



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELASCO SUAREZ

**“EFICACIA DE LA ANGIOTOMOGRAFÍA VERSUS ANGIOGRAFÍA CON SUSTRACCIÓN DIGITAL EN
PACIENTES CON VASOESPASMO DESPUÉS DE UNA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
ANEURISMÁTICA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

PRESENTA

Dr. Agustín Francisco López León

TUTOR DE TRABAJO

Dr. Marco Antonio Zenteno Castellanos



Ciudad de México, junio 2019



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.



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIRUGIA
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

1. INTRODUCCION.....	4
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
1.2. OBJETIVOS.....	6
1.3. JUSTIFICACION.....	7
2. MARCO TEORICO.....	8
3. METODOLOGIA.....	13
3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	13
3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	13
3.3. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	14
3.4. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	14
3.5. CONSIDERACIONES ETICAS.....	16
3.6. CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	17
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES.....	23
7. BIBLIOGRAFIA.....	24

INTRODUCCION

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una condición patológica que existe cuando la sangre entra al espacio subaracnoideo. La HSA representa del 2-7% de todos los eventos vasculares cerebrales. Las causas de HSA puede ser clasificada en aneurismática, no aneurismáticas y causas perimesencefalica (1). La incidencia de HSA espontánea a nivel mundial es de 2 a 20 por 100.000 personas, en Estados Unidos es de 10 por 100.000 personas.

Aproximadamente del 10 al 15% de los pacientes con hemorragias subaracnoidea mueren antes de llegar al hospital, y de el restante que sobreviven son admitidos o transferidos a centros de cuidado por el alto riesgo de complicaciones como el resangrado o la isquemia cerebral secundaria a vasoespasmo. En las últimas 3 décadas hay una disminución de la mortalidad alrededor del 17% al 50% por su mayor reconocimiento, pero no ha diferido las estrategias de tratamiento prehospitalario y en los primeros 30 días del sangrado alcanzado mortalidad del 15% y 35% respectivamente (2), (3). La hemorragia aneurismática esta asociada con una mortalidad a 30 días del 45% y 30% de los sobrevivientes una discapacidad significativas (4).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La necesidad de contar con un método diagnóstico no invasivo para la detección y seguimiento del vasoespasma es importante para el pronóstico del padecimiento, teniendo la angiotomografía como alternativa. Aunque se ha demostrado el impacto del vasoespasma en los pacientes con HSA, las herramientas diagnósticas actuales no invasivas, aun no cuentan con la evidencia suficiente para identificar de forma adecuada los pacientes que deberán ser llevados a una angioplastia química o mecánica por la presencia de vasoespasma. Por tal razón resulta imperativo evaluar el papel de la angiotomografía como alternativa diagnóstica y de seguimiento en este grupo de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Evaluar la eficacia de la angiotomografía como método diagnóstico y de seguimiento de vasoespasmo.

Objetivos específicos:

- Determinar si existen diferencias significativas en las imágenes de vasoespasmo comparando la angiotomografía con la angiografía con sustracción digital.
- Evaluar la angiotomografía como estudio de seguimiento de pacientes con vasoespasmo.
- Evaluar la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la angiotomografía como método diagnóstico y de seguimiento de pacientes con HSA aneurismática.

JUSTIFICACION

El cambio entre el tratamiento médico y de intervención (Stenting ó Endarterectomía), está basado en el estatus: sintomático y porcentaje de estenosis. Si optimizamos las pruebas diagnósticas de la enfermedad carotídea, en una aproximación basada en las características de la placa, podríamos en un futuro identificar a los pacientes de alto de riesgo sufrir un infarto cerebral, que requerirán un tratamiento de intervención temprano, sin importar el grado de estenosis del vaso o incluso si aun no presenta síntomas clínicos.

Debemos hacer seguimiento de los pacientes tratados, tanto clínicamente como por métodos de imagen para establecer recurrencia de infarto cerebral posterior al tratamiento.

MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

El vasoespasma angiográfico es un estrechamiento arterial visto en imagen vascular; comienza varios días después de la HSA y alcanza su punto máximo de severidad alrededor de 1 semana posterior al sangrado. El vasoespasma clínico o sintomático es el estrechamiento arterial que conlleva a una isquemia cerebral con los síntomas y signos correspondientes, denominándose isquemia cerebral tardía. La progresión a isquemia cerebral depende en gran medida del grado y distribución del estrechamiento arterial. El vasoespasma puede ser de distribución focal o difusa y en grado se divide en leve, moderado o severo (5).

Dentro de las principales complicaciones de la HSA, se encuentra la isquemia cerebral tardía, siendo ésta la principal causa de mortalidad en pacientes que sobreviven a la HSA inicial. El monitoreo de la isquemia cerebral tardía es la principal razón de la estancia prolongada de los pacientes con HSA en unidades de cuidados intensivos. La isquemia cerebral tardía se define como cualquier deterioro neurológico que persiste durante más de una hora y no puede ser explicado por cualquier otra alteración neurológica o sistémica, como fiebre, convulsiones, hidrocefalia, sepsis, hipoxemia, sedación y otras causas metabólicas (6), siendo un diagnóstico de exclusión. El diagnóstico de la isquemia cerebral tardía no es fácil. La combinación de examen neurológico y estudios de imagen pueden mejorar la detección temprana y adecuado manejo.

El vasoespasma angiográfico es común después de la ruptura de un aneurisma, con una incidencia global del 50-90% (7). Se estima que el vasoespasma

moderado o grave de la arteria cerebral media, se desarrolla al menos 2/3 de los pacientes con ruptura de aneurismas; la mitad de estos pacientes se volverán sintomáticos como resultado de la isquemia, y se desarrollará un infarto cerebral en aproximadamente la mitad de estos pacientes sintomáticos (6).

FISIOPATOLOGÍA DEL VASOESPASMO

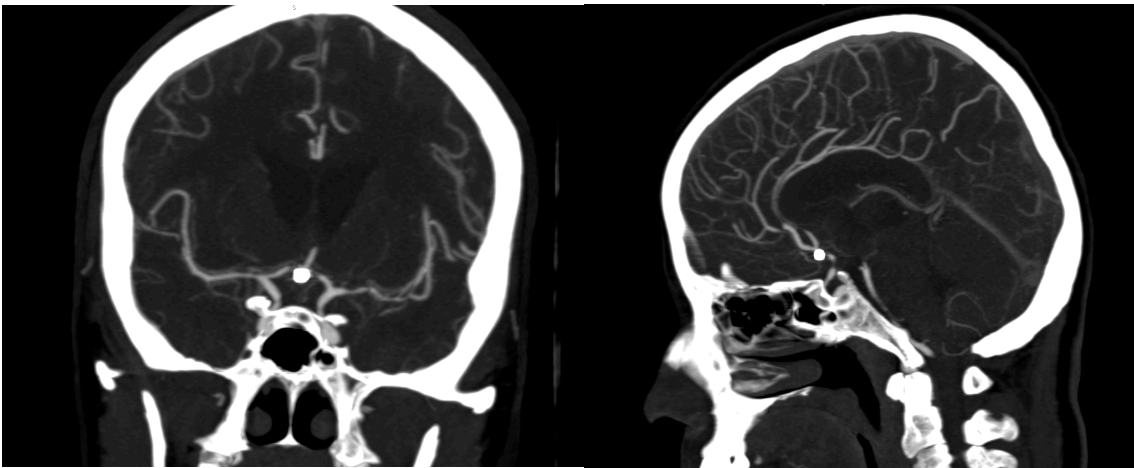
El vasoespasmo es la constricción arterial cerebral prolongada causada por la contracción del músculo liso vascular. La hemoglobina liberada, a partir de coágulos de sangre subaracnoidea, desencadena la entrada y liberación de calcio y posterior activación de calcio / calmodulin dependiente miosina, que a su vez conduce a fosforilación de la cadena ligera de miosina e induce a la actina, que conlleva al acortamiento mecánico (contracción del músculo liso). Dicha contracción requiere trifosfato de adenosina y de calcio, más del extracelular que de las reservas de calcio intracelular, que entran a través de canales de calcio regulados por voltaje. A pesar de que la activación del miofilamento depende del calcio y fosfatos de alta energía, el vasoespasmo crónico, que se produce días después y dura hasta varias semanas, no lo hace. Las proteínas contráctiles de la proteína quinasa C, quinasa Rho y proteína tirosina-quinasa y sus vías de transducción de señales correspondientes han sido implicadas (8,9).

La vasoconstricción sostenida se asocia no solo con un deterioro funcional del vaso, sino también con una alteración estructural. El daño de las capas de la pared vascular, incluyen la vacuolización de células endoteliales, la pérdida de las uniones estrechas, la rotura de la lámina elástica interna y mionecrosis en parches en la túnica media (10). En la luz, los glóbulos blancos y plaquetas se agregan y colaboran con el engrosamiento de la pared vascular. Los cambios

estructurales resultantes de la hiperplasia arterial, agregación plaquetaria y edema llevan a incrementar la resistencia cerebrovascular y disminuyen el flujo sanguíneo cerebral (11).

DIAGNOSTICO

La angiografía ha sido el foco de atención en los últimos años para el estudio del vasoespasma



El vasoespasma cerebral seguido de hemorragia subaracnoidea está presente en la angiografía con sustracción digital hasta en el 70% de los pacientes. Su inicio típico es en el 3-5 día después de la hemorragia con un estrechamiento máximo al 5-14 día. Se mantiene como la principal causa de muerte y discapacidad en pacientes después de una hemorragia inicial.

La tomografía es rutinariamente usada para investigar en forma común causas de deterioro neurológico después de la HSA, tales como hidrocefalia, resangrado, progresión de la hipertensión intracraneal. La angiografía es fácilmente anexada a la TC simple para valorar vasoespasma cerebral.

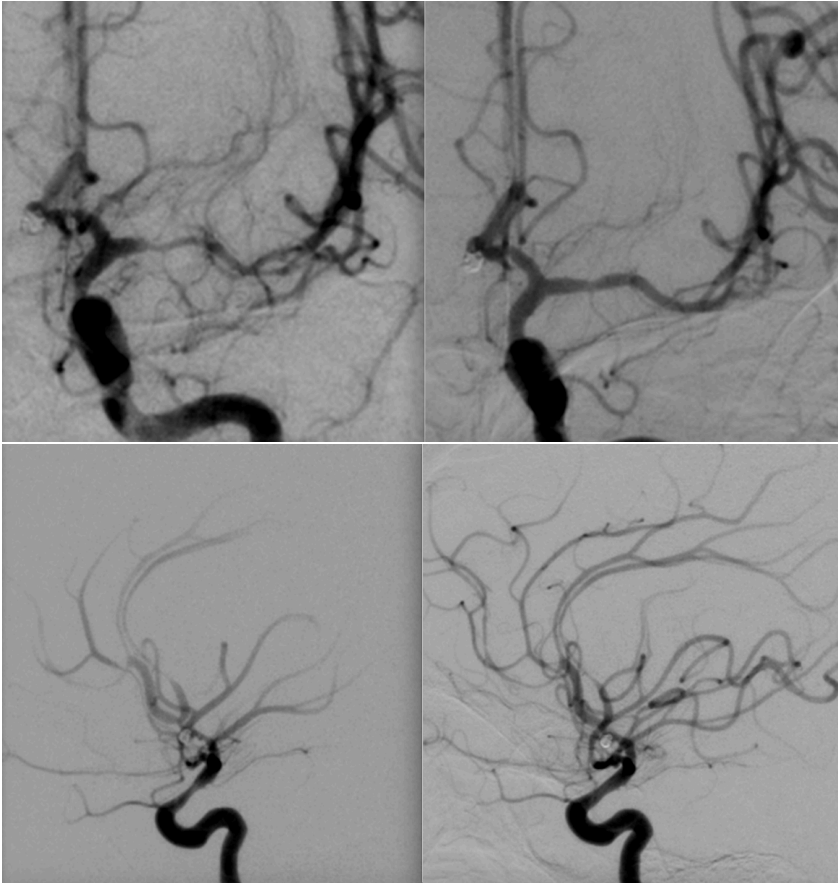


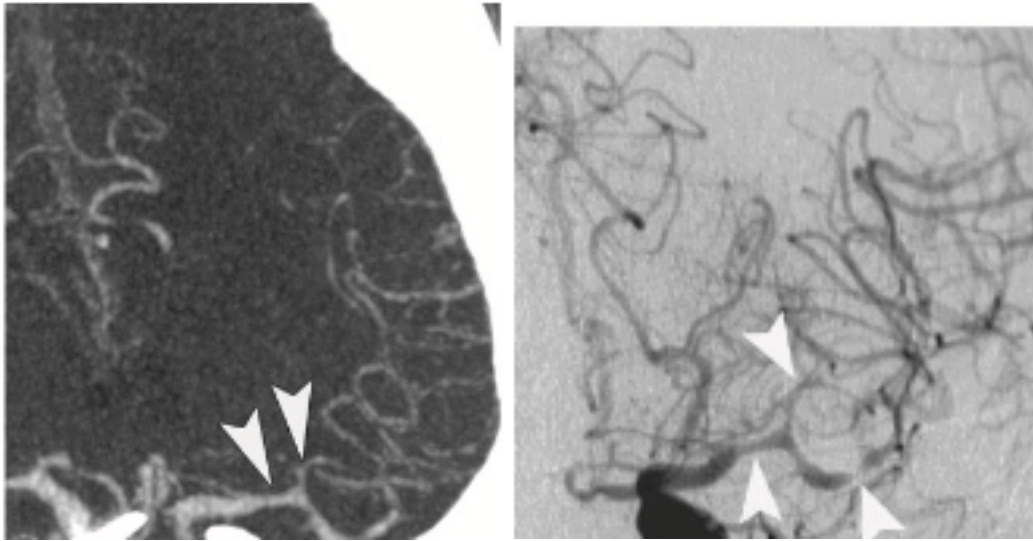
Table 4: Summary of the 10 relevant CTA research studies and their statistical results

Authors	Patients	Segments	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Anderson et al ¹⁷ 2000 ^{a,b}	17	172	57, 64, 100	93, 97, 100	54, 58, 100	93, 98, 100	88, 95, 100
Binaghi et al ¹⁸ 2007 ^b	27	286	87.7	99.2	98.3	94.1	95.4
Chaudhary et al ¹⁹ 2008 ^b	33	886	63	90	43	95	87
Joo et al ²⁰ 2006	8	24	NA	NA	NA	NA	NA
Ko et al ²¹ 2003	6	30	60	100	NA	37	NA
Ochi et al ²² 1997	2	10	NA	NA	NA	NA	NA
Otawara et al ²³ 2002 ^b	20	154	NA	NA	NA	NA	NA
Takagi et al ²⁴ 1998	13	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wintermark et al ²⁵ 2006 ^b	27	123	75.6	95.3	79.5	94.2	91.4
Yoon et al ²⁶ 2006 ^b	17	251	97.5	98.1	90.7	99.5	98

^a Values given for mild, moderate, and severe vasospasm groups, respectively.

^b The study was included in the statistical calculations of the meta-analysis.

En un meta-análisis realizado por Greenberg y colaboradores donde buscaban demostrar la exactitud diagnóstica de la angiotomografía y angioperfusión para el vasoespasm cerebral se encontró heterogeneidad en cuanto a sus resultados debido a reportes incompletos, alta variabilidad en la recolección de datos y en la metodología.



Aneurismas cerebrales

Los aneurismas cerebrales son dilataciones focales anormales de una arteria cerebral con adelgazamiento de la pared vascular. Entre 3,6 y 6% de la población general tiene aneurismas intracraneales, la mayor parte de estos no se detectan hasta que se rompen, la rotura de los aneurismas cerebrales es un evento potencialmente letal, con una mortalidad alta, aproximadamente de 40-50% en los primeros 30 días, si el paciente es valorado en las primeras 24 horas del evento la mortalidad disminuye a 35%. El 10% muere antes de tener alguna atención médica.

Los factores de riesgo bien identificados son: sexo femenino, tabaquismo, hipertensión arterial, historia familiar de enfermedad cerebrovascular y estado postmenopáusico.

METODOLOGÍA

- *Diseño de estudio:* Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas.
- *Población y muestra:* Pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, en el periodo de tiempo comprendido desde enero 2016 hasta noviembre del 2016.
- *Intervención:* Medición de diámetro arterial en diferentes segmentos para evaluación de vasoespasmo por angiografía por sustracción digital vs angiotomografía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes que cursaron con HSA aneurismática.
2. Pacientes llevados a sala de angiografía para procedimiento diagnóstico y/o terapéutico.
3. Pacientes que cuentan con estudio de angiotomografía previo a la angiografía.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con HSA con falla renal.
2. Pacientes con HSA alérgicos al medio de contraste.
3. Pacientes con HSA con acceso venoso periférico inadecuado para la toma de la angiotomografía.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática, con confirmación por imágenes del evento.

Variables

a. Demográficas:

- i. Edad, sexo.
- ii. HSA: Tiempo de evolución de la HSA, escala de Fisher, escala de Hunt & Hess, localización del aneurisma, tamaño del aneurisma, morfología del aneurisma.
- iii. Tratamiento con nimodipino y depuración de creatinina.

b. Dependientes:

- i. Vasoespasmo: Evidenciado por angiotomografía, evidenciado por doppler, evidenciado por angiografía por sustracción digital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- a. Para las variables categóricas se calculó las frecuencias y proporciones.
- b. Para las variables cuantitativas se calculó las medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a su distribución.
- c. Los estudios de angiotomografía fueron evaluados por dos neurorradiólogos y en caso de discrepancia un tercer evaluador fue requerido.

- d. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y el área bajo la curva para la angiotomografía,
- e. Se realizó un correlación de Spearman para comparar las localizaciones del vasoespasmo por angiotomografía y angiografía.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al reglamento de investigación clínica del INNN, el cual se basa en el Reglamento de la Ley General De Salud en materia de Investigación para la Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1- 2002, Instalación y operación de la farmacovigilancia, Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos y en los Lineamientos para la Administración de los Recursos de Terceros destinados a financiar Proyectos de Investigación de los Institutos Nacionales de Salud.

Es una investigación con riesgo mayor que el mínimo, se obtendrá consentimiento informado para la participación del estudio.

Los investigadores conocen el código de Núremberg, el Reporte Belmont y la Declaración de Helsinki. Se respetó la información de las historias clínicas revisadas durante el estudio.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero: Este estudio pretende demostrar las ventajas de la realización de Angiotomografía para el estudio de vasoespasmo secundario a hemorragia subaranoidea aneurismática.

Recursos con los que se cuenta: Los estudios que se realizaron a los pacientes hacen parte del seguimiento de la enfermedad actual, siendo cubiertos por el paciente.

Análisis del costo por paciente: El estudio de angiotomografía se realizara ante la sospecha de vasoespasmo por aumento de velocidades en doppler y disminuirá la necesidad de angiografía de sustracción digital como método diagnóstico de vasoespasmo. El paciente solo será llevado a método invasivo de angiografía y angioplastia en caso de confirmación de vasoespasmo.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero 2016 hasta noviembre del 2016, 35 pacientes fueron llevados a angiografía diagnóstica y/o terapéutica por HSA con sospecha de vasoespasmo, de los cuales, en 28 casos estuvo disponible para su análisis una angiotomografía previa.

Dieciocho pacientes (64,3%) fueron mujeres, con una mediana de la edad: 47 años (RIC:41 – 58.5 años).

La severidad clínica e imagenológica al ingreso de los pacientes se distribuyó de la siguiente manera (figura 1 y 2). En la escala de Hunt y Hess, los estadios 2 y 3 fueron los más frecuentes, con un porcentaje del 21,43% y 57,14% respectivamente.

Figura 1. Distribución de los pacientes según la severidad clínica.

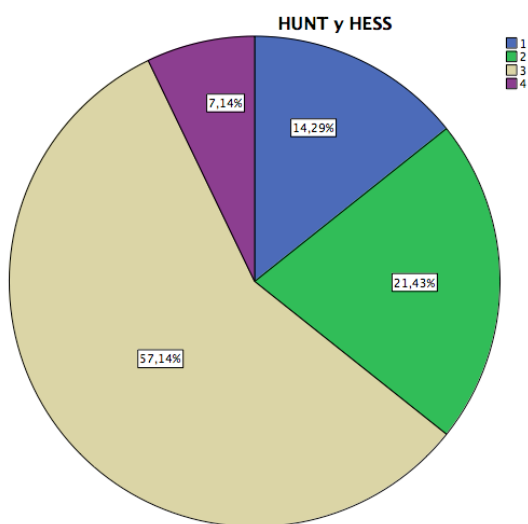
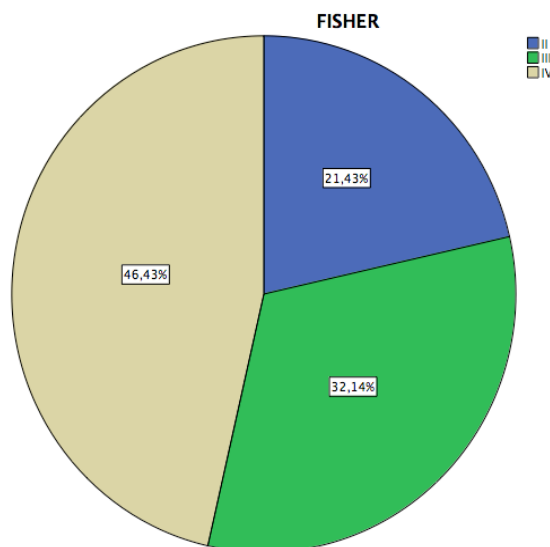
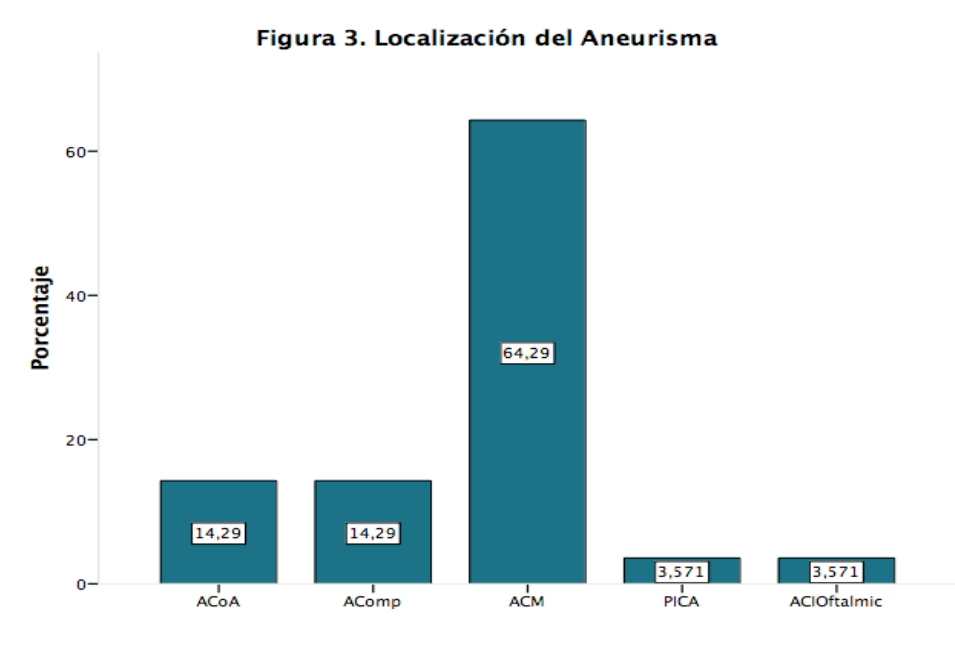


Figura 2. Distribución de la hemorragia subaracnoidea.



Con respecto a la escala de Fisher, el 32,14% debutaron en estadio III y 46,43% en estadio IV, demostrando una severidad importante en nuestro grupo de pacientes.

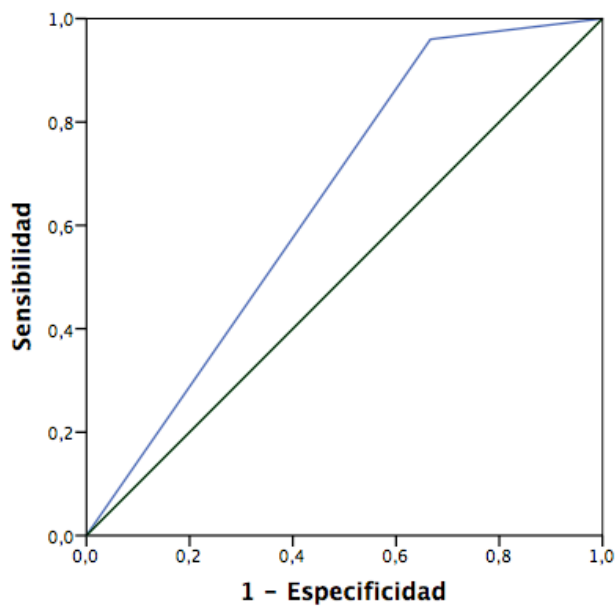
La localización mas frecuente del aneurisma responsable de la HSA fue en la ACM (64,29%), seguido por ACoP y ACoA, ambos casos con 14,29% (Figura 3). En cuanto a la morfología del aneurisma; el 67,9% fueron saculares, el 21,4% lobulados y el 10,7% multilobulados. No se encontraron aneurismas múltiples en los pacientes incluidos en el estudio.



De los 28 pacientes con sospecha de vasoespasmo, tras la realización de la angiografía cerebral, se confirmó en 25 (89,28%) pacientes. La angiotomografía previa fue positiva para vasoespasmo en 26 (92,85%) de los casos.

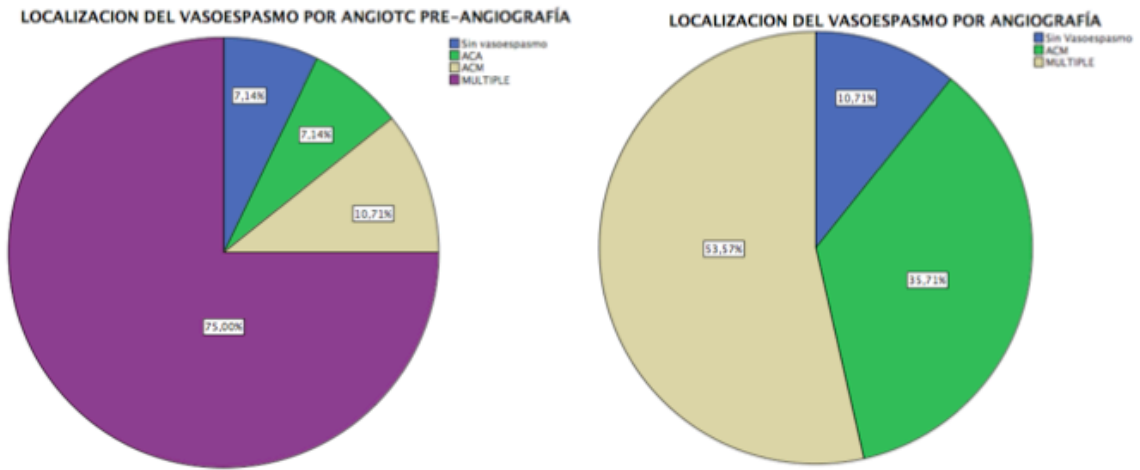
Se estimó una sensibilidad: 96%, Especificidad:33%, VPP:92% y VPN:50% para nuestra población, con un área bajo la curva de 0,67 (figura 4).

Figura 4. Area Bajo la Curva de la Angiotomografía como prueba diagnóstica para el vasoespasma cerebral



La localización del vasoespasma no se correlaciono de forma adecuada en los métodos diagnósticos usados (Rho-Spearman: 0,439; p:0,019). La figura 5 muestra las diferencias entre las localizaciones del vasoespasma estimadas por angiotomografía en comparación a las estimadas por angiografía.

Figura 5. Correlación entre la localización del vasoespasmio por Angiotomografía y Angiografía cerebral.



DISCUSIÓN

El estudio de tomografía se utiliza en forma común para valorar causas de deterioro neurológico, después de la HSA tales como la hidrocefalia, resangrado o progresión de la hipertensión intracraneal. En estudios previos se realizó una valoración de la angiotomografía como método diagnóstico de vasoespasma cerebral.

El objetivo de este estudio fue evaluar si la angiotomografía podría representar una alternativa no invasiva a angiografía para el diagnóstico de vasoespasma., realizándose primero el estudio no invasivo en pacientes con sospecha de vasoespasma y luego realizar la angiografía. La angiotomografía parecía ser un ideal candidato, y la técnica más adecuada para pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos (UCI), pudiéndose obtener con frecuencia como parte del estándar de atención en el seguimiento de pacientes con aneurismas intracraneales, incluso en pacientes hemodinámicamente inestables

En la literatura Anderson et al y Otawara et al, reportaron en la angiotomografía una elevada exactitud para el vasoespasma proximal comparado con el vasoespasma distal; Yoon et al, reportaron sensibilidad independiente de la localización del 97,5%. En nuestro estudio se demostró una sensibilidad del 96% sin embargo no se correlaciona bien en cuanto la segmento afectado, demostrando esta sensibilidad en los troncos principales.

Wintermark et al recientemente condujeron un estudio en el que reportó que el vasoespasmo fue mas efectivamente diagnosticada por la angiotomografía y fue muy exacto para demostrar vasoespasmo severo.

Nuestros resultados aún deben verificarse en futuros estudios longitudinales prospectivos, donde será posible comparar los resultados obtenidos con la angiotomografía y la angiografía cuando se sospecha vasoespasmo con los estudios iniciales realizados al ingreso del paciente. Esto permitirá distinguir las arterias con vasoespasmo de las hipoplásicas del polígono de Willis y también para evaluar la correlación entre la evolución

CONCLUSIONES

La angiotomografía da una evaluación precisa para evaluación inicial de pacientes con vasoespasmo y logra resultados similares a los obtenidos por angiografía. Puede ser utilizado como una herramienta no invasiva para seguimiento de pacientes con aneurismas intracraneales rotos y estudio inicial para seleccionar pacientes que requieran posterior angiografía y manejo con angioplastía.

BIBLIOGRAFIA

1. Abraham MK. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin NA* [Internet]. 2016;34(4):901–16. Available from <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.06.011>.
2. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(7):635–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70126-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70126-7).
3. Lovelock CE, Rinkel GJE, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2010;74(19):1494–501.
4. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A van GJ. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997;28(3):660–4.
5. J. Max Findlay, Joshua Nisar, Tim Darsaut. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43: 15-32. doi:10.1017/cjn.2015.28.
6. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391–5.
7. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: I. Incidence and effects. *J Clin Neurosci*. 1994;1:19-26.
8. Koide M, Nishizawa S, Ohta S, Yokoyama T, Namba H. Chronological changes of the contractile mechanism in prolonged vasospasm after subarachnoid hemorrhage: from protein kinase C to protein tyrosine kinase. *Neurosurgery*. 2002;51:1468-76.
9. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28:252-6.
10. Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F. Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1989;25:736-46.
11. Rinkel G, Feigin V, Algra A, et al. Calcioantagonistas para la hemorragia subaracnoidea por aneurisma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)