

¹Departamento de Medicina Intensiva, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

³Departamento de Radiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Neurocirugía, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Cardiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de marzo de 2019, aceptado el 9 de octubre de 2019.

Correspondencia a:
Dr. Tomás Regueira
Estoril 450, Edificio verde,
3er piso. Las Condes. Santiago,
Chile.
tregueira@gmail.com

Terapia continua intra-arterial selectiva con nimodipino para el tratamiento del vasoespasm refractario en hemorragia subaracnoidea aneurismática.

Caso clínico

TOMÁS REGUEIRA^{1,2}, ANDRÉS RECCIUS¹, HÉCTOR DUCCI⁵, FABIÁN TORRES¹, LEONARDO SOTO^{1,2}, JORGE CORDOVEZ³, MARCELO GALVEZ³, LUIS CONTRERAS⁴, FRANCISCO MENA³

Continuous intra arterial nimodipine for vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage. Report of one case

We report a 39-year-old male with an aneurysmal subarachnoid hemorrhage without hydrocephalus, in whom a right choroidal aneurysm was early excluded by endovascular coil insertion. Intracranial pressure (PIC) and cerebral oxygenation (PtiO₂) sensors for neuromonitoring were installed due to a persistent comatose state. From the 3rd day, neuromonitoring became altered. CT angiography and cerebral angiography showed severe proximal and distal vasospasm (VE) of the middle (ACM) and anterior (ACA) right cerebral arteries. VE was treated with angioplasty and intravenous nimodipine. Forty eight hours later, despite hemodynamic maximization, neuromonitoring became altered again, mainly explained by a decrease in PtiO₂ below 15 mmHg. A severe VE in ACM and right ACA was confirmed by angiography. Given the presence of an early and recurrent VE, which was associated with a decrease in cerebral oxygenation, internal carotid micro-catheters for continuous nimodipine infusion were installed. This therapy maintained a normal neuromonitoring for 15 days. During this period, attempts were done to decrease or discontinue the infusion, but the patient presented parallel falls of cerebral oxygenation or decreased cerebral perfusion observed with perfusion CT, interpreted as persistent VE. Finally, the infusion was stopped at day 15 without significant complication. We conclude that intra-arterial nimodipine continuous infusion in refractory VE can be useful and safe in selected patients. Multimodal neuromonitoring is essential.

(Rev Med Chile 2019; 147: 1212-1218)

Key words: Nimodipine; Subarachnoid Hemorrhage; Vasospasm, Intracranial.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática es frecuentemente una condición devastadora, asociada a mortalidad por hipertensión endocraneana aguda y a secuelas

significativas por vasoespasm (VE) y daño isquémico tardío (DIT). Entre aquellos pacientes que sobreviven el sangrado inicial del aneurisma roto, el DIT es la principal causa de mortalidad y

pobre resultado neurológico. El manejo de estos pacientes es complejo, ya que hasta 70% desarrolla VE angiográfico, aunque sólo 20 a 30% desarrollará DIT¹.

Sin embargo, el VE de vasos proximales y distales sin duda forma parte de la patogenia del DIT. La disminución del flujo sanguíneo cerebral asociado al VE participa de la patogenia del daño cerebral permanente²⁻⁴. Entre las terapias endovasculares posibles para el manejo del VE están la angioplastia mecánica con balón de vasos proximales como las carótidas internas supraclinoideas, arterias cerebrales medias hasta segmento M1 y arteria basilar, y la infusión intra-arterial de vasodilatadores, angioplastia farmacológica, principalmente para el tratamiento de vasos más distales. El uso de vasodilatación mecánica y farmacológica constituyen una terapia estándar en el manejo del VE sintomático refractario a la terapia médica según las principales guías médicas⁵⁻⁶. La selección de cual terapia ocupar, o bien si es necesario combinarlas, depende del tipo de vasoespasmó encontrado⁵⁻⁷.

Caso

Hombre de 39 años, sano, encontrado comprometido de conciencia en su hogar, con movimientos ictales y pérdida de control de esfínteres. Ingres a servicio de urgencia en GCS 10, sin déficit motores evidentes, muy agitado, por lo que se seda e intuba.

Su estudio de ingreso destaca Tomografía Computada (TC) cerebro y una Angiotomografía Computada (AngioTC) que demuestra la presencia de un aneurisma coroideo anterior derecho roto asociado a HSA Fisher IV, Hunt Hess (HH) 3, World Federation Neurosurgical Scale (WFNS) 4, sin hidrocefalia (Figura 1). Una vez estabilizado hemodinámicamente se le efectuó al paciente una angiografía y tratamiento endovascular con coils, logrando exclusión completa del aneurisma.

En la Unidad de Tratamiento Intensivo se inician medidas de neuro-protección habituales, el electroencefalograma no muestra actividad epileptiforme, y se inicia ampicilina-sulbactam por sospecha de bronco-aspiración en contexto de broncorrea abundante.

Por persistencia de compromiso de conciencia se decide instalación de captor de presión intra-craneana (PIC) y de oxigenación cerebral (PtO₂) frontales derechos. Se instala además un drenaje espinal para prevención de VE y DIT⁹. Se intenta realizar un doppler transcraneano (DTC) basal sin éxito ya que el paciente no tiene una adecuada ventana de visualización.

Al 3^{er} día, el paciente evoluciona con hipertensión intra-craneana (HIC) progresiva y caídas frecuentes de PTiO₂, a pesar de aumentar la sedación y efectuar medidas de maximización hemodinámica adicionales adecuadas. Se realiza una AngioTC de cerebro que demuestra un VE severo de vasos proximales y distales del territorio de las arterias cerebrales medias (ACM) y las arterias cerebrales anteriores (ACA) derechas que

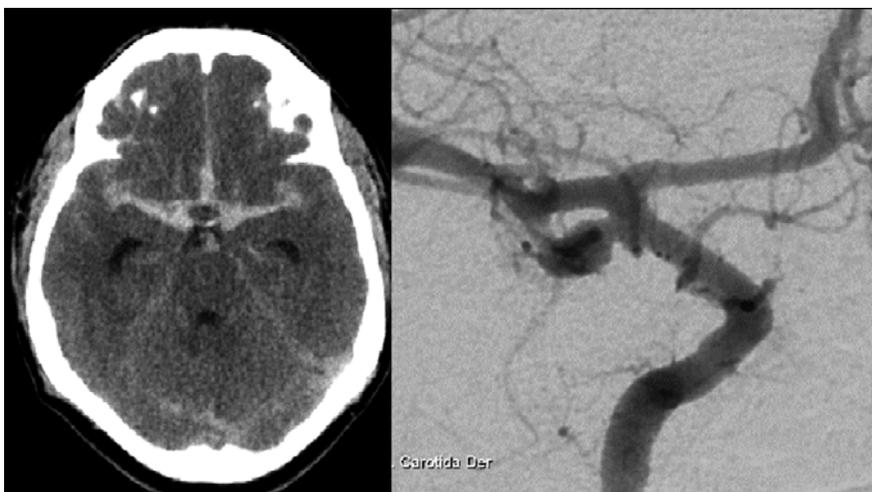


Figura 1. Tomografía computada de cerebro y angiotomografía computada que demuestran la presencia de aneurisma coroideo anterior derecho roto asociado a HSA Fisher IV, sin hidrocefalia.

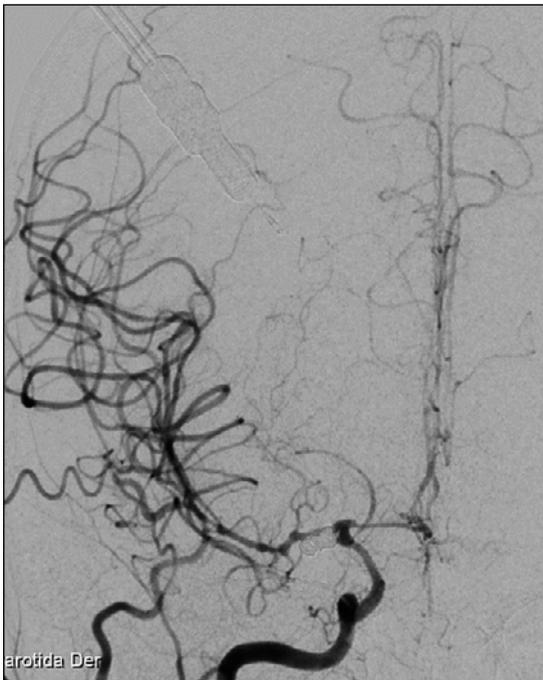


Figura 2. Angiografía cerebral digital que demuestra vasoespasmos severos de vasos proximales y distales del territorio de las arterias cerebrales medias y las arterias cerebrales anteriores derechas.

se confirma con una angiografía cerebral digital (Figura 2). Se realiza angioplastia mecánica de los vasos proximales y angioplastia farmacológica con infusión de nimodipino intra-arterial en todos los territorios obteniendo una satisfactoria recuperación de calibre de los vasos cerebrales. Para el mejor manejo de la HIC, aun cuando no existe una hidrocefalia significativa, se decide además instalar una derivación ventricular externa, la que se realiza sin incidentes.

El paciente evoluciona con oxigenación cerebral límite e HIC persistente, a pesar de mantener un buen nivel de sedación, y de escalar en medidas para asegurar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) adecuado, como la introducción de milrinona, norepinefrina para mantener una presión arterial media alta e hipotermia terapéutica para disminuir el consumo de oxígeno cerebral, en un intento por controlar los valores de PIC.

Al 4to día, el paciente vuelve a presentar episodios de caída significativa en su P_{tiO_2} , pasando de valores de 25-27 mmHg a valores de 13-15 mmHg, por lo que se decide realizar una segun-



Figura 3. Angiografía cerebral digital que muestra la presencia de micro-catéteres en ambas carótidas internas a nivel de segmentos cervicales distales vía acceso femoral para infusión continua de nimodipino.

da angiografía cerebral diagnóstica y terapéutica que vuelve a documentar un severo VE distal de territorios de ACM y ACA derecha. Se realiza una nueva infusión intra-arterial de nimodipino que revierte de forma significativa el VE. Dada la presencia de un VE severo, y precozmente recurrente, asociado a una disminución de oxigenación cerebral, se decide instalar micro-catéteres en ambas carótidas internas a nivel de segmentos cervicales distales vía acceso femoral para infusión continua de nimodipino, iniciando una dosis de 1 mg/h Nimodipino por cada catéter (dosis total Nimodipino 2 mg/h) (Figura 3). En paralelo a la infusión de nimodipino, se inició heparina por infusión continua, sin bolo, para mantener un TTPK 40-50". La infusión de nimodipino se mantuvo en concomitancia a la medición de PIC y P_{tiO_2} , y a la realización intermitente de AngioTC y TC perfusión cerebral.

Durante el período de tratamiento se intentó disminuir la dosis de nimodipino intra-arterial continuo en varias oportunidades sin éxito. Con cada intento se observaban caídas paralelas de

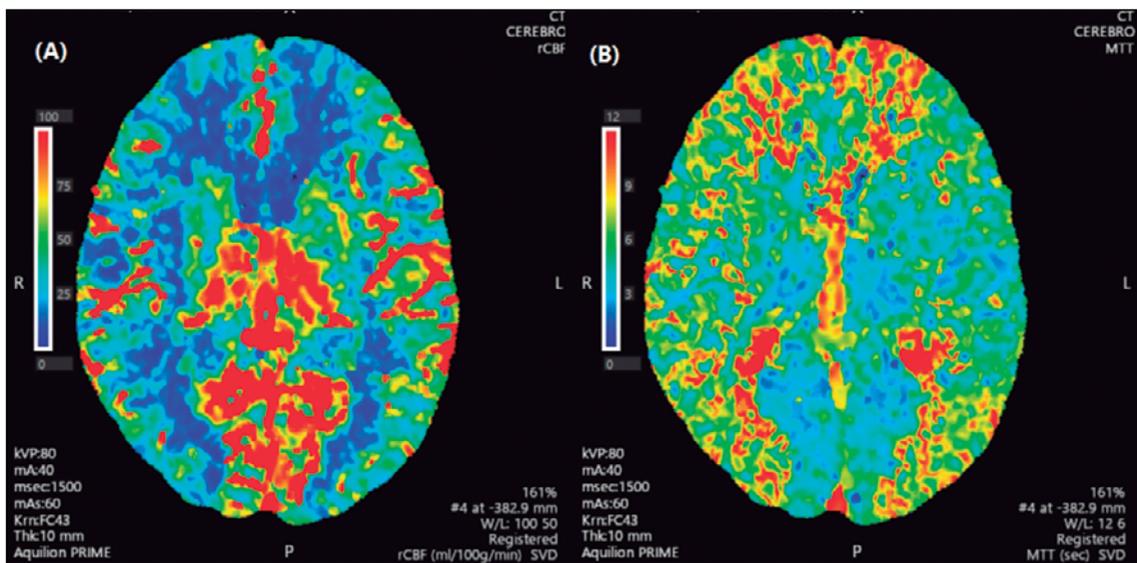


Figura 4. Angiotomografía computada con técnica de perfusión, compatible con vasoespasm, ya que muestra disminución de la perfusión cerebral observada por tiempos de tránsito medios aumentados y volumen sanguíneo cerebral disminuidos.

la oxigenación cerebral y/o disminución de la perfusión cerebral observada con TC perfusión con tiempos de tránsito medios aumentados y volumen sanguíneo cerebral (VSC) disminuidos, interpretándose como persistencia de VE significativo, y requiriendo reajustar la dosis de nimodipino intra-arterial (Figura 4). Se descartó además en forma frecuente la presencia de estatus no convulsivo con EEG seriados.

La hipotermia se logró retirar el día 12 por estabilidad de la PIC, aunque aún con valores normales-altos. El día 14 de evolución se realiza nuevo TC de cerebro que muestra infartos parietales derechos pequeños. El día 17 de evolución nuevo AngioTC cerebral y TC perfusión muestra persistencia del déficit de perfusión compatible con persistencia de VE de territorios anteriores y ahora además un VE significativo de la arteria basilar, por lo que se decide mantener la terapia de infusión continua de nimodipino intra-arterial en ambos territorios carotídeos, y se decide realizar angioplastia cerebral mecánica y farmacológica del territorio posterior logrando una satisfactoria recuperación de calibre vascular del territorio de la circulación posterior.

Finalmente, a partir del día 19 de evolución total, luego de 15 días de infusión continua, se constata estabilidad de oxigenación cerebral, es

decir valores de P_{tiO_2} superiores a 25 mmHg en forma persistente, al disminuir dosis de nimodipino y TC perfusión muestra mejoría de los tiempos de circulación y mejor relación entre flujo y volumen sanguíneo cerebral.

El día 20 de evolución se retiran catéteres, destacando que el cultivo de punta del introductor arterial fue positivo para enterococo faecium por lo que se inicia vancomicina por 7 días. El día 24 el paciente está sin sedación, despierto y obedece órdenes simples, moviliza 4 extremidades. El día 25 el paciente se extuba sin incidentes.

La HIC se mantuvo alta en forma persistente hasta el día 25, por lo que finalmente se decidió instalar derivación ventrículo peritoneal (DVP) definitiva. El líquido cefalorraquídeo se mantuvo estéril en todo momento.

Al alta, el paciente está deambulando, con un valor en la escala rakin (modified Rankin scale (mRS)) de 3. A los 90 días el mRS es 1, lo que indica que el paciente está sin discapacidad significativa, capaz de llevar a cabo todas sus tareas y actividades normales.

Discusión

Este caso se trata de un paciente de extrema gravedad, con una HSA extensa, HIC persistente

y VE severo, precoz y refractario, de muy mal pronóstico. Es interesante destacar en este caso dos elementos que nos parecen importantes en el desenlace favorable del paciente. El primero es el rol del nimodipino intra-arterial en infusión continua para el tratamiento del VE severo refractario, y el segundo es el rol de la monitorización continua con oxigenación cerebral como marcador de VE en la HSA y el monitoreo con neuroimágenes que incluyen AngioTC y TC Perfusión.

El uso de nimodipino intra-arterial selectivo intra-carotideo bilateral en infusión continua para el tratamiento del VE refractario fue realizado en forma segura, efectiva y sin complicaciones mayores, salvo la infección final del catéter introductor arterial femoral que requirió tratamiento antibiótico, pero que no tuvo repercusión sistémica. Además, el paciente no tuvo ninguna complicación hemorrágica ni trombótica considerando que mantuvo adecuados niveles de anticoagulación durante todo el período de uso de microcatéteres carotideos intra-arteriales.

El nimodipino es una dihidropiridina que actúa como bloqueador de los canales de calcio, impidiendo que el calcio ingrese a las células musculares lisas durante la despolarización. Las dosis habitualmente usadas para uso intra-arterial continuo no superan los 2 mg/h. Su efecto resulta finalmente en una inhibición de la vasoconstricción, sin embargo, el mecanismo exacto a través del cual el nimodipino reduce la incidencia y severidad de los eventos isquémicos en pacientes con HSA aneurismática es desconocido.

El uso de nimodipino intra-arterial continuo está descrito en la literatura en forma de casos o en forma de series de casos. No existen a la fecha estudios randomizados de su utilidad. Mayer y cols. presentaron los primeros dos casos usando nimodipino continuo por 3 y 12 días, con resultados positivos y monitoreo con DTC^{8,10}. Posteriormente, el trabajo de Wolf y cols. consistió en una serie de 9 pacientes con HSA aneurismática tratadas con nimodipino intra-carotideo continuo. De esta serie 3 pacientes fallecieron por VE refractario y uno por sepsis. En esta serie de casos destaca la importancia del neuro-monitoreo para ajustar la infusión del vasodilatador. Recientemente, Pala y cols, describieron el procedimiento de infusión continua en 5 pacientes despiertos y sin sedación, con buenos resultados clínicos en

todos los pacientes y sin complicaciones¹². Otra serie de casos es la Hockel y cols. con 10 pacientes. En esta serie, el tiempo de uso varió entre 9 y 15 días. En estos periodos, las PIC se mantuvieron estables y existió una mejoría en oxigenación tisular cerebral. Todos los pacientes tuvieron un resultado favorable a 3 meses. Finalmente, la serie de Bele y cols, con 21 pacientes, comparados contra controles históricos, mostró que la incidencia de infartos cerebrales disminuyó de 72% a 42%, con un mejor resultado clínico a largo plazo¹³. Todos estos estudios destacan la importancia del neuro-monitoreo multimodal para ajustar las terapias en forma oportuna.

Finalmente, el estudio de Kieninger y cols, revisó en forma retrospectiva 28 pacientes tratados con nimodipino intra-arterial continuo y analizó sus complicaciones¹⁴. La duración promedio de infusión en este grupo fue de 10 ± 4 días. El 60% tuvo un buen nivel funcional a 6 meses. En agudo, destacó la mayor necesidad de norepinefrina luego del inicio de la infusión y durante su mantención, 82% se infectó de algún foco y requirió antibióticos, 78% tuvo constipación y no existieron complicaciones respiratorias ni renales significativas asociadas a la infusión. Destacó que el valor de PIC se elevó en forma significativa durante la infusión de nimodipino.

Al contrastar este caso con los datos presentados, se destaca el uso en nuestro caso de los micro-catéteres por 16 días, un poco sobre la media de los reportes analizados. Llama la atención también el hecho de que la PIC se mantuviera alta durante el tiempo de infusión, pudiendo asociar este fenómeno con el uso nimodipino supra selectivo. Sin embargo, una vez detenida la infusión, esperamos 5 días para esperar el descenso de la PIC que no sucedió, siendo necesario instalar una DVP. Por lo anterior, en este caso no es clara la asociación entre la infusión y el alza de la PIC.

Respecto del neuro-monitoreo utilizado, en nuestro caso no fue posible seguir al paciente con DTC por la presencia de una mala ventana sonográfica, por lo que se utilizó monitoreo de la oxigenación tisular cerebral y AngioTC / TC perfusión en forma seriada. Observamos una alta sensibilidad entre los valores de la presión tisular de oxígeno cerebral y la presencia de VE, lo que se documenta en el 3er y 4to día de evolución cuando las caídas de este monitoreo gatillaron

la realización de angiografías que mostraron VE severo. Posteriormente, durante la infusión continua de nimodipino se realizaron momentos de pausa de infusión o bien disminución de dosis que gatillaron caídas de la oxigenación cerebral el periodo indicando que existía un VE persistente y que revirtieron con la restitución de la infusión de nimodipino.

La evolución positiva del AngioTC y TC perfusión y la estabilidad en la medición de la oxigenación cerebral permitieron determinar el cese del VE severo y el retiro de la monitorización invasiva. Respecto del TC perfusión es interesante destacar la utilidad de los valores de tiempo de tránsito medio, y particularmente de la relación de flujo sanguíneo (FSC)/volumen sanguíneo cerebral (VSC) para determinar la evolución del VE y la repercusión isquémica sobre el parénquima cerebral. La evolución positiva de la relación FSC/VSC permitió disminuir la intensidad terapéutica en este paciente.

La infusión continua de nimodipino intra-arterial para el tratamiento del VE refractario puede ser útil y seguro en pacientes seleccionados con vasoespasm cerebral severo sintomático refractario a terapia médica y endovascular habitual como el caso de nuestro paciente. El monitoreo adecuado y multimodal de estos pacientes es fundamental para iniciar y terminar oportunamente estas terapias invasivas innovadoras.

*La publicación de este caso cuenta con la aprobación del paciente para su divulgación.

Referencias

- Schweizer TA, Al-Khindi T, MacDonald RL. Mini-Mental State Examination versus Montreal Cognitive Assessment: rapid assessment tools for cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* 2012; 316 (1-2): 137-40.
- Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, on behalf of the American Heart Association Stroke Council Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43 (6): 1711-37.
- Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011; 15 (2): 211-40.
- Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014; 9: 840-55.
- Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2011; 15: 336-41.
- Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V, Theofanis T, Hammer C, Hasan D, et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 118: 26-31.
- Albanese E, Russo A, Quiroga M, Willis RN, Mericle RA, Ulm AJ. Ultrahighdose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. *Clinical article. J Neurosurg* 2010; 113 (4): 913-22.
- Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, Newell D, et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with fisher grade Iii subarachnoid hemorrhage: Results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008; 39: 1759-65.
- Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo A, Díaz-Becerra C. Drenaje lumbar externo de líquido cefalorraquídeo en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática: revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados. *Neurología* 2016; 31 (7): 431-44.
- Mayer TE, Dichgans M, Straube A, Birnbaum T, Muller-Schunk S, Hamann GF, et al. Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31: 1200-4.
- Wolf S, Martin H, Landscheidt JF, Rodiek SO, Schürer L, Lumenta CB. Continuous selective intraarterial infusion of nimodipine for therapy of refractory cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2010; 12 (3): 346-51.
- Pa'la A, Schneider M, Brand C, Pedro MT, Özpeynirci Y, Schmitz B, et al. The evolution of invasive cerebral vasospasm treatment in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral is-

- chemia-continuous selective intracarotid nimodipine therapy in awake patients without sedation. *Neurosurg Rev* 2018 May 26.
13. Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A, Schuierer G, Scheitzach J, Wendl C, et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta Neurochir* 2015; 157 (12): 2041-50.
 14. Kieninger M, Flessa J, Lindenberg N, Bele S, Redel A, Schneiker A, et al. Effects of Long-Term Continuous Intra-arterial Nimodipine Infusion in Patients with Severe Refractory Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2018; 28 (1): 65-76.