



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA

**“EVALUACIÓN DE VELOCIDADES DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL E
INDICE DE PULSATILIDAD MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER
TRANSCRANEAL PRE, TRANS Y POSTEMBOLIZACIÓN DE
MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES EN EL HOSPITAL
JUAREZ DE MEXICO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA EN TERAPIA
ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

PRESENTA

DR. JOSÉ RAMÓN AGUILAR CALDERÓN

PROFESOR TITULAR: DR GUSTAVO MELO GUZMÁN

ASESOR DE TESIS: DR GUSTAVO MELO GUZMÁN

CIUDAD.DE..MEXICO AGOSTO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

“EVALUACION DE VELOCIDADES DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL E INDICE DE PULSATILIDAD MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL PRE, TRANS Y POSTEMBOLIZACIÓN DE MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO”

HOJA DE APROBACIÓN

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO

Jefe de la División de Enseñanza

Hospital Juárez de México

DR. RAFAEL MENDIZABAL GUERRA

Jefe del Servicio de Neurocirugía

Hospital Juárez de México

DR. GUSTAVO MELO GUZMAN

ASESOR DE TESIS

Médico adscrito de Neurocirugía Endovascular.

Hospital Juárez de México

Número de registro: HJM 0296/17-R

CONTENIDO

Resumen.....	5
Antecedentes	5
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	16
Pregunta de investigación	16
Objetivos.....	17
Diseño de estudio y Tipo de investigación	17
Población	18
Selección de la muestra.....	18
Criterios de Inclusión	18
Criterios de Exclusión	18
Metodología	18
Análisis Estadístico	19
Variables	19

Costo	21
Cronograma de actividades	21
Resultados	22
Discusión	27
Conclusiones	28
Referencias	29

“EVALUACIÓN DE VELOCIDADES DE FLUJO SANGUINEO CEREBRAL E INDICE DE PULSATILIDAD MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER TRANSCRANEAL PRE, TRANS Y POSTEMBOLIZACION DE MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO”

RESUMEN

El ultrasonido doppler transcraneal permite un monitoreo no invasivo de la velocidad de las arterias intracraneales. Estudios cualitativos de los hallazgos en DTC en paciente con MAV cerebrales han sido descritos, las arterias alimentadoras tienen una velocidad de flujo aumentada así como turbulencia y un índice de pulsatilidad bajo. El DTC es útil en el diagnóstico no invasivo de MAV cerebrales, y la identificación de arterias alimentadoras mayores, menores y no alimentadoras. El DTC puede también ser un método confiable para la evaluación de los cambios hemodinámicos durante una embolización.

ANTECEDENTES

Las malformaciones arteriovenosas (MAV), son complejos de vasos tortuosos que representan conexiones fistulosas entre arterias y venas que carecen de un lecho capilar [31], caracterizándose por un fenotipo de angiogénesis excesiva y remodelado vascular.

Estos vasos displásicos plexiformes con una o más arterias aferentes y drenada por una o más venas, con un nido puramente plexiforme, fistuloso o mixto [32].

Tienen alto riesgo de inestabilidad, aunque pueden permanecer por largo tiempo de manera silenciosa y pueden nunca manifestarse clínicamente.

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) cerebrales son la causa más común de hemorragia intracraneal no traumática en personas jóvenes, con una elevada morbimortalidad. En orden de frecuencia se presentan por hemorragia (50%) seguido por convulsiones y déficits neurológicos.

Su prevalencia es 10 a 18 por cada 100,000 adultos. La edad media de presentación es de 30 a 40 años. La incidencia de MAV esporádica en la población general es del 0.04 al 0.52% [6].

Son malformaciones vasculares congénitas que resultan en cortocircuitos arteriovenosos directos [1].

ETIOLOGIA

Hay pruebas que refieren que son lesiones congénitas, que surgen de la 4ta y 8va semana de desarrollo embrionario (33), las que se originan por alteraciones estructurales y celulares (34).

En las etapas tempranas del desarrollo fetal no existen por si arterias, venas y capilares, todos los vasos cerebrales embrionarios son simplemente tubos endoteliales. Cuando se desarrolla la función cardíaca y comienza el flujo sanguíneo intracraneal, algunos de estos canales primitivos vasculares normalmente evolucionan hacia vasos aferentes (arteriales), mientras que otros se convierten en eferentes (venosos).

La persistencia de estas conexiones primordiales directas entre la futura circulación arterial y venosa, combinada con agenesia o pobre desarrollo de la red capilar puede ser el origen de una MAV o fistula arteriovenosa (35).

Al cambiar la dinámica cerebral embriológica, induce un proceso de remodelación fetal vascular, creando nuevos canales constantemente al tiempo que los anteriores regresan o son reabsorbidos (35). Probablemente afectan el lado venoso de los capilares primitivos y como resultado, producen una falla en las células endoteliales y una remodelación de la red vascular embrionaria primitiva, originando así una MAV, la que se caracteriza por angiogénesis aberrante y por remodelado vascular (34).

Las células progenitoras endoteliales (CPE), tienen un papel crítico en la vasculogénesis postnatal y la homeostasis vascular, ya que secretan factores parácrinos. Se ha observado que en las MAV, hay presentes algunos marcadores como el CD 133, los cuales son en mayor cantidad en el nido de la MAV. La co expresión de KDR y CD133 demuestra que la CPE residía

principalmente en el borde de la pared del vaso. Con esto se sospecha que las CPE participan de manera importante en la remodelación patológica vascular de las malformaciones arteriovenosas(34). Otros factores angiogénicos presentes en las malformaciones arteriovenosas, son el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEFG) y la Metaloproteinasa de Matriz-9 (MMP-9) (34).

Se observó también que la expresión de SDF-1 (Células estromales derivadas de factor 1 (CXCL-12) la cual es una quimioquina preiotrópica expresada normalmente en las células endoteliales y en las células musculares lisas, se encuentra expresada también en el nido y en la pared de los vasos que conforman la MAV. Los estudios histopatológicos, apoyan la idea de que las malformaciones arteriovenosas presentan remodelación vascular y angiogénesis activa y se piensa que las CPE pueden ser un factor angiogénico para iniciar y mantener la remodelación vascular activa en las MAV (34).

Las CPE circulantes, pueden migrar y localizarse en los sitios de la angiogénesis activa y en el sitio donde hay remodelado vascular en el que aceleran la neovascularización.

En los pacientes con MAV, las CPE, permiten respuesta de adaptación más eficaces, esto es que al aumentarlos niveles de CPE aumenta la remodelación vascular y disminuye el riesgo de ruptura de la MAV (34).

BIOLOGIA MOLECULAR

Se desconocen los mecanismos moleculares precisos que regulan la génesis y el comportamiento biológico de las MAV. Son frecuentes en estas lesiones el colágeno tipo IV y la expresión de actina de musculo liso alfa.

Se han realizado estudios patológicos de algunas MAV resecadas quirúrgicamente, en donde se sugieren lesiones de vasos angiogénicos e inflamatorios. Algunos investigadores han demostrado que el fenotipo de las MAV es la sobreexpresión relativa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), tanto en proteínas como en RNAm. En modelos animales se ha observado que el VEGF puede contribuir a la tendencia hemorrágica de las MAV. Se ha observado que fenotipo vascular en los tejidos de la MAV, tienen

una concentración inadecuada de estructuras periendotheliales, las cuales están mediadas por angiopoyetinas y señalización de TIE-2. Se ha visto que en la región perivascular de la MAV, en los canales vasculares hay sobreexpresadas moléculas de angiopoyetina-2 estas permiten la disminución en los contactos de célula-célula y disminuyen así la conexión en la pared endotelial (36).

Otros de los marcadores que se sobreexpresan, es la metaloproteínasa de matriz (MMP), mieloperoxidasa (MPO) y la interleucina-6 (IL-6), las cuales están muy relacionadas entre sí.

La MMP-9 se correlaciona con el complejo de lipocalina-MMP-9, lo que sugiere su alta relación con neutrófilos. Es un subgrupo de la MAV no rotas, se encontró en la pared vascular y en el tejido perilesional alta concentración de neutrófilos y macrófagos relacionados con células de microglia (CD68), con muy pocos linfocitos T y B los cuales se encontraban rara vez (36).

No se conoce exactamente como se propaga la respuesta displásica, aunque se sabe que se recluta las células progenitoras lo que genera influencia en el crecimiento y desarrollo de la MAV. Las células progenitoras endoteliales, están presentes en el nido de las malformaciones arteriovenosas cerebrales y pueden regular la remodelación vascular (36,37).

GENETICA

Los mecanismos genéticos que contribuyen al patogénesis y fenotipo de la MAV cerebrales no están claros. La represión local de genes con el gen de la prepronedotelina-1 puede causar ausencia de péptidos vasoreguladores importantes (32).

En el estudio de los genes en casos esporádicos de MAV, se han identificado polimorfismo de nucleótidos únicos (SNPs) en varios genes asociados con el riesgo de susceptibilidad a MAV y o progresión de su hemorragia. Los polimorfismos de nucleótidos únicos en ALK-1 y ENG (endoglina) se asocian con mayor riesgo de MAV, según Pawlikowskanen 2005 , y lo confirma Simon M en 2006 y 2007 en varios pacientes de Alemania en donde encontró pacientes con MAV los que relacionaban con ALK1.

También se han asociado algunos grupos étnicos con mayor riesgo de MAV entre los hispanos, un promotor de SNP en la IL-6, en donde se asoció un riesgo de dos veces mayor, en los caucásicos, el SNP común es la IL-1 beta. Así estas citoquinas se relacionan con la patogénesis de la MAV (33).

Los pacientes con alteraciones de la IL-6 se asocian con mayor riesgo de presentar hemorragia intracraneal. Se ha observado también que el gen EphB4, que codifica un receptor tirosin quinasa, participa en la determinación embriogénica arteriovenosa, así mismo también se asoció con mayor riesgo de presentar hemorragia intracraneal de la MAV. Krebs en el 2010, notó que la pérdida de fusión en el EphB4 (receptor) y Efnb2 (ligando), causan defectos vasculares y formación de MAV en ratones (33).

Así se ha observado que las MAV tienen elevación de MMP-9 (Metalonproteinasa 9), IL-6 y MPO. La inmunohistoquímica, se usa para identificar y localizar los neutrófilos (MPO), macrófagos o microglia (CD68), linfocitos T (CD3), linfocitos B CD20) y células endoteliales (CD31). Se ha observado que los neutrófilos y macrófagos están presentes en la pared vascular de los tejidos con MAV así como en parénquima adyacente y los linfocitos T y B se observan rara vez (31).

El TNF-alfa y la IL-1B, también influyen en el curso natural de las MAV para generar hemorragia intracraneal, según Achrol, Pawlikowska y Kim (2006 y 2009) (33). El TNF-alfa, se ha asociado con mayor riesgo de nuevas hemorragias intracraneales en el curso natal de las MAV, y la IL-6, se asoció con la presentación clínica de la hemorragia intracraneal de la MAV (31).

Se han encontrado también varios genes implicados en la inflamación de las MAV mencionados por Shenkar, como lo es el TGF-Beta, angioproteína 2 y la integrina alfa, y siendo otros como el NF-kB, receptor de IL-8 y el receptor TNF (31).

PATOLOGÍA

La MAV es una red compleja de canales vasculares anormales que consisten en una o más arterias aferentes, un *nidus* central y uno o más canales de drenaje venoso aumentados (39), el nido está conformado de canales anormales

dilatados, con presencia de gliosis (33,40). Macroscópicamente, la MAV aparece como una masa compacta de canales vasculares anormales. Pueden contener cantidades pequeñas de tejido cerebral, calcificaciones distróficas y sangre en diferentes estadios evolutivos.

Otras alteraciones macroscópicas asociadas con MAV incluyen aneurismas relacionados con el flujo y remodelación endotelial, con el resultado de angiopatía tanto en arterias aferentes como en venas de drenaje. La hipoperfusión regional crónica y la hipertensión venosa pueden causar robo cerebrovascular con el resultado de pérdida neuronal y atrofia en el tejido cerebral normal lejos de la MAV (32, 41).

En condiciones fisiológicas los leucocitos circulan libremente y no interactúan con las células endoteliales, sin embargo en los procesos inflamatorios los leucocitos transmigran a la microvasculatura cerebral, se acumulan en el sitio de la inflamación en respuesta a las citosinas y quimiocinas. Se secretan enzimas como MPO, MMP y liberan citoquinas como la IL-6 las que promueven la lesión cerebral (31).

Un importante componente celular de la inflamación crónica, es el macrófago quien se asocia con la angiogénesis (31). Las células inflamatorias pueden liberar varias citoquinas pro-inflamatorias, MMP y otras enzimas proteolíticas, capaces de debilitar o destruir la pared vascular que conduce a la ruptura vascular y hemorragia. La MMP-9, es un marcador específico de la maduración de neutrófilos, el que se almacena en los gránulos terciarios de los neutrófilos. El aumento en la MMP-9, se asocia así mismo a hemorragia cerebral de la MAV. Mayor número de neutrófilos, aumentan los niveles de MMP-9 y de MPO (Mieloperoxidasa) (31).

Las malformaciones arteriovenosas, se relacionan con la Teleangiectasia Hemorrágica Hereditaria, la cual se clasifica en dos subtipos (HHT1 y HHT2), y se caracteriza por malformaciones arteriovenosas en distintos órganos y alteraciones mucocutaneas, son causados por mutaciones en dos genes, los que están implicados en las vías de señalización de TGF-beta. El primer gen es la Endoglin (ENG), que codifica una proteína accesoria de los complejos de

receptores TGF-Beta. La segunda es la Activina tipo Quinasa 1 (ALK1 o ACVLR1), que codifica una quinasa transmembrana. Otro gen en el que se han encontrado mutaciones es el SMAD4. Estas mutaciones, se han visto como factores de riesgo en pacientes con MAV cerebrales, ya que la prevalencia de HHT1 es 1000 veces mayor y la HHT2 100 veces mayor en comparación con la prevalencia de las MAV cerebrales en la población general (36).

LOCALIZACION

Las MAV se localizan en su mayor parte en los hemisferios cerebrales; solo un 15% aparecen en la fosa posterior. Las MAV se clasifican en superficiales y profundas. La relación entre MAV superficial y profunda es de 2:1 a 3:1.

SINTOMATOLOGIA

Pacientes con MAV presentan una variedad de síntomas, incluyendo convulsiones, cefalea, hemorragia, déficit neurológico progresivo y deterioro neurológico. El déficit neurológico progresivo y deterioro intelectual es atribuido al robo de la malformación [2,3]

El fenómeno de robo ocurre cuando la sangre arterial pasa a través de fistula arteriovenosa de baja resistencia de la MAV lejos de la red capilar de alta resistencia del cerebro normal adyacente a la MAV [4]. El flujo sanguíneo en el tejido cerebral normal adyacente, disminuye gradualmente con el tiempo y eventualmente alcanza un punto, al cual la perfusión es inadecuada para mantener la actividad eléctrica neuronal normal, aproximadamente 15-18 ml/100 gr cerebro/min [4,5].

El entendimiento del riesgo de hemorragia en curso de la historia natural de las MAV es crucial para la toma de decisiones en el tratamiento, el riesgo estimado anual de hemorragia en MAV cerebrales es 2-4% y de 1-3% en pacientes con MAV no rotas [13,14,15,16] pero varía ampliamente dependiendo del número de factores de riesgo superpuestos [16].

El método ultrasonográfico es basado en estudios angiográficos históricos, análisis de los tiempos de la circulación cerebral en sujetos sanos también como en pacientes con enfermedad cerebral vascular. Por ejemplo Gilroy y colaboradores (1963) presento tiempos de 4.9 a 5.6 segundos en circulación angiográfica en individuos sanos cuando es medida de la arteria carótida interna a la vena yugular interna(7). Una prolongación de los tiempos de circulación es encontrado en pacientes con trauma craneal, hemorragia subaracnoidea, infarto, estenosis de arteria carótida, hidrocefalo de presión normal mientras que las malformaciones arteriovenosas cerebrales tienden a acortar el tiempo de circulación cerebral (TCC).[7, 8, 9, 10, 11]

La capacidad intrínseca del cerebro para mantener el flujo sanguíneo cerebral constante (CBF) se conoce como autorregulación de la presión cerebral. Esta capacidad protege contra la isquemia cerebral y la hiperemia dentro de un cierto rango de presiones sanguíneas. La teoría de la presión de perfusión normal (NPPPB) descrita por Spetzler en 1978 fue adoptada para explicar el edema y la hemorragia que a veces ocurren después de la resección de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV). La fisiopatología subyacente del edema y la hemorragia después de la resección de MAV sigue siendo controvertida. En las ultimas 3 décadas los avances en la medición por neuro-imagen, flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la presión de perfusión cerebral (CPP) han favorecido y contradicho esa teoría.

Mecanismos de autorregulación de presión de perfusión cerebral (CPP) protegen al cerebro contra la isquemia cerebral que resulta de la hipotensión y contra el flujo excesivo (hiperemia) durante la hipertensión cuando el daño capilar, edema y hemorragia podrían ocurrir [17].

En 1978 Spetzler y colaboradores describieron un edema maligno o hemorragia que algunas veces ocurre en el hemisferio ipsilateral después de la resección de una MAV, ellos acuñaron el término de ruptura de la presión de perfusión normal para explicar este fenómeno [18].

Una disfunción autorregulatoria es generalmente aceptada como parte importante de la fisiología de las MAV, la posibilidad de pérdida de la autorregulación en territorios hipotensos adyacentes a la malformación ha sido propuesto, aunque estudios demuestran [19] que mediciones del flujo sanguíneo cerebral en tejido cerebral normal adyacente a la malformación se encontró que incrementos en la tensión arterial media no incremento el flujo sanguíneo cerebral en esos territorios hipotensos lo cual sugiere que hipotensión crónica no necesariamente resulta en deterioro de la autorregulación.

Los capilares pueden jugar un rol estructural en la autorregulación, una proliferación capilar se ha observado en modelos de malformaciones arteriovenosas en ratas como resultado de una neovascularización, sin embargo esos pequeños vasos parcialmente ausentes de pies vasculares pertenecientes a la capa astrocítica los hace más inestables y mecánicamente débiles [20].

Como es bien sabido en pacientes con MAV tienen un incremento patológico en la velocidad del flujo sanguíneo (57.6%) y un decremento en la reactividad vasomotora (72.7%) esto medido en los vasos alimentadores, la reactividad vasomotora también se encontró disminuida en los vasos no alimentadores, ipsilateral (53.3%) contralateral (30.8%) y la reactividad vasomotora ipsilateral a la MAV es significativamente mayor en pacientes con historia de hemorragia ($2.10 \pm 1.6\%$) que sin historia de hemorragia ($1.12 \pm 1.48\%$)[12].

La evaluación de las malformaciones arteriovenosas cerebrales es usualmente basada en tamaño, patrón de drenaje venoso (superficial y profundo) y su relación con el tejido cerebral elocuente. Algunos autores incluyen información acerca del patrón de flujo (alto y bajo flujo) dentro de la graduación lo cual podría corresponder al tiempo de circulación cerebral

Un acortamiento en paso de la sangre vía corto circuito arteriovenoso en pacientes no tratados es bien demostrado tanto en estudios angiográficos y tomografía computada dinámica.

Usando angiografía en conjunto con doppler transcraneal, se puede demostrar una disfunción de la autorregulación en vasos alimentadores de la malformación en respuesta a la hiperventilación [21]. Igualmente el empleo de doppler transcraneal en conjunto con acetazolamida para retar la reactividad de los vasos preoperatoriamente y poder demostrar una parálisis vasomotora y que esto sirva como predictor de edema y hemorragia posterior a la resección de la malformación [22].

Se han propuesto dos estrategias de manejo para prevenir estas potenciales complicaciones después de la embolización o resección de malformaciones arteriovenosas y estas son: un incremento gradual en la perfusión del hemisferio isquémico con la ligadura o embolización por etapas de las arterias alimentadoras y disminución de la presión arterial posterior a la resección [23].

Actualmente realizar una embolización por etapas para permitir un incremento gradual en la perfusión al cerebro normal es recomendado pero esto no excluye el riesgo de ruptura o edema postembolización.

Desde la invención del doppler transcraneal las indicaciones para su uso continúan en expansión y los protocolos así como la calidad de los reportes suelen variar entre instituciones. Por este motivo y basándose en un análisis de la literatura se realizaron las guías para uso e interpretación del doppler transcraneal, de esta manera se define que la ventana temporal es usada para la detección de la arteria cerebral media (ACM), anterior (ACA) y posterior (ACP), segmento C1 de la carótida interna y la colateralidad de flujo vía arteria comunicante anterior (AComA) y arteria comunicante posterior (AcomP); la ventana orbitaria para la arteria oftálmica y sifón carotideo; la ventana foraminal para la porción terminal de la arteria vertebral y arteria basilar. Sin embargo existe una variabilidad individual del círculo de Willis con y sin enfermedad cerebrovascular. El estudio completo de doppler transcraneal debe incluir monitoreo de ambas M2 localizada de manera arbitraria a 30-40mm de profundidad, M1 (40-65mm), punto medio de M1 a 50mm (45-55mm), A1 ACA (60-75mm), C1 ICA (60-70mm), P1-P2 PCA profundidad promedio 63mm (entre 55-75mm), AcomA (70-80mm), PcomA (58-65mm), oftálmica (40-50mm), sifón

carotideo (55-65mm), arteria vertebral terminal (40-75mm), arteria basilar proximal (75-80mm) media (80-90mm), distal (90-110mm). La arteria carótida interna distal en el cuello se puede localizar vía ventana submandibular para calcular índice VMCA/VICA o de Lindergard que es muy útil para visualizar vasoespasma después de una hemorragia subaracnoidea [24].

En estudios enfocados a la monitorización de mediciones de presión in vivo de las arterias alimentadoras durante la embolización de una malformación arteriovenosa se comprobó que solo se presenta un incremento transitorio del 10% en la presión de las arterias alimentadoras remanentes y dura los primeros 15 minutos después de la embolización y desaparece con el tiempo [25].

Se ha asumido que las embolizaciones producen cambios hemodinámicos en las velocidades de flujo arterial e índice de pulsatilidad similares a la resección quirúrgica de malformaciones arteriovenosas. En un estudio realizado con Doppler transcraneal pre y postembolización o resección se corroboró que ambos tratamientos tienen un efecto hemodinámico similar siendo discretamente mayor en los pacientes con resección quirúrgica pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, disminución en la velocidad media de 38.1% o 46.5 cm/seg ($p < 0.0001$) en el grupo quirúrgico la disminución de la velocidad media fue 46.2% o 55.9 cm/seg y en el grupo endovascular la disminución fue 30.8% o 38 cm/seg. Respecto al índice de pulsatilidad hubo un incremento promedio de 65.8% o 0.29 $p=0.0045$ en el grupo quirúrgico y de 44.8% o 0.20 $p < 0.001$ en el grupo endovascular [26].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Se desconocen cuáles son los valores de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral y sus características en los pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales antes durante y posterior a la embolización de las mismas.

JUSTIFICACION:

En el Servicio de Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica del Hospital Juárez de México se trata un número considerable de pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales cuya evolución está directamente relacionada con las características de la MAV y el porcentaje de lesión embolizada. El riesgo de ruptura trans y postintervención de estas MAV no ha sido bien estudiado y aunque se sugiere que su comportamiento hemodinámico previo, durante y posterior a la embolización podría relacionarse con la ruptura de estas lesiones vasculares, se desconoce cuáles son los valores de flujo sanguíneo cerebral en las diferentes etapas del manejo de estos pacientes. El estudio del ultrasonido doppler transcraneal ha demostrado gran utilidad en la evaluación de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral en diferentes condiciones clínicas, además de ser un método no invasivo, accesible y de bajo costo. Por lo tanto, la caracterización de los valores de flujo sanguíneo cerebral empleando ultrasonido doppler transcraneal sería el punto de partida para evaluar la asociación entre el comportamiento hemodinámico y la ruptura de la MAV cerebral embolizada.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Existen cambios hemodinámicos hay en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral de los vasos intracraneales en los pacientes portadores de MAV, antes, durante y después de la embolización de la lesión?.

OBJETIVOS:

GENERAL: Evaluar las velocidades de flujo arterial e índice de pulsatilidad en arterias del polígono de Willis en pacientes con una malformación arterioveosa pre, trans y postembolización.

ESPECIFICOS:

- 1. Medir mediante USG doppler transcraneal** las velocidades de flujo arterial e índice de pulsatilidad en arterias del polígono de Willis en pacientes con una malformación arterioveosa pre, trans y postembolización.
- 2. Determinar si existen cambios entre** las velocidades de flujo arterial e índice de pulsatilidad en arterias del polígono de Willis en pacientes con una malformación arterioveosa pre, trans y postembolización.
- 3. Proponer un método eficaz para documentar los cambios hemodinámicos** durante la embolización y normar la embolización sin riesgos de ruptura postembolización

DISEÑO DE ESTUDIO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Tipo de estudio: Estudio Observacional prospectivo, descriptivo, longitudinal de una sola corte.

POBLACION:

Basados en los ingresos hospitalarios de 1 año (01 de Enero a 31 de Dic de 2015) que fueron 543 pacientes de los cuales 17 pacientes tuvieron el diagnostico de malformación arteriovenosa cerebral (3.1%) por lo que se infiere que en periodo que se pretende estudiar se logre reclutar aproximadamente 15 pacientes.

Pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales reclutados entre los meses de Mayo a Octubre del 2017

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes entre 18 y 80 años. Que se clasificaran en subgrupos de 18 a 40, 41 a 60 y 61 a 80 años
- Pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con ausencia de ventana temporal (hueso temporal grueso).
- Infecciones locales y sistémicas
- Pacientes con riesgo anestésico o cardiológico elevado
- Pacientes portadores de patología sistémicas que contraindiquen la cirugía.

METODOLOGIA:

Los pacientes fueron seleccionados de la consulta externa, buscando que padezcan malformaciones arteriovenosas cerebrales. Se les realizaron estudios paraclínicos para confirmación diagnóstica y estadificación de riesgo quirúrgico. Estos estudios incluyeron BH, QS, ES, TP, TPT, valoración cardiovascular, TC

simple y contrastada de cráneo RMN simple y con gadolinio de cráneo, angiografía cerebral con sustracción digital, ultrasonido Doppler transcraneal pre trans y posembolización.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral ingresados al servicio de neurocirugía desde Enero del 2016 a Agosto del 2017 (n=6).

Se recabaron variables epidemiológicas (sexo, edad)

Se estudiaron las angiografías donde se clasificó la malformación, de acuerdo a la clasificación de Spetzler y Martin así como su localización para ingresarlo en una base de datos.

Se determinó el estado clínico que los pacientes presentaron al procedimiento endovascular y posterior al mismo; se recabó información acerca si existieron complicaciones asociadas al procedimiento.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se utilizará estadística descriptiva para la presentación de las características principales de nuestra población.

VARIABLES:

INDEPENDIENTES:

- Edad: Cuantitativa, Se medirá en días.
- Sexo: Cualitativa, Se usará como indicadores Masculino/Femenino.
- Malformación Arteriovenosa Cerebral: Cualitativa, Se medirá y clasificara por estudios de imagen

DEPENDIENTES:

Velocidad sanguínea media arteria cerebral media

Categoría: numérica

Escala: continúa

Unidades: cm/seg

Definición conceptual promedio de velocidad del paso de la sangre medida por ultrasonido

Definición operativa: Evaluación pre trans y posoperatoria de las velocidades sanguíneas de la arteria cerebral media ipsilateral a la malformación arteriovenosa

Velocidad sanguínea media arteria cerebral anterior

Categoría: numérica

Escala: continúa

Unidades: cm/seg

Definición conceptual promedio de velocidad del paso de la sangre medida por ultrasonido

Definición operativa: Evaluación pre trans y posoperatoria de las velocidades sanguíneas de arteria cerebral anterior ipsilateral a la malformación arteriovenosa medido por doppler transcraneal

Índice de pulsatilidad

Categoría: numérica

Escala: continua

Unidades: no tiene

Definición conceptual: es la velocidad sistólica máxima menos la velocidad diastólica máxima entre la velocidad media durante un ciclo cardiaco completo

Definición operativa: parámetro utilizado para el análisis de las ondas de flujo vascular evaluando la relación entre el funcionamiento cardiaco y la resistencia periférica medido por doppler transcraneal

Índice de resistencia

Categoría: numérica

Escala: continua

Unidades: no tiene

Definición conceptual: es la resistencia al flujo arterial originado por el lecho capilar

Definición operativa: parámetro utilizado para el análisis de la velocidad de flujo vascular evaluando la relación entre la velocidad pico sistólica y la velocidad pico diastólica medido por doppler transcraneal

COSTO: Sin costo para la institución, Ni para el paciente.

CONSIDERACIONES ETICAS Y DE SEGURIDAD:

Riesgo: De acuerdo a la ley general de salud, articulo 17 no representa ningún tipo de riesgo ni inmediato ni tardío para la salud y seguridad del paciente, ya que se trata de un estudio no invasivo.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD: el paciente será informado sobre las características y objetivos del estudio con el compromiso de manejar confidencialmente la información y de proporcionar los resultados exclusivamente a el. El presente estudio cumple con los requisitos de la declaración de Helsinki, el reglamento general de salud en materia de investigación de salud y las normas de procedimientos del comité de investigación del Hospital Juárez de México. Se solicitara la aceptación y firma de la carta de consentimiento informado

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: Feb - Mar 17 Elaboración de protocolo; Abril 2017 Registro y captación de información; Mayo 2017 Análisis de resultados; Julio 2017 Entrega informe final por escrito

RESULTADOS:

Un total de 6 pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral ingresaron al servicio de terapia endovascular neurológica del Hospital Juárez de México entre Enero 2016 a Agosto 2017 y fueron tratados usando cohesivo Onyx® como agente embólico con monitoreo pre, trans y postembolización.

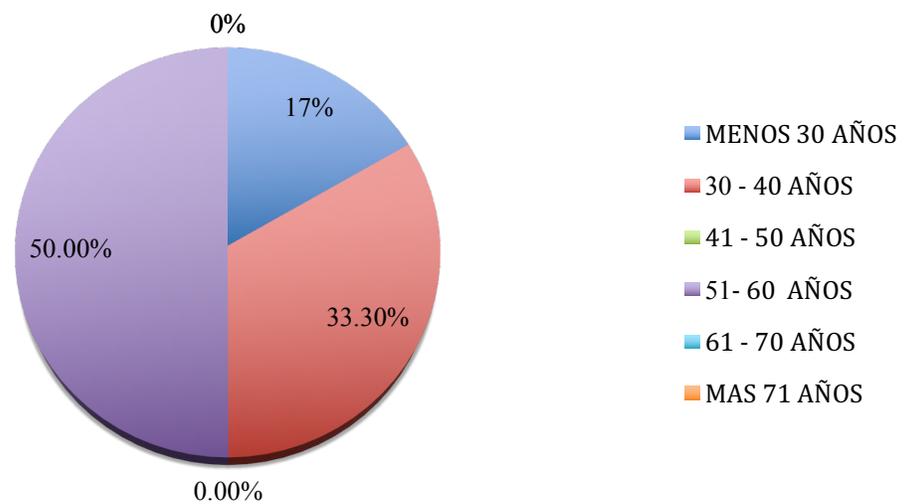
En cuanto al género de los pacientes que se ingresaron en el presente estudio se encontró que el 33.3% correspondía a pacientes del sexo masculino y 66.6% a pacientes del sexo femenino :



Las edades en las cuales oscilaron nuestro grupo de pacientes fue siempre en la edad adulta teniendo rangos que iban desde los 26 años hasta los 51 años el mayor. En la siguiente tabla se muestra la edad a la cual los pacientes fueron intervenidos por nuestro servicio.

	SEXO	EDAD
PACIENTE 1	FEM	30
PACIENTE 2	MASC	51
PACIENTE 3	MASC	39
PACIENTE 4	FEM	55
PACIENTE 5	FEM	26
PACIENTE 6	FEM	55
LA EDAD PROMEDIO FUE DE 42 AÑOS		

GRAFICA DE DISTRIBUCION POR EDADES



En cuanto al cuadro clínico que presentaron los pacientes fue directamente relacionado con la localización de la lesiones a saber:

Paciente 1: MAV Opercular izquierda SM III

Paciente 2: MAV Cerebelosa derecha SM III

Paciente 3: MAV Parietoccipital izquierda SM V

Paciente 4: MAV Frontal Derecha SM III

Paciente 5: MAV Cerebelosa derecha SM III

Paciente 6: MAV Occipital izquierda SM II



De los seis pacientes que fueron tratados en nuestro servicio la localización de las malformaciones fueron: dos en cerebelo derecho, una parietal derecha, una parietoccipital izquierda, una frontal derecha y una opercular izquierda.

GRAFICA SOBRE SINTOMATOLOGIA



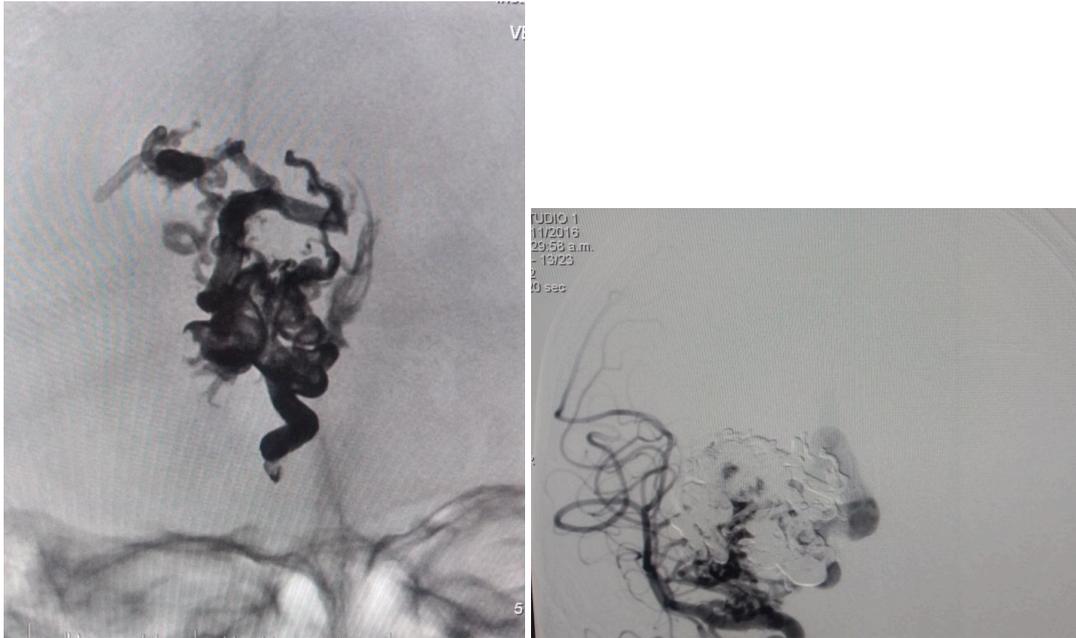
La velocidad promedio ACM preembolización fue 76.5 cm/seg, durante la embolización 57.5 cm/seg y postembolización fue 88.83 cm/seg, respecto a las velocidades de arteria cerebral anterior los promedios fueron los siguientes preembolización 62 cm/seg, transembolización 40.66 cm/seg y postembolización 54.16 cm/seg.

El índice de pulsatilidad se comportó de la siguiente manera: índice de pulsatilidad de arteria cerebral media preembolización 0.58, trans 1 y post 0.88, en la cerebral anterior el índice de pulsatilidad fue pre 0.76, trans 0.85, y post 0.95.

Por último el índice de resistencia en arteria cerebral media preembolización fue de 0.55 transembolización 0.61 y postembolización 0.54 y de la arteria cerebral anterior reportó pre 0.53, trans 0.62 y post 0.61.

De estos seis pacientes solo uno tuvo complicación hemorrágica que requirió la realización de craniectomía de urgencia para resección de la MAV así como colocación de ventriculostomía

A continuación se muestra el caso de una MAV cerebral embolizada parcialmente así como la colocación del casco con doppler transcraneal.



Angiografía cerebral diagnóstica con vista AP en donde se observa Malformación Arteriovenosa cerebral paraclinoideo de la arteria carótida interna derecha



colocación y fijación de transductor de 2 MHz a nivel de ventana temporal izquierda

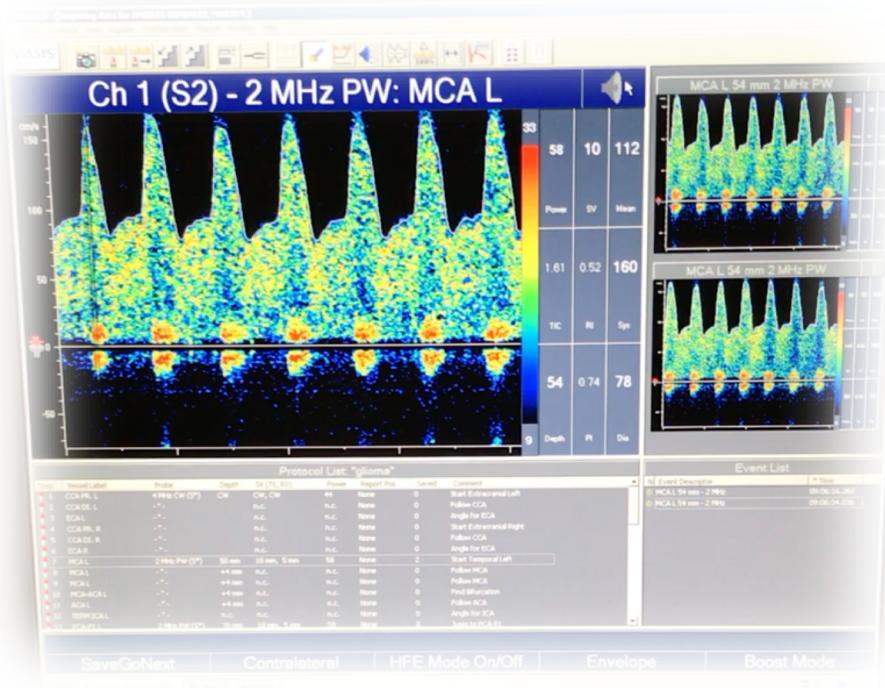


Imagen de monitor donde se representa la onda de flujo sanguíneo a nivel de la arteria cerebral media izquierda.

DISCUSION

Derivado del hecho de que las malformaciones arteriovenosas cerebrales tienen un comportamiento incierto, ha sido asumido pero no documentado previamente que la embolización produce cambios hemodinámicos durante y después del procedimiento y dichos efectos no pueden ser realmente documentados derivado de esto según los resultados antes descritos durante la embolización que se manifiestan con incremento en el índice de pulsatilidad y de resistencia en tiempo real pueden ser utilizados como medida de monitoreo transoperatorio para documentar los cambios hemodinámicos durante la embolización.

A continuación analizaremos dichos resultados

Según las observaciones en todas las embolizaciones en promedio presentaron una disminución de 19 cm/seg en la velocidad de flujo de la arteria cerebral media y de

21.34 cm/seg en la arteria cerebral anterior, dicha reducción de flujo se presento de manera transitoria con una recuperación e inclusive un aumento en las velocidades sobre todo en la paciente que desarrollo hemorragia. En lo referente al índice de pulsatilidad este mostr un incremento en ACM de 0.42 y ACA de 0.09 el cual tendio a mejorar en el posopertorio pero sin llegar a la bas

Por lo que habrá que realizar estudios con mayor numero de pacientes y determinar que índice de pulsatilidad o índice de resistencia limite para evitar fenómeno de hiperemia o ruptura de MAV cerebral

CONCLUSION

El hecho de intervenir endovascularmente condiciona cambios hemodinámicos importantes y estos hasta hoy en día son imposibles de cuantificar en tiempo real por lo tanto se considera el uso de Doppler transcraneal una herramienta útil como monitoreo hemodinámico durante los procedimientos de embolización de malformaciones arteriovenosas cerebrales.

BIBLIOGRAFIA:

1. Stein BM, Wolpert SM. Arteriovenous malformations of the brain. *Arch Neurol* 1980;37:1-5
2. Luessenhop AJ . Natural history of cerebral arteriovenous malformations. In: Wilson CB, Stein BM, eds. *Intracranial arteriovenous malformations*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:12-23
3. Kusske JA, Kelly WA. Embolization and reduction of the "steal" syndrome in cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1974;40:313-321
4. Spetzler RF, Selman WR. Pathophysiology of cerebral ischemia accompanying arteriovenous malformations. In: Wilson CB, Stein BM, eds. *Intra- cranial arteriovenous malformations*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:24-31
4. Spetzler RF, Selman WR. Pathophysiology of cerebral ischemia accompanying arteriovenous malformations. In: Wilson CB, Stein BM, eds. *Intra- cranial arteriovenous malformations*, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984:24-31
5. MeyerFB, SundtTM, YanagiharaT, AndersonRE. Focal cerebral ischemia: pathophysiologic mechanisms and rationale for future avenues of treatment. *Mayo Clin Proc* 1987;62:35-55
6. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006;66:1350–1355.
7. Gilroy J, Bauer RB, Krabbenhoft KL, Meyer JS. Cerebral circulation time in cerebral vascular disease measured by serial angiography. *Am J Roentgenol* 1963;90:490–503.
8. Matsuda M, Nakasu S, Nakazawa T, Handa J. Cerebral hemodynamics in patients with normal pressure hydrocephalus: Correlation between cerebral circulation time and dementia. *Surg Neurol* 1990; 34:396 – 401
9. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT 3rd, Diringer MN, Pilgram TK, Dacey RG Jr. Effect of intraarterial papaverine on cerebral circulation time. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1081–1085.
10. Nighoghossian N, Berthezene Y, Philippon B, Adeleine P, Froment JC, Trouillas P. Hemodynamic parameter assessment with dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging in unilateral symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke* 1996;27:474–479.
11. Schaps P, Weber K. Cerebral circulation time in acute severe cranio-cerebral injuries. *A ¨ rtztl Fortbild Jena* 1976;70:695– 697.
12. Diehl RR, Henkes H, Nahser HC, Kuhne D, Berlitz P. Blood flow velocity and vaso- motor reactivity in patients with arteriovenous malformations. A transcranial Doppler study. *Stroke* 1994;25: 1574 –1580
13. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Vaart K, Niemela M, Laakso A. Natural history of brain arteri- ovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery*

2008;63:823–831.

14. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, Ko NU, Achrol AS, Lawton MT, Higashida RT, Young WL. Racial/ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke* 2007;38:2430–2437.
15. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007; 107:965–972.
16. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, Pile-Spellman J, Mohr JP. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006;66:1350–1355.
17. Rangel-Castilla L, Gasco J, Nauta HJ et al (2008) Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus* 25:E7
18. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P et al (1978) Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 25:651–672
19. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I et al (1994) Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. Columbia University AVM Study Project. *Neurosurgery* 34:601–610, discussion 610–611
20. Sekhon LH, Morgan MK, Spence I (1997) Normal perfusion pressure breakthrough: the role of capillaries. *J Neurosurg* 86:519–524
21. De Salles AA, Manchola I (1994) CO₂ reactivity in arteriovenous malformations of the brain: a transcranial Doppler ultrasound study. *J Neurosurg* 80:624–630
22. Chyatte D (1997) Normal pressure perfusion breakthrough after resection of arteriovenous malformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis: Off J National Stroke Assoc* 6:130–136.
23. Chyatte D (1997) Normal pressure perfusion breakthrough after resection of arteriovenous malformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis: Off J National Stroke Assoc* 6:130–136
24. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, Douville C, Razumovsky AY, Koroshetz W, Kaps M, Tegeler CH, for the American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound: Part I—test performance. *J Neuroimaging* 2007;17:11-18
25. Forjaz Secca, M.; Vilela, P.; Ferreira, J.L.; Lopes, F.C.; Goulão, A. Endovascular pressure measurements: validation with a pulsatile flow model and hemodynamic assessment of brain AVMs, *Interventional Neuroradiology* 10: 281-291, 2004.
26. G.W. Petty, MD, A.R. Massaro, MD, T.K. Tatemichi, MD, J.P. Mohr, MD, S.K. Hilal, MD, PhD, B.M. Stein, MD, R.A. Solomon, MD, D.I. Duterte, MD, and R.L. Sacco, MD. Transcranial Doppler Ultrasonographic Changes After Treatment for Arteriovenous Malformations, *Stroke* 1:260-26, 1990.

27. Travis M. Dumont, Peter Kan, Kenneth V. Snyder, L. Nelson Hopkins, Adnan H. Siddiqui, Elad I. Levy. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score, *Surgical Neurology International*, 6:3, 2015.
28. René Chapot, Paul Stracke, Aglaé Velasco, Hannes Nordmeyer, Markus Heddier, Michael Stauder, Petra Schooss, Pascal J. Mosimann. The Pressure Cooker Technique for the treatment of brain AVMs. *Journal of Neuroradiology* 41, 87—91, 2014.
29. Abud DG, Riva R, Nakiri GS, Padovani F, Khawaldeh M, Mounayer C. Treatment of brain arteriovenous malformations by double arterial catheterization with simultaneous injection of Onyx: retrospective series of 17 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32(1):152—8.
30. Chapot R, Nordmeyer H, Heddier M, et al. The sheeping technique or how to avoid exchange maneuvers. *Neuroradiology* 2013;55(8):989—92.
31. Yougmei Chen, Evidence from Inflammatory Cell Involvement in Brain Arteriovenous Malformations, *Neurosurgery*. 2008 June; 62(6): 1340-1350.
32. Katsaridis V., Papagiannaki C., Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations, with onyx in 101 patients, *Neuroradiology* 07, 2008, Vol 50, N 7, pg: 589-597.
33. Helen Kim, Brain Arteriovenous Malformation Pathogenesis: A Response-Injury Paradigm, *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 111: 83-92.
34. Hashimoto T, Lawton MT, Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1997; 54(2):410-423.
35. Osborn, *Angiografía cerebral 2da edición*, 2000, Madrid, España.
36. Helen K., Brain Arteriovenous Malformation Pathogenesis; *Acta Neuro Chir Suppl*, 2011; 111:83-92.
37. Kader A Young WL, The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation., *Neurosurgery* 1994, May, 34 (5):801-7.
38. Yougmein Chen, Evidence from Inflammatory Cell Involvement in Brain Arteriovenous Malformations, *Neurosurgery*. 2008 June; 62(6): 1340-1350.
39. Pierot L, Januel AC., Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using onyx; results of a prospective multicenter study, *J Neuroradiol*, 2009; Jun:36(3):147-52.
40. Iwama T, Hayashida K, Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations; an evaluation using positron emission tomography scanning, *J Neurosurg*, 2002, Dec; 97(6):1314-21.
41. R Thiex, The use of Onyx for Embolization of Central Nervous System Arteriovenous Lesions in Pediatric Patients, *AJNR Am J Neuroradiol* 31:112-20, Jan 2010.

