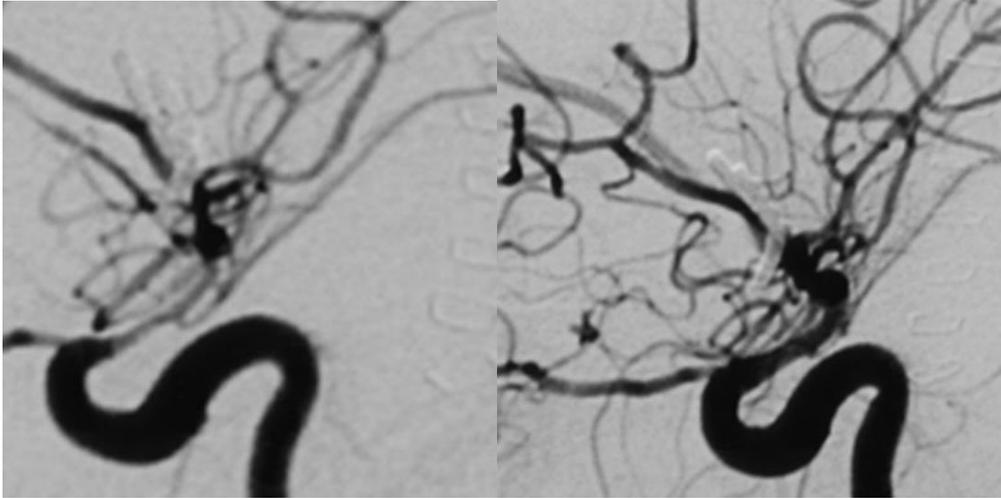


Fig 5. Proyección lateral oblicua del mismo paciente con vasoespamo de ACM izquierda (izquierda) y post nimodipina (derecha)

6.1 DISCUSIÓN

El traumatismo craneoencefálico es la primer causa de mortalidad en pacientes jóvenes mucho tiene que ver el sin numero de complicaciones que presentan este tipo de pacientes lo que hace más sombrío el pronóstico .Uno de estos es el vasoespasma arterial .Desde que en 1932 Lorn lo describió en pacientes con traumatismo craneoencefálico, ha existido una serie de estudios implicados en cuál es la mejor opción de tratamiento así como la identificación temprana del mismo.

Dos herramientas importantes que vinieron a darle un vuelco positivo a esto son la angiografía cerebral y el ultrasonido tanscraneal.

Desde los estudios angiograficos de Suwanwela 1972 ¹⁹ donde se decto aproximadamente un 18.6 % en 350 pacientes con traumatismo craneoencefalico esta era la única técnica utilizada para la detección del mismo no hasta en 1982 cuando Aslid introdujo el ultrasonido doppler transcraneal como una herramienta diagnóstico para la detección de vaspesoasmo⁵³ su identificación se incremento de 26.8 % hasta un 68 %^{54,55,56,57} .

Con estos dos métodos posteriormente se identificaron los cambios morfológicos que sufren las arterias intracraneales, además de conocer la etiología, en este puntos existen aun diversas teorías desde la contusión de arteria carótida interna y seno cavernoso descrita por Arseni en 1971 ⁵⁸ hasta

los estudios moleculares identificando los factores humorales y celulares ya descritos.

Además se ha correlacionado el vasoespasmo y su significancia clínica ha sido demostrada Macpherson y Graham encontraron vasoespasmo en pacientes que fallecieron por trauma craneoencefálico en un 41 %, además de su relación con cambios isquémicos en este tipo de pacientes^{60, 61}.

He aquí donde se han enfocado algunos de los tratamientos reconocidos en la actualidad como lo son los bloqueadores de canales de calcio siendo dos medicamentos los más utilizados para la prevención y tratamiento del vasoespasmos la Nimodipina.y Nicardipina

Kroston en 1985 encontró resultados favorables con la administración de Nimodipina en pacientes con traumatismo craneoencefalico.

Otro de los medicamentos ampliamente utilizado es la Papaverina que es un Alcaloide que produce relajación del musculo liso, este ha sido administrado en forma eficiente en paciente con HSA secundaria a aneurisma roto y administrado en forma intrarterial.

La nimodipina administrada en forma intraarterial ha sido aplicada y estudiada en pocas series, sin embargo en todas coinciden con resultados favorables, y con pocas complicaciones siendo la hipotensión la más frecuente además cada vez el uso de la Nicardipina es más estudiado como alternativa médica.

En este estudio se demostró que la administración de Nimodipina intraarterial conlleva a una disminución importante en el grado de vasoespasmo arterial

secundario a traumatismo craneoencefálico moderado a severo y esto invariablemente mejor pronóstico del paciente, sin embargo son pocos estudios a nivel mundial que refuerzan esta tendencia de la terapia endovascular neurológica, es también evidente que a pesar de ser un procedimiento invasivo el riesgo de complicaciones es menor al 1 %,esto se refleja que el paciente se beneficia con este procedimiento y que además estudios recientes apoyan el uso de la angioplastia con balón

Es de suma importancia mencionar que fue clara la respuesta en la edad pediátrica es posible que la neuroplasticidad así como factores propios de la fisiología vascular en esta edad contribuya a los mejores resultados en este grupo, como no fue parte del objetivo de este estudio, sería conveniente en un futuro analizar este hallazgo estadístico.

6.2 CONCLUSIONES

La administración intrarterial supraselectiva en pacientes con vaso spasma arterial secundario a traumatismo craneoencefálico, es un procedimiento seguro, sin embargo falta más soporte con estudios multidisciplinarios para la inclusión en un futuro en las guías de manejo en el traumatismo craneoencefálico, Es conveniente también establecer seguimientos a mas largo plazo para poder establecer si la tendencia en la disminución de las velocidades conseguida con el manejo IA se sigue viendo reflejada en el resultado clínico.

CAPITULO VII

ANEXOS

7.1

ESCALA DEL COMA DE GLASGOW

Tabla 1. Escala de Glasgow

Apertura ocular		Respuesta motora		Respuesta verbal	
Espontánea	4	Espontánea, normal	6	Orientada	5
A la voz	3	Localiza al tacto	5	Confusa	4
Al dolor	2	Localiza al dolor	4	Palabras inapropiadas	3
Ninguna	1	Decorticación	3	Sonidos incomprensibles	2
		Descerebración	2	Ninguna	1
		Ninguna	1		

7.2

ESCALA MODIFICADA DE RANKIN

Grado	Descripción
0	Sin síntomas
1	No hay discapacidad significativa pese a los síntomas (es capaz de llevar a cabo las actividades que realizaba anteriormente)
2	Ligera discapacidad (incapaz de llevar a cabo todas las tareas que realizaba previamente, pero puede llevar sus asuntos sin asistencia)
3	Discapacidad moderada (requiere alguna ayuda, pero puede caminar sin asistencia)
4	Discapacidad moderadamente severa (incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atender sus necesidades corporales sin ayuda)
5	Discapacidad severa (incapaz de levantarse de la cama, incontinente y requiriendo constante atención y asistencia sanitaria)
6	Muerte

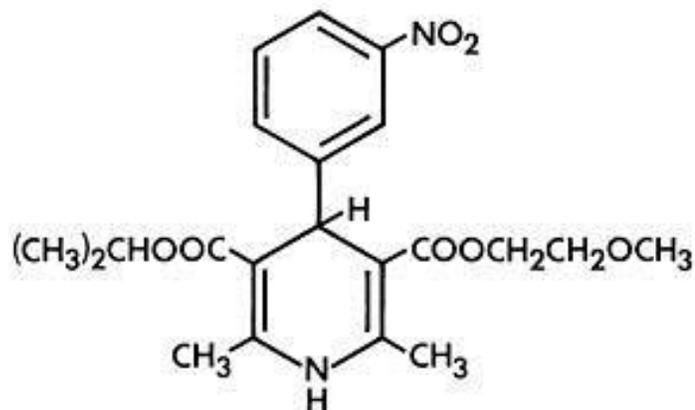
7.3

ESCALA DE RESULTADOS DE GLASGOW

Valor	Descripción
1	Muerte
2	Estado vegetativo persistente
3	Discapacidad grave (consciente pero dependiente). El sujeto depende de otros para la vida cotidiana debido a déficit físicos, mentales o ambos
4	Discapacidad moderada (discapacitado pero independiente). Independiente para las actividades de la vida diaria, aun cuando quede discapacitado como consecuencia de déficit como hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios de personalidad
5	Buena recuperación. Se reincorpora a sus actividades normales, aun cuando puedan quedar déficit neurológicos o psicológicos menores

7.4

FORMULA QUIMICA DE NIMODIPINA



7.3 HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NIMODIPINA Y VASOESPASMO POSTRAUMÁTICO

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ REGISTRO: _____

DIAS DE HOSPITALIZACION

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

GCS

ECT

Hallazgos en el TC ingreso _____

TC Control _____

Hallazgos en la Angiografía cerebral _____

Dosis de Nimodipina intraarterial utilizado _____

EFFECTOS SECUNDARIOS _____

SITIO DE PUNCION FEMORAL _____

PULSOS PEDIOS _____

EVOLUCION _____

RESULTADO AL MOMENTO DEL ALTA _____

ELABORO _____

FECHA _____

7.4 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMA DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

FECHA: _____ de _____ de 200 ____.

A QUIEN CORRESPONDA:

Declaro libre y voluntariamente que mi nombre o el de mi familiar es:

Y acepto participar en el proyecto de investigación titulado que se realizará en el Hospital Universitario “José Eleuterio González”

UTILIDAD DE LA NIMODIPINA INTRAARTERIAL SELECTIVA COMO TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DEL VASOESPASMO CEREBRAL POSTRAUMÁTICO COMPARADO CON EL MANEJO INTRAVENOSO.” cuyo objetivo es mejorar el déficit neurológico que me aqueja. Entiendo que seré sometido a una angiografía cerebral mediante la realización de una punción femoral, del uso de medio de contraste y de la aplicación de Nimodipina intraarterial o la realización de procedimientos endovasculares, los cuales incluyen los siguientes riesgos: sangrado del sitio de punción femoral, alergia al medio de contaste, sangrado intracerebral, embolia cerebral, entre otras.

Se me ha informado explícitamente que soy libre de retirarme del estudio en el momento que así lo decida, y estoy consciente de que puedo solicitar mayor información acerca del presente estudio si así lo deseo. Además de mi persona, firma como testigo:

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE

FIRMA

DATOS DEL TESTIGO

NOMBRE

FIRMA

CAPITULO VII

BIBLIOGRAFIA

1. Mathias O, Boscardin J, Walter Do: Posttraumatic vasospasm: the epidemiology, severity and time course, of an underestimated phenomenon. A prospective study in 299 patients. *J of Neurosurg* 103:812-824, 2005.
2. Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, Afick CZ, Lee JH, Shalmon E, Hovda DA, Becker DP. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasospasm. *J Neurosurg* 87:9-19, 1997.
3. Condette-Auliac S, Bracard S, Anxionnat R, et al.: Vasospasm after SAH:interest in diffusion-weighted MR imaging. *Stroke* 32:1818–1824, 2001.
4. King WA, Martin NA: Critical care of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin North Am* 5:767–787, 1994.
5. Zubkov AY, Lewis AI, Raila FA, Zhang J, Parent AD. Risk factors for the development of post-traumatic cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 53:126-130, 2000.
6. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC: Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vaso-spasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 39:1514–1518, 1989.

7. Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas K, Becker D. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. *J Neurosurg* 77:575-583, 1992.
8. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Roman J: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neuro-intensive care. *Neurosurgery* 48:249–262, 2001.
9. Columnella F, Delzanno GB, Gaist G, Piazza G. Angiography in traumatic cerebral lacerations with special regard to some less common aspects. *Acta Radiol Diagn* 1:239-247, 1963.
10. Echlin FA. Cerebral vasospasm due to local trauma. *Cerebral Arterial Spasm: Proceedings of 2nd International Workshop, Amsterdam, The Netherlands*. Baltimore, Williams and Wilkins 251-255, 1980.
11. Arseni C, Maretsis M, Horvarth L. Post-traumatic intracranial arterial spasm: report of three cases. *Acta Neurochir (Wien)* 24:25-35, 1971.
12. Backmund H, Schmidt-Vanderheyden W. Some observations on the variable reactivity of cerebral arteries in response to cranial trauma. *Neuroradiology* 4:46-50, 1972.
13. Leeds NE, Reid ND, Rosen LM. Angiographic changes in cerebral contusions and intracerebral hematomas. *Acta Radiol Diagn* 5:320-327, 1966.
14. Wilkins RH, Odom GL. Intracranial arterial spasm associated with craniocerebral trauma. *J Neurosurg* 32:626-633, 1970.

15. Macpherson P, Graham DI: Correlation between angiographic findings and the ischaemia of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41:122-127, 1978.
16. Suwanwela C, Suwanwela N. Intracranial arterial narrowing and spasm in acute head injury. *J Neurosurg* 36:314-323, 1972.
17. Zurinsky YA, Dorsh NW: Elevated transcranial Doppler flow velocities after severe head injury: cerebral vasospasm or hyperemia?. *Journal of Neurosurgery* 85: 90-97, 1996.
18. Newell DW, Winn HR. Transcranial Doppler in cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin North Am* 1:319-328, 1990.
19. Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC. The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J Neurosurg* 67:361-368, 1987.
20. Muizelaar JP, Cerebral blood flow, cerebral blood volume, and cerebral metabolism after severe head injury, in Becker DP, Gudeman SK (eds): *Textbook of Head Injury*. Philadelphia: WB Saunders, 1989, pp 221-240.
21. Graham DI, Adams JH, Doyle D. Ischaemic brain damage in fatal non-missile head injury. *J Neurol Sci* 39:213-234, 1978.
22. Miller JD, Gudeman SK. Cerebral spasm after head injury, in Wilkins RH (ed). *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980, pp 476-479.
23. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ. Cerebral arterial spasm – a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Eng J Med* 308:619-624, 1983.

24. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF. Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemia, hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 18:365-372, 1987.
25. Eskridge JM, Newell DW, Pndleton GA. Transluminal angioplasty for the treatment of vasospasm. *Neurosurg Clin North Am* 1:387-399, 1990.
26. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11:337-343, 1982.
27. Muizelaar JP, Becker DP. Induces hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol* 25:317-325, 1986.
28. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71:654-660, 1989.
29. Petruk KC, West M, Mohr G. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patient. Results of multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 68:505-517, 1988.
30. Wilkins RH. Cerebral vasospasm in conditions other than subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin North Am* 1:329-334, 1990.
31. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57:769-774, 1982.

32. Harders AG, Gillsbach JM. Time course of blood velocity changes related to vasospasm in the circle of Willis measured by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 66:718-728, 1987.
33. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and TC-visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 64:594-600, 1986.
34. Sekhar LN, Wechler LR, Yonas H. Value of transcranial Doppler examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 22:813-821, 1988.
35. Lindergaard KF, Nornes H, Bakke SJ. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta Neurochir* 100:12-24, 1989.
36. Macdonald RL, Weir BK: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22:971-982, 1991.
37. Kawakami M, Kodama N, Toda N: Suppression of the cerebral vasospastic actions of oxyhemoglobin by ascorbic acid. *Neurosurgery* 28:33-40, 1991.
38. Vollmer DG, Hongo K, Ogawa H, Tsukahara T, Kassell NF: A study of the effectiveness of the iron-chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 28:27-32, 1991.
39. Pluta RM, Thompson G, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH: Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 84:648-654, 1996.

40. Chyatte D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM Jr: Preliminary report: Effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 21:157–160, 1987.
41. Peterson JW, Candia G, Spanos AJ, Zervas NT: The calmodulin antagonist trifluoperazine provides mild prophylactic protection against cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, but no therapeutic value. *Neurosurgery* 25:917–922, 1989.
42. Findlay JM, Weir BK, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 25:736–746, 1989.
43. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM: Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 44:1237–1248, 1999.
44. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, Henry ML, Stewart SR, Beskin RR, Sevilla EA, Torner JC: Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 39:1514–1518, 1989.
45. Meyer FB: Calcium antagonists and vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1:367–376, 1990.
46. Biondi A, Giuseppe KR, Puybasset L. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR* 25:1067-1076, 2004.

47. Clyde BL, Resnick DK, Yonas H, et al.: The relationship of blood velocity as measured by transcranial Doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 38:896–905, 1996.
48. Morgan MK, Jonker, Finfer S, et al.: Aggressive management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage based on a papaverine angioplasty protocol. *J Clin Neurosci* 7:305–308, 2000.
49. Nicholas W.C. Dorsch. Therapeutic approaches to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 8:128–133, 2002.
50. Nazli Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Current Opinion in Critical Care* 9:113–119, 2003.
51. Aaslid R, Huber P, Nornes H. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm. *Neuroradiology* 28:11–16, 1986.
52. Schuknecht B, Fandino J, Yuksel C, Yonekawa Y, Valavanis A. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: assessment of treatment effect by cerebral angiography and transcranial color Doppler sonography. *Neuroradiology* 41:453–462, 1999.
53. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57:769-774.
54. Compton JS, Teddy PJ. Cerebral arterial vasospasm following severe head injury: a transcranial Doppler study. *Br J Neurosurg.* 1987;1:435-439.

55. Grolimund P, Weber M, Seiler RW, Reulen HJ. Time course of cerebral vasospasm after severe head injury. *Lancet*. 1988;1:1173-1173.
56. Kordestani RK, Martin NA, McBride DQ. Cerebral hemodynamic disturbances following penetrating craniocerebral injury and their influence on outcome. *Neurosurg Clin N Am*. 1995;6:657-667.
57. Rozsa L, Gombi R, Szabo S, Sztermen M. Vasospasm after head injury studied by transcranial Doppler sonography. *Radiol Diagn*. 1989;30:151-157.
58. Arseni C, Maretsis M, Horvath L. Posttraumatic intracranial arterial spasm: report of three cases. *Acta Neurochir (Wien)*. 1971;24:25-35.
59. Kostron H, Rimpl E, Stampfl G, Russegger L, Grunert V. Treatment of cerebral vasospasm following severe head injury with the calcium influx blocker nimodipine. *Neurochirurgie*. 1985;28 Suppl 1:103-109.
60. Macpherson P, Graham DI. Arterial spasm and slowing of the cerebral circulation in the ischaemia of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36:1069-1072.
61. Macpherson P, Graham DI. Correlation between angiographic findings and the ischaemia of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978;41:122-127.
62. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail W: Treatment of cerebral vasospasm with intraarterial papaverine. *J Neurosurg*