

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina



Tesis doctoral

**Parámetros hemodinámicos de la
vascularización cerebral normal y tumoral
por Ecografía Doppler, en pacientes
pediátricos irradiados. Comparación con
otras técnicas de imagen.**

Natalia Sandin Hernández

Dirección: Prof. Dra. Dña. Carmen Martín Hervás

Madrid 2015



Tesis doctoral

**Parámetros hemodinámicos de la
vascularización cerebral normal y tumoral
por Ecografía Doppler en pacientes
pediátricos irradiados. Comparación con
otras técnicas de imagen.**

Directora: Dra. Carmen Martín Hervás

Asesores: Dra. Ana Mañas

Dr. Luis A. Glaría Enriquez

Lic. Olga Franco Navarro

Dra. Virginia Ranero Aparicio

Madrid 2015

AGRADECIMIENTOS



Doña Carmen Martín Hervás, Profesora Asociada del Departamento de Medicina (Radiología) de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, directora de la Tesis presentada por Doña Natalia Sandín Hernández.

CERTIFICA

Que **Doña Natalia Sandin Hernández** ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo para optar al grado de Doctor en Medicina titulado: **“Parámetros hemodinámicos de la vascularización cerebral normal y tumoral por Ecografía Doppler en pacientes pediátricos irradiados por tumores. Comparación con otras técnicas de imagen”**, cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Madrid 2015

Carmen Martín Hervás

RESUMEN

RESUMEN

La regulación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es un factor determinante entre los mecanismos implicados en el desarrollo de lesión cerebral por ello muchos investigadores buscan técnicas fiables de medición de los parámetros con los que se relaciona, cuyo uso viene limitado en niños por la necesaria inocuidad del proceder, facilidad de aplicación y precisión para detectar cambios rápidos que se producen en cortos períodos de tiempo. La ecografía con técnica Doppler como proceder que permite evaluar la vascularización supuso una esperanza de mejorar el conocimiento de la etiopatogenia de la lesión cerebral, que aún sigue teniendo resultados contradictorios. Con el objetivo inicial de aplicar este método de diagnóstico en pacientes pediátricos cubanos se diseñó esta investigación que ha tenido dos fases. En una primera fase se estudiaron con Ecografía Doppler Cerebral codificada a Color (EDCC) transfontanelar 517 pacientes, que se dividieron por grupos de edades, y se clasificaron en sanos y enfermos. Se estudiaron las velocidades pico sistólica (VPS), final diastólica (VFD) y media (VM), índices de resistencia (IR) y pulsatilidad (IP) en Arterias Cerebral Anterior (ACA), Media (ACM) y Posterior (ACP), obteniéndose de la muestra de niños sanos valores de referencia de normalidad por edad para las distintas arterias. Las velocidades sistólicas, diastólicas y medias aumentaron en la medida que aumentaba la edad y disminuyeron los índices de resistencia. Las medias de la VPS, VFD y VM fueron superiores para la ACM en todos los grupos de edades, con diferencias significativas entre una arteria y otra ($p=0.05$). En la segunda fase se aplicó este método de diagnóstico en un grupo de pacientes pediátricos con tumores cerebrales que tuvieran ventana de acceso cerebral sin interposición ósea, se estudiaron durante 5 años, 18 pacientes en los cuales se realizó EDCC seriada en 7 momentos de la evolución de su enfermedad, ecografía de troncos supraorticos y ecografía orbitaria para determinar si existían modificaciones vasculares cerebrales y en vasos del cuello y su relación con la radioterapia (RT), los trastornos cognitivos y alteraciones parenquimatosas cerebrales encontradas en estos pacientes. Se compararon los resultados obtenidos con EDCC con los hallazgos en otros métodos de diagnóstico por imagen, con los resultados hemodinámicos encontrados en niños sanos de la primera parte de la investigación y con las referencias de otros estudios vasculares cerebrales realizados en niños con técnica Doppler. Se encontraron modificaciones significativas en las velocidades y el IR de algunas arterias cerebrales en relación con el tiempo transcurrido tras la RT, dosis, edad localización y tamaño tumoral. Identificandose patrones de comportamiento. No se encontraron modificaciones estadísticamente significativas de las velocidades de las arterias cerebrales en relación con los trastornos cognitivos encontrados 5 años tras la RT, pero si con el IR. Los pacientes que tuvieron trastornos de memoria (72,22 %) tenían valores de IR por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales. El 77,78 % de los pacientes tuvo trastornos del aprendizaje, el 69,23% de estos casos tenía tumor localizado en fosa posterior ($p=0.029$) y edad mayor de 5 años al comienzo de la enfermedad, en su mayoría (76,92%) habían recibido dosis totales de radioterapia mayores de 35Gy. La sensibilidad y especificidad de la EDCC fue superior en detectar alteraciones vasculares relacionadas con recidiva tumoral, radionecrosis y enfermedad cerebrovascular. Se encontró una alta frecuencia de ECV extra e intracraneal con riesgo potencial en los niños irradiados por tumores, resultando efectiva la ultrasonografía Doppler para su detección precoz.

Palabras clave: Neuroultrasonografía Doppler, ecografía Doppler cerebral, niños, tumores, radioterapia, toxicidad vascular. Velocidades en arterias cerebrales. trastornos cognitivos.

En los pacientes con tumores cerebrales operados e irradiados durante la evolución de su enfermedad se producen alteraciones hemodinámicas cerebrales responsables de muchos de sus síntomas clínicos, algunos demandan atención urgente, otras de estas alteraciones pasan inadvertidas o solapadas por el gran cortejo de síntomas que pueden presentar, otras las más tardías y graves, pasan un largo período asintomático llamado “período de silencio” (Corderre et al late effects.... Citar otras) antes de que aparezcan alteraciones estructurales que puedan ser diagnosticadas por los métodos de imágenes habitualmente disponibles y protocolizados en estos casos, (). En todos los casos es imprescindible identificar el origen de estas alteraciones como parte del proceso del estudio y tratamiento del paciente, sin embargo, y a pesar del amplio espectro de métodos diagnósticos disponibles un porcentaje alto de los casos pasa el cuadro agudo sin un diagnóstico definitivo o se presumen clínicamente las posibles causas de los síntomas, por lo demás esperadas en estos pacientes, sin poder comprobar la etiología, el fracaso en el diagnóstico puede estar condicionado por la naturaleza intermitente de las modificaciones hemodinámicas en alteraciones cerebro vasculares, las limitaciones de cada una de las técnicas y en parte, también debido a las diferencias de protocolos o algoritmos diagnósticos empleados (), que a su vez también dependen de los recursos disponibles en cada centro, y el nivel de especialización de los médicos del grupo básico de trabajo en el tema en particular .

Los procedimientos diagnósticos más utilizados en la evolución de estos pacientes en la mayoría de los centros hospitalarios son la TAC y la RM simple y contrastada; por sus resultados y la situación clínica se establecen la mayoría de los estadiamientos con las limitaciones para cada técnica que ya hemos mencionado antes, cuando los hallazgos de la resonancia y la Tomografía no son concluyentes o cuando la imagen obtenida por estos métodos, ofrece dudas diagnósticas, lo que habitualmente ocurre en este tipo de pacientes , o existen discrepancias porque la clínica orienta a etiologías de otro tipo, la realización de SPECT cerebral, como se conoce, es uno de los estudios indicados en los protocolos, sin embargo acceder a la posibilidad de

Justificación, hipótesis u objetivos.

realizarla es también difícil, porque no está ampliamente disponible en nuestro país son pocos los centros que tienen este recurso .

Con la disponibilidad de los equipos de ecografía con técnica Doppler se han ampliado las posibilidades de llevar a cabo esta exploración de forma inmediata. La oportunidad de efectuar estudios en modo B, obtener un mapa color vascular y realizar análisis cuantitativos de las velocidades, IR e IP de los vasos sanguíneos cerebrales así como, la de obtener imágenes vasculares semejantes a la angiografía (por la amplia ventana en los pacientes operados que tienen grandes áreas de craniectomía) ha favorecido su aplicación en la evaluación de todo tipo de patología vascular en los casos de nuestra serie, es un método fácilmente reproducible, rápido, disponible, no invasor, no requiere preparación del paciente, no necesita contraste y no usamos sedación. Como inconvenientes podemos señalar: lo que se ha señalado en otras ocasiones de ser un método operador dependiente pero con la aclaración de que la cuantificación de los parámetros hemodinámicos es muy objetiva, tras regular los aspectos técnicos del equipo que puedan causar errores en las mediciones.

En los últimos años han aparecido muchas publicaciones sobre la utilización de la ecografía Doppler en la evaluación de arterias intracraneales tanto en adultos (21,22,23) como en niños fundamentalmente referida a neonatos , o con DTC en niños mayores , numerosas publicaciones en síclémicos, en accidentes cerebrovasculares, muy pocas en este grupo de paciente con craniectomías enfocadas fundamentalmente a la evaluación del área quirúrgica complicaciones como el vasoespasmo o la muerte cerebral, ninguna en la evaluación secuencial por ecografía sin interposición ósea de todos los territorios arteriales cerebrales en niños operados .

Por otra parte investigaciones relativamente recientes en el campo de la oncología infantil se han enfocado en los tumores cerebrales de la niñez como las resumidas por Pollacket al.

A través de la creación de consorcios para el estudio de tumores cerebrales pediátricos se han introducido directrices o protocolos para los estudios de imágenes, para la radioterapia que permitan realizar comparaciones entre estudios así como darle continuidad a la evolución de la enfermedad.

Justificación, hipótesis u objetivos.

Estudios previos han demostrado que la vasta mayoría de los gliomas del tallo cerebral pueden ser diagnosticados por los hallazgos imagenológicos en el contexto clínico apropiado, el uso rutinario de biopsias para el diagnóstico histológico goza de poco favor por la frecuencia con que se obtienen resultados no útiles como consecuencia del difícil acceso al material biológico de esta zona lo cual podría introducir nuevos enfoques de estudio. también se han introducido nuevas líneas de investigaciones en niños con meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales por distintos grupos oncológico para el estudio de tumores cerebrales infantiles que se enfocan en el estudio de la eficacia y toxicidad de nuevas terapias para lograr la regresión tumoral completa y el control de la enfermedad sin incrementar la toxicidad .

Los avances en la cirugía y los tratamientos adyuvantes han mejorado el pronóstico para varios tipos de tumores cerebrales infantiles como el meduloblastoma, las técnicas moleculares están siendo introducidas como una forma refinada de estratificación terapéutica para numerosos subtipos tumorales y pueden ayudar a identificar nuevos blancos para los hasta ahora tumores resistentes están también aplicándose selectivamente en el manejo de lesiones de alto riesgo y siendo evaluada su efectividad en la progresión tumoral.

Sin embargo, la técnica del eco Doppler cerebral realizado a través de las áreas de craniectomía al visualizar directamente y en tiempo real el parénquima cerebral supone un estudio con gran potencial para explorar, en el reconocimiento de la patología vascular aguda del paciente en tratamiento por tumor cerebral y en los efectos vasculares cerebrales que de estos tratamientos se derivan ya sea en la evaluación post quirúrgica, durante la quimio o radioterapia y particularmente en la determinación de signos que puedan correlacionarse con toxicidad vascular de la radioterapia ya sea a corto, mediano o largo plazo, por la posibilidad que ofrece de evaluar cualitativamente por visión directa el parénquima cerebral y además de medir cuantitativamente valores de velocidad e índices de resistencia que aportan información sobre el flujo vascular regional. No cabe duda alguna de que pueda jugar un importante papel en el algoritmo o protocolos de diagnóstico y seguimiento por imágenes de estos pacientes, particularmente en pediatría.

Justificación, hipótesis u objetivos.

Sólo hay un estudio piloto con una serie corta de siete pacientes en los que si se practicó la TCMD antes que la RT (107). No hemos encontrado ninguno con suficiente evidencia científica en el que el Doppler se practicó como exploración inicial en el diagnóstico de las alteraciones vasculares previo a la realización de TAC o RM ni de utilización de Doppler de TSA en estos pacientes.

Por otra parte hay pocos originales en los que se menciona el tiempo que transcurre desde que comienzan los síntomas hasta que se lleva a cabo la exploración con RM , TAC SPECT y su correlación con el Doppler

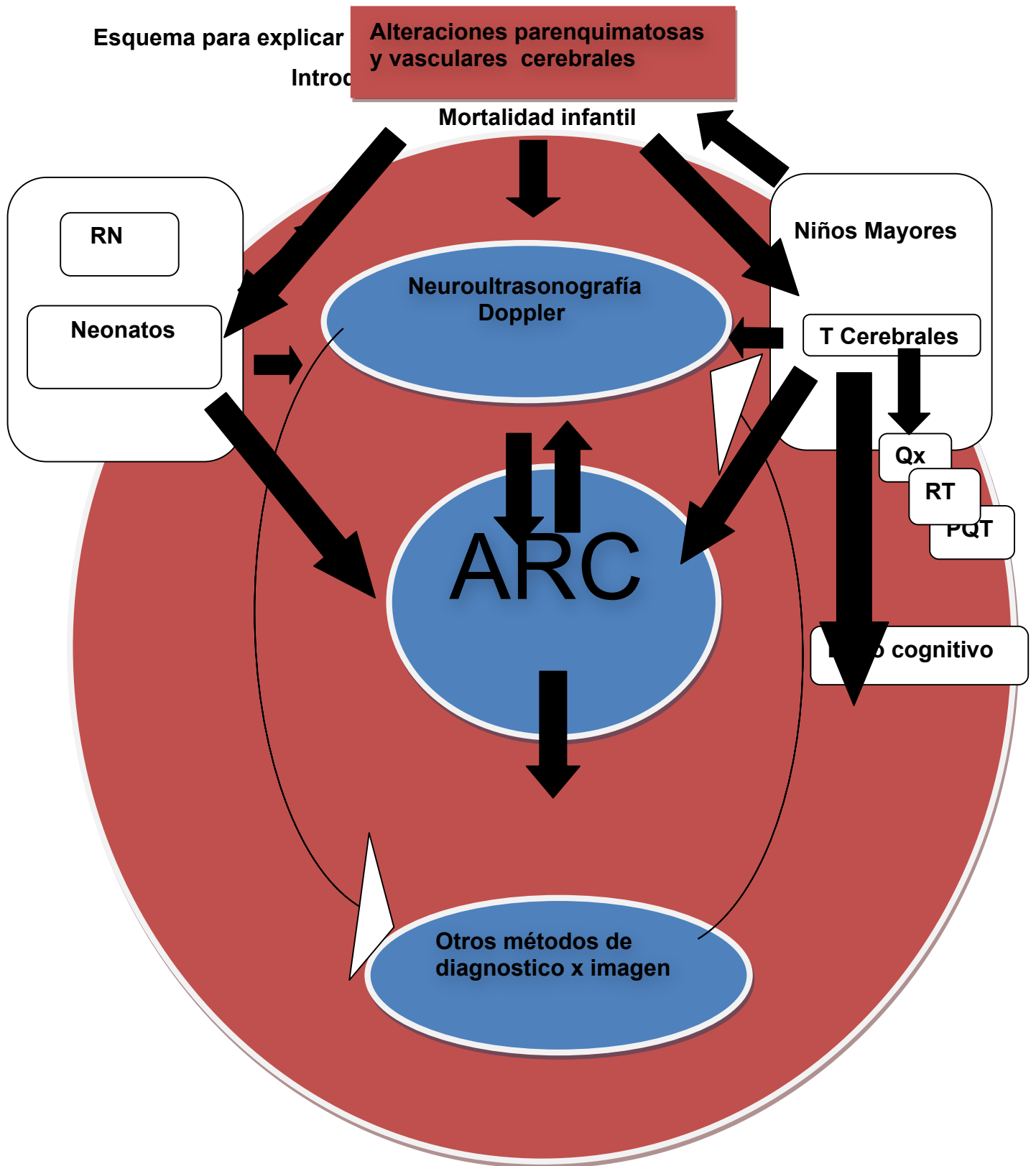
En los centros hospitalarios de nuestro país se disponen de uno o varios equipos con técnica Doppler en los departamentos de Imagenología, en las unidades de terapia de algunos centros se disponen de transductores transcraneales para la realización de Doppler duplex utilizado primordialmente para el diagnóstico de muerte encefálica, sin imagen de mapa a color, en las unidades de ictus. Los equipos de RM están en hospitales de adultos y en uno solo de nuestros hospitales pediátricos de la ciudad de la Habana por lo que en la coordinación, el traslado se enlentece el tiempo para su realización, además si el niño es muy pequeño y necesita sedación, este aumenta por la necesidad de anestesiista, unido a que las condiciones clínicas no hacen, en muchas ocasiones, posible el traslado del paciente, ni la realización del estudio.

En nuestro medio es posible realizar a los pacientes pediátricos operados por tumores una ecografía Doppler cerebral como primer paso diagnóstico después de la cirugía y antes de iniciar la RT y después en cualquier momento que se presenten síntomas que sugieran alteraciones vasculares cerebrales, incluso a la cabecera del paciente trasladando el equipo, también incluir el estudio en los protocolos de evaluación a largo plazo de estos casos, que es mas factible de repetir seriadamente como se crea necesario para detectar alteraciones que se producen en cortos períodos de tiempo y comparar secuencialmente las modificaciones que se produzcan tanto cualitativas como cuantitativamente por la disponibilidad mayor de este medio de diagnóstico por imagen, que los otros con los que actualmente contamos. La inclusión de la

Justificación, hipótesis u objetivos.

Ecografía Doppler cerebral puede dirigir con la información obtenida el siguiente paso de la estrategia diagnóstica y/o terapéutica.

Nuestra intención tras concluir esta investigación es aportar elementos necesarios para incluir la ecografía Doppler cerebral como procedimiento de primera línea en el algoritmo de diagnóstico y seguimiento imagenológico de los pacientes pediátricos con tumores cerebrales irradiados con áreas de craniectomías, orificios de trepano, suturas; que constituyan ventanas de acceso sin interposición ósea, suponemos que en muchas situaciones clínicas que se presentan en estos pacientes la neurosonografía Doppler, que tiene la ventaja adicional de la visualización simultánea del parénquima cerebral en tiempo real y de la vascularización cerebral puede aportar información relevante capaz de modificar el orden de los procedimientos, acortar el proceso de diagnóstico, contribuir en el manejo terapéutico y definir pronósticos.



ARC: Autorregulación Cerebral

Justificación, hipótesis u objetivos.

Qx: cirugía **PQT:** poliquimioterapia **RT:** Radioterapia **T:** Tumor **RN:** recién nacidos.

MARCO TEÓRICO

MARCO TEÓRICO

BASES FISIOLÓGICAS DE LA CIRCULACIÓN SISTÉMICA Y REGIONAL CEREBRAL EN NIÑOS

La hemodinámica del niño tiene peculiaridades importantes, la circulación fetal es una circulación de tipo paralelo, con cortocircuitos extracardíacos, elevada resistencia vascular pulmonar y un gasto cardíaco relativamente bajo donde el intercambio gaseoso se realiza a nivel placentario. En contraposición la circulación neonatal es una circulación en serie, sin cortocircuitos intracardíacos, con una resistencia pulmonar baja y un gasto cardíaco relativamente alto donde el intercambio gaseoso es a nivel pulmonar, el conducto arterioso se cierra en las primeras 24h lo que también contribuye a la disminución de la presión arterial pulmonar, en el corazón predomina el volumen de masa muscular no contráctil, una gran reserva de glucógeno miocárdica y una capacidad aumentada de glucólisis todo lo que condiciona una baja complianza ventricular que se manifiesta por un bajo volumen durante la diástole y una disminución de la contractilidad ventricular en esta etapa, en consecuencia el volumen diastólico ventricular está reducido, limitando el volumen de eyección ventricular (volumen latido), que prácticamente se mantiene constante 1,5ml/kg, (citar ruzza). El gasto cardíaco continúa incrementándose pasada la etapa neonatal ante las demandas fisiológicas del crecimiento alcanzando hasta 200 ml/kg/min, con un índice cardíaco de 4L/min/m²,

los mecanismos de aumento del gasto cardíaco, entre los que se encuentran las hormonas tiroideas, catecolaminas y cortisona, además de los mecanismos de autorregulación vascular; llevan un flujo sanguíneo mayor a nivel miocárdico, renal e intestinal con una disminución en sistema nervioso central y adrenal. En etapas posteriores de la infancia a medida que aumenta la edad se incrementa el porcentaje de masa contráctil en las paredes ventriculares de manera que progresivamente aumenta el volumen latido ventricular a la vez que disminuye la frecuencia cardíaca, a los dos meses se produce hipertrofia fisiológica, progresivamente la fisiología cardíaca parece más a la que define el comportamiento hemodinámico del adulto .**ruzza**

Una vez oxigenada la sangre en los pulmones debe ser distribuida por la circulación arterial sistémica hasta los tejidos de acuerdo a sus necesidades y funciones para ello el sistema vascular se estructura en:

Grandes arterias: que tienen capa media de tipo elástico, velocidad aproximada 33cm/seg, superficie total $2,5\text{cm}^2$, TA 120/70 mmHg, su función es impulsar y regularizar el flujo sanguíneo pulsátil del corazón.

Pequeñas arterias: capa media de tipo muscular, TA 80/60 mmHg velocidad aproximada 10cm/seg, superficie total 20cm^2 . La contracción muscular modifica la luz del vaso y determina la distribución del flujo y la resistencia vascular, junto con las arteriolas constituyen los vasos de resistencia.

Arteriolas: miden entre 20 y 40 μm de diámetro, tienen capa media con una o dos capas regulares de células musculares, TA: 30mmHg, velocidad 0,2cm/seg superficie total 40cm^2 , modifican ampliamente la cuantía del flujo sanguíneo que se dispensa en la red capilar de su territorio porque pueden variar el tono de la pared muscular que poseen se ramifican 4 ó 5 veces hasta las arteriolas terminales cuya capa muscular se estructura de modo intermitente en 1-2 capas anulares para formar los esfínteres precapilares estos a su vez actúan como válvulas de control regulando el número de capilares que están perfundidos en una red capilar definiendo con ello la distancia capilar célula que es determinante en la función de intercambio metabólico.(Muñoz B, Ruzzatarriopg 351)

Anastomosis arterio-venosas: actúan como cortocircuitos entre la circulación arterial y venosa, poseen dispositivos de apertura y cierre similares a los esfínteres precapilares y con ellos regulan la cantidad de oxígeno que un tejido es capaz de extraer de la sangre.

Red capilar: longitud 0,3-1mm, diámetro aproximado 5-15 μm , TA: 20-10mmHg velocidad aproximada 0,03 cm/seg, superficie total 2.500cm^2 , su pared es muy delgada y permeable a moléculas pequeñas, algunos son de gran diámetro constituyendo canales capilares preferenciales que aunque tienen funciones de intercambio metabólico también actúan como cortocircuitos entre la circulación arterial y venosa, otros de menor tamaño constituyen los capilares auténticos.

Vénulas y venas pequeñas: tienen delgada pared muscular espiral, TA 15-20 mmHg, superficie total $250,80\text{cm}^2$, en función de su tono muscular ejercen

funciones de almacenamiento sanguíneo, se les denomina por ello vasos de capacitancia (citar), de esta manera los órganos con gran actividad metabólica como corazón y cerebro reciben una alta proporción de flujo sanguíneo con relación a su peso.

El sistema venoso compone el 64% de la volemia, el sistema arterial 13%, arteriolas y capilares 7%, circulación pulmonar 9 %.

La Regulación del tono vascular sistémico abarca funciones de integración hormonal, neural y mecanismos de control locales dentro estos está la autorregulación que es la capacidad de la circulación regional para el mantenimiento del flujo constante dentro de un rango de presión de perfusión, así cuando disminuye la presión de perfusión ocurre vasodilatación local, reduciendo la resistencia vascular y manteniendo el flujo sanguíneo regional, siendo este mecanismo de regulación independiente del control neural o humoral, esta actividad autorreguladora se ha demostrado en cerebro, miocardio, riñón y retina.

El cerebro en desarrollo es muy dependiente de una perfusión mantenida debido a la ausencia de reservas intrínsecas de energía y sustratos, si bien el cerebro inmaduro es capaz de utilizar sustratos energéticos como cetonas, lactatos o ácidos grasos libres (Cabañas et al cap. 41 de Ruzza).

En determinadas zonas del cerebro en desarrollo la perfusión es menor, aún en condiciones de normalidad, son las llamadas áreas de vascularización limítrofe o terminal que corresponden a las zonas irrigadas por las ramas terminales de las principales arterias cerebrales, estas áreas son especialmente vulnerables a la isquemia o hipoperfusión global, según el momento evolutivo varían: en el RN a término corresponden a la región parasagital del cortex en los hemisferios cerebrales, particularmente a nivel parieto-occipital, en el recién nacido prematuro corresponden a la sustancia blanca periventricular. Estas zonas van cambiando a medida que progresa la edad. Poner aquí cambios en la perfusión cerebral en relación con la maduración funcional.

El flujo vascular depende del tono vascular, la contracción elástica de los vasos sanguíneos mantiene constante el flujo de eyección a través de la circulación arterial, incluso en diástole, dicho flujo al desplazarse por los vasos sanguíneos provoca una tensión perpendicular sobre la pared del vaso en dirección radial a lo largo del eje arterial manteniéndolo dilatado en todo su trayecto trayendo como consecuencia cambios metabólicos en el endotelio, el flujo afecta al metabolismo endotelial con liberación de sustancias vasoactivas, la vasodilatación mediada por el flujo contribuye a entregar una mayor cantidad de oxígeno y nutrientes a nivel tisular. La vasculatura del músculo liso mantiene un estado de tensión desde el cual puede ocurrir contracción y relajación. El diámetro de la arteriola es inversamente proporcional al tono vascular intrínseco pudiendo ser este modificado por la inervación neural y sustancias humorales vasoactivas.

ADAPTACIÓN VASCULAR AL ESTRÉS MECÁNICO

Las adaptaciones vasculares tienen como propósito que el sistema circulatorio se adecue a las necesidades de los tejidos, el endotelio es fundamental en el ajuste del diámetro arterial, el cual bajo estímulos mecánicos como son los cambios en su distensibilidad y tensión inician una respuesta química y estructural a nivel de las células vasculares con el fin de incrementar el flujo sanguíneo, en el caso de hipoxia tisular se favorece la producción de factor de crecimiento vascular endotelial que estimula la migración de células endoteliales de las zonas perfundidas a las isquémicas conociéndose este fenómeno como angiogénesis.

El cerebro en desarrollo aunque tiene globalmente menor demanda energética y de oxígeno que el cerebro adulto, en las zonas de desarrollo neuronal activo, particularmente la sinaptogénesis, utilizan el oxígeno intensamente. Existiendo una marcada activación enzimática de sodio, potasio y ATP-asa y del metabolismo oxidativo, este hipermetabolismo condiciona un consumo energético acelerado. La principal fuente energética del cerebro la proporciona la glucosa que genera por glucólisis aerobia moléculas de ATP, cuando existe precariedad de oxígeno tisular la glucólisis es anaerobia generándose menos ATP ocurriendo una rápida extinción de fosfatos y acumulándose lactato e hidrógeno. (CITAR)

La media del flujo sanguíneo cerebral regional normal es de aproximadamente 50 ml/100 gr/min, casi 800 ml de sangre por minuto para todo el cerebro, de este volumen la corteza, la región frontal y precentral reciben un flujo mayor que las regiones posteriores y temporales. Por otra parte, la sustancia gris recibe un débito cuatro veces más elevado (80 ml/100 gr/min) que la sustancia blanca (20 ml/100) gr/min). Las arteriolas forman el sistema de resistencia del encéfalo donde se regulan la mayor parte de las variaciones regionales o globales del FSC, el FSC en las grandes arterias y en las arteriolas varía de forma directa a la presión de perfusión cerebral y a la cuarta potencia del radio y de forma inversamente proporcional a la longitud del circuito y a la viscosidad sanguínea la mayor parte del flujo proviene de la arteria carótida común(citar 16,17,18 de mphil)

Fisiopatología de la microcirculación cerebral. Barrera Hemato-Encefálica (BHE)

Se le denomina BHE a la combinación de mecanismos físicos y enzimáticos que previenen o limitan la entrada pasiva de macromoléculas, sustancias polares, neurotransmisores, péptidos y electrolitos de los vasos al intersticio cerebral (16). Es una estructura localizada en los capilares del SNC que limita el paso de los componentes plasmáticos al compartimento extracelular de éste.

La BHE aísla las células cerebrales del compartimento intravascular, siendo la responsable de mantener un medio extracelular relativamente constante en su composición. De no existir esta barrera, el encéfalo estaría sometido a las continuas fluctuaciones de los niveles plasmáticos de iones, hormonas y aminoácidos, algunos de los cuales tienen una acción directa sobre el SNC.

La BHE se encuentra en todos los mamíferos y está bien desarrollada en el momento del nacimiento. El desarrollo de la BHE se debe a la aparición entre la 9ª y la 15ª semana de desarrollo embriológico de uniones estrechas entre las células endoteliales contiguas, unido al aumento del grosor de la lámina basal, al desarrollo de las prolongaciones citoplasmáticas pericapilares de los astrocitos con desaparición progresiva del espacio pericapilar y disminución

del número de vesículas de pinocitosis. Las células endoteliales no están predeterminadas a formar parte de la BHE sino que son los astrocitos los que les inducen esta capacidad. La efectividad óptima de la BHE se alcanza con la maduración funcional de sus estructuras, lo que se demuestra en la patogénesis de ciertas alteraciones perinatales.

La red capilar del SNC es continua, pero localmente depende de arteriolas penetrantes, que desde el punto de vista funcional se comportan como vasos terminales. Aunque la densidad capilar es mayor en la sustancia gris que en la blanca, no puede establecerse una relación constante entre la densidad capilar y el consumo de oxígeno al existir fluctuaciones del flujo sanguíneo que dependen de la actividad neuronal. Por otra parte, la permeabilidad capilar también presenta variaciones regionales que se atribuyen a diferencias en las necesidades metabólicas, grado de desarrollo de las estructuras que forman parte de la BHE, densidad capilar y flujo sanguíneo.

Las funciones del sistema microvascular cerebral atribuidas al endotelio capilar son en realidad desempeñadas por el pericito o los pies del astrocito. Mientras que la célula endotelial regula la permeabilidad de la BHE, *per se*, en general la función del sistema microvascular cerebral es regulado por interacciones paracrinas entre la célula endotelial, el pericito, y los pies del astrocito, además de la inervación neuronal directa de la microvasculatura. citar tesis de barcelona

Características del endotelio capilar cerebral

El endotelio capilar es continuo, sin indicio de fenestraciones, y posee características ultraestructurales e histoquímicas que lo diferencian del endotelio capilar de otros tejidos. Las células endoteliales presentan pocas vesículas de pinocitosis, aunque es posible que en ellas se verifiquen mecanismos de transporte activo de algunas sustancias a través de la membrana citoplasmática que es energéticamente dependiente dado el elevado número de mitocondrias observado en estas células. Por otra parte, las células endoteliales contiguas presentan uniones estrechas que se establecen a nivel de la superposición de determinados puntos de sus membranas plasmáticas. El endotelio cerebral es una de las monocapas de células más compactas y su resistencia eléctrica transendotelial está entre 1000 y 3000

Ohm/cm² (72). Otras capas de células que también presentan uniones estrechas y una alta resistencia eléctrica son el epitelio intestinal, el epitelio renal y el epitelio pigmentario de la retina sin embargo, estas estrechas uniones tienen una cierta plasticidad ya que en determinadas situaciones, pueden abrirse de forma reversible. Éstas están formadas por múltiples componentes reunidos en estructuras complejas comunes a las membranas plasmáticas entre dos células homólogas. Los componentes principales de estas uniones parecen ser dos proteínas de membrana la ocludina y la claudina (89). Las células del endotelio capilar no están conectadas por uniones estrechas en pocas áreas circunscritas del cerebro como hipófisis, glándula pineal, área postrema, el plexo coroideo, en estas áreas el endotelio es muy similar al de cualquier otro órgano de la economía sistémica. Esto ocurre porque estas áreas situadas cerca de los ventrículos cerebrales tienen una función secretora específica que presumiblemente requiere un contacto directo con el plasma.

El pericito es una célula fagocítica que comparte con el endotelio la lámina basal capilar. Esta célula tiene un cuerpo alargado del que salen prolongaciones de disposición longitudinal y circunferencial que se relacionan con varias células endoteliales (un pericito por cada tres células endoteliales). Las prolongaciones de los pericitos raramente abrazan a todo el capilar, existiendo en algunas áreas contactos directos entre las prolongaciones de los pericitos y las células endoteliales, ha sido señalado que entre otras funciones estas células poseen la capacidad de actuar como células contráctiles reguladoras del flujo sanguíneo capilar (295,79), dan soporte mecánico a la pared capilar, participan en procesos inflamatorios y de regeneración, y para algunos autores también tendrían una capacidad fagocitaria y de síntesis (79).

Las prolongaciones citoplasmáticas o pies de los astrocitos recubren el 99% de la superficie de la lámina basal del capilar cerebral. La relación íntima entre los pies de los astrocitos y la célula endotelial fue descrita por Kacem y col. refiriendo que los pies de los astrocitos forman estructuras como escarapelas en la superficie antiluminal de las células endoteliales (172). Los astrocitos envían sus prolongaciones solamente a una célula endotelial, aunque una célula endotelial puede recibir prolongaciones de múltiples astrocitos. La distancia entre el pie del astrocito y el endotelio capilar es tan solo de 200 \pm 0

20 nm in vivo. Este espacio es ocupado por una densa membrana basal, compuesta por nucleósidos, fosfatasa alcalinas, polipéptidos, glicoproteínas y mucopolisacáridos. La capacidad de la lámina basal como barrera es controvertida ya que muchos marcadores convencionales pueden difundir a través de ella. Los astrocitos contienen una elevada concentración de enzimas involucradas en el transporte de agua y sodio y en la producción de energía. Los pies del astrocito parecen tener capacidad para hacer un rápido y sensible ajuste de la microquímica del compartimento extracelular. Se ha observado que las células endoteliales cerebrales envían señales a los astrocitos, e incluso a las neuronas.

Se desconoce hasta que punto la transmisión neuronal y la función cerebral están reguladas por señales provenientes de las células del endotelio capilar cerebral, si bien se sabe, aludiendo a un mecanismo similar, que la contractilidad miocárdica es regulada en parte por las células del endotelio miocárdico.

Permeabilidad de la Barrera Hemato- Encefálica

El movimiento de líquido entre el compartimento intra y extravascular a nivel cerebral depende de los gradientes de presión existentes entre éstos y las propiedades de la barrera que los separan. En el SNC, el movimiento de agua es gobernado por la BHE, la unión altamente especializada entre las células endoteliales determina el tamaño de los poros interendoteliales. a diferencia de lo que ocurre a nivel sistémico, en donde las uniones endoteliales forman poros mas grandes que permiten el paso de electrolitos pero no el de proteínas, en la BHE el tamaño de éstos poros es 60 veces mas pequeño, lo que limita el paso, no sólo de proteínas, sino también el de electrolitos. Sin embargo, el agua por osmosis atraviesa la BHE con facilidad, desplazandose del compartimento menos concentrado al más concentrado para mantener o restablecer el equilibrio osmótico a ambos lados de la BHE. La BHE intacta es impermeable a proteínas y a iones por lo que la presión oncótica contribuye muy poco en el movimiento de agua a nivel del SNC mientras que el efecto osmótico es muy importante (16, 133,329 de tesis barcelona).

Por otra parte, el intersticio cerebral, al estar formado por una matriz espesa de células gliales y neuronas, es muy poco compliante. Ello limita la entrada de agua al intersticio cerebral debido a que la presión hidrostática tisular aumenta rápidamente incluso ante mínimos aumentos del volumen intersticial, por ejemplo en el caso de edema cerebral, preservando la formación de más edema. De este modo, la presión hidrostática capilar normal no es suficiente para causar un edema cerebral importante. Esto se entiende fácilmente al observar como mínimos descensos de la presión oncótica plasmática que producen edema en tejidos periféricos compliantes no lo producen a nivel cerebral, sin embargo, una disminución de la osmolalidad plasmática o un incremento importante y mantenido de la presión venosa cerebral y, por lo tanto de la presión hidrostática capilar puede originar edema cerebral.

La funcionalidad normal de la BHE puede perderse en algunas áreas cerebrales a consecuencia de traumatismo, hemorragia subaracnoidea o cerebral, tumor, isquemia cerebral, etc. En las áreas cerebrales donde la BHE está lesionada, no se establecen gradientes oncóticos ni osmóticos (la concentración de los solutos se equilibra a través de la BHE lesionada), estando los movimientos hídricos únicamente regidos por fuerzas hidrostáticas (133, 329,432). En el cerebro lesionado, la reducción de la osmolalidad plasmática, aumenta el edema y la PIC, principalmente a expensas del cerebro normal donde la BHE está intacta (329). La disminución de la presión oncótica con mantenimiento de la osmolalidad causa edema periférico pero no edema cerebral y en el caso de una lesión cerebral no incrementa el edema cerebral ya constituido a nivel de tejido sano o lesionado (329 de tesis barcelona), aunque, existen estudios que afirman que lo contrario (198),

Toda variación de la osmolalidad plasmática va inducir movimientos de agua a través de la BHE intacta. Ante estas variaciones, el cerebro es capaz de regular su propio volumen, gracias a las modificaciones del contenido intracelular cerebral (160 de tesis barcelona). Un gran número de moléculas con un importante papel biológico (nutrientes, péptidos, hormonas), que no atraviesan la BHE pasivamente, son transportadas al interior del cerebro por mecanismos particulares, que dependen de receptores, estos sistemas no requieren

energía, asegurando así el transporte de ciertos nutrientes como la glucosa, ácidos aminados y ácidos monocarboxílicos. A nivel de los capilares cerebrales, el transporte de la glucosa es asegurado por las proteínas transportadoras de glucosa, presentes en gran cantidad, variaciones moderadas de la glicemia tienen importantes repercusiones sobre la velocidad del transporte de glucosa. El transporte a través de la BHE no representa un factor limitante del metabolismo cerebral de la glucosa, de tal modo que las modificaciones de la disponibilidad tendrán poco efecto sobre el metabolismo energético cerebral en condiciones normales. En cambio, en el curso de la isquemia, el grado de las lesiones tisulares está correlacionado a la acidosis tisular y ésta aumenta en caso de hiperglucemia (16). Dado que el transporte de la glucosa desde la sangre al cerebro depende de la glucemia, su control es particularmente importante en caso de posible isquemia cerebral.

En resumen, la BHE es responsable de la homeostasis del volumen y de la composición del compartimento intersticial del SNC. El elemento clave de su regulación es el endotelio de los capilares cerebrales que secreta el líquido intersticial y sirve de barrera física y enzimática para el paso de las sustancias disueltas desde la sangre al cerebro.

MECANISMOS DE LESIÓN, ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA (EHI)

Las lesiones cerebrales por anoxia- isquemia son la principal causa de secuelas neurológicas crónicas en la infancia, desde el advenimiento del gran desarrollo de los métodos de imágenes en los últimos años los radiólogos tienen una participación activa en el diagnóstico, la comprensión de los mecanismos de las lesiones y en la detección precoz del daño cerebral y de las secuelas crónicas de los niños afectados.

La EHI es el resultado de un proceso global más que focal del cerebro ya sea por disminución del FSC o por hipoxemia severa. En los lactantes y niños se desarrolla cuando la presión de perfusión cerebral es incapaz de mantener los requerimientos cerebrales de oxígeno, los mecanismos causales se inician con anterioridad a la reperfusión, continúan durante la misma y se desarrollan en

horas y días posteriores. Aunque el insulto es global, la lesión resultante tiende a ser zonal o multifocal, el período de latencia de muerte neuronal puede variar desde unas horas hasta varios días, los factores implicados a lo largo del tiempo son muy importantes para determinar el momento adecuado para la intervención terapéutica. En los pacientes supervivientes, el proceso es de alguna forma reversible. El término de lesión hipóxico isquémica se ha adoptado en la práctica clínica por la imposibilidad para definir si ha predominado la disminución del contenido de oxígeno en la sangre o la reducción de la perfusión sanguínea en determinado lecho tisular, y en la mayoría de los casos una combinación de ambas determina la lesión neurológica. Inicialmente la primera respuesta a la hipoxia es adaptativa pero, de perpetuarse el insulto, condiciona una cascada de eventos que profundizan el daño tisular. El FSC se mantiene en caso de reducción moderada de la presión de perfusión mediante vasodilatación y reducción de la resistencia vascular cerebral, cuando falla la autorregulación, el FSC cae.

(schleien citar en ruzza pg940osborn 345).

El patrón característico de los cambios que se producen en el FSC tras un insulto cerebral global es:

- Hiperemia inicial que comienza en los primeros minutos y dura menos de 30 minutos.
- La hiperemia inicial va seguida de un período de hipoperfusión retardada que puede durar varias horas.
- La magnitud y la duración del descenso en el FSC va a condicionar el grado de severidad de la lesión cerebral subsiguiente.

La disminución del FSC por debajo de 15ml/min/100gramos de tejido cerebral provoca alteraciones de la actividad eléctrica, por debajo de 10ml/min/100gr conduce a una parada de la bomba de iones asociado al grado de isquemia, el FSC es demasiado bajo para mantener los niveles normales de ATP o para evitar la producción anaerobia de lactato y de H^+ . El ATP es la fuente de energía que dirige todos los procesos celulares, las bombas de sodio, potasio, ATPasa están afectadas tras la producción de una hipoxia severa, lo cual parece ser el mecanismo desencadenante de casi todos los procesos bioquímicos que ocurren posteriormente y conducen a fallos energéticos y alteraciones metabólicas que han sido

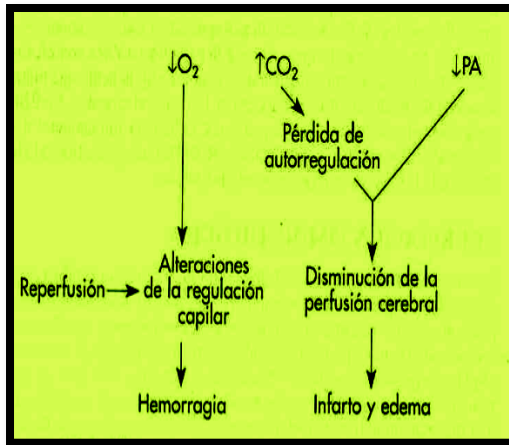
relacionados con el origen del daño cerebral tras el evento hipóxico-isquémico, muchos de estos procesos están interrelacionados. El aumento del calcio intracelular también tiene una importancia fundamental al desencadenar muchos procesos secundarios.

A nivel celular la H-I determina finalmente dos formas morfológicamente diferentes de muerte celular, que dependen de la dosis de hipoxia-isquemia y la duración del evento, una es la muerte por necrosis, caracterizada por edema celular, ruptura de membrana y reacción celular inflamatoria, la otra: muerte celular programada o apoptosis en este caso la célula y el núcleo aparecen retraídos observándose condensación cromatínica y fragmentación del DNA. A mayor dosis de H-I mayor necrosis, a mayor duración, mayor apoptosis. Citar

Correlación Fisiopatológica

Los mecanismos subyacentes al desarrollo de lesiones encefálicas por hipoxia son extremadamente complejos (figura mecanismos de lesión h_I), los factores responsables de las lesiones encefálicas anóxico isquémicas son las alteraciones de la concentración arterial de oxígeno y dióxido de carbono, el PH y la presión sanguínea. Nada mas producirse el problema entran en acción los mecanismos compensadores de protección cerebral que mantienen temporalmente el flujo sanguíneo encefálico elevando la presión arterial y redistribuyendo la sangre hacia los órganos vitales. Si el insulto continua aumenta la concentración sanguínea de CO₂ y disminuye la presión arterial desapareciendo la autorregulación y disminuyendo el FSC, lo que resulta en una disminución de la perfusión cerebral, el resultado es el infarto , la disminución de la concentración de oxígeno induce cambios en la regulación capilar y lesiones capilares(37, 69 de cap 64 dietrich B libro).Cuando la presión sanguínea recupera los valores normales los tejidos lesionados recobran la perfusión y se puede producir hemorragia en los capilares alterados , además se desarrolla acidosis metabólica e hipoxemia que lesionan rápidamente la BHE y producen edema vasogénico.

**Figura :Mecanismos de
lesión hipóxico-isquémica**



El problema inicial puede afectar a todo el encéfalo aunque no todas las regiones responden igual y surgen patrones diferentes y distintivos de lesión que están íntimamente relacionados con la naturaleza y duración del insulto y con el nivel de maduración cerebral (6. 51. 56 de dietrich cap 64 lesiones anóxico isquémicas) la madurez relativa del encéfalo en el momento de la lesión determina donde se van a producir los infartos fronterizos y las hemorragias y donde se desarrollara gliosis subsecuente.

Los conceptos de reversibilidad y vulnerabilidad selectiva explican porque no todas las regiones encefálicas se afectan por igual. La reversibilidad explica porque algunas regiones encefálicas inicialmente afectadas no sufren lesiones estructurales ni funcionales y la vulnerabilidad se refiere a que de acuerdo al momento en que se produzca el insulto con relación a la etapa de maduración cerebral en que se encuentre el paciente una regiones son amas afectadas que otras. (73)

Vulnerabilidad selectiva de las distintas regiones encefálicas en las Lesiones anóxico –isquémicas Pediátricas. Teorías que la explican.

Teoría circulatoria

El riego sanguíneo del encéfalo en desarrollo cambia con la maduración encefálica. La corteza cerebral de los prematuros y la sustancia blanca subyacente reciben la mayor parte de la sangre desde ramas ventrículo-petales

de los vasos sanguíneos de la superficie de los hemisferios. Por el contrario el cerebro de los nacidos a término se nutre desde las arterias cerebrales anterior, media y posterior (ACA, ACM, ACP), por esta razón, las regiones cerebrales fronterizas difieren entre los niños a término y los prematuros (figura.). La sustancia blanca adyacente a los ventrículos laterales se considera generalmente el área fronteriza efectiva antes de las 36 semanas de gestación (19,20,64,66) (Fig A). Este concepto se basa en los estudios anatómicos clásicos sobre la circulación cerebral fetal y está apoyado por los estudios clínicos de tomografía de emisión de positrones (76). La seguridad de esta teoría se ha refutado (41,53).

Con la maduración cerebral, las áreas fronterizas emigran a las interfases entre la distribución de las arterias cerebrales principales, como en el adulto (es decir, entre las circulaciones cerebrales media y anterior y media y posterior (fig B y C)(50,75. En este momento, los insultos producirán lesiones en las zonas parasagitales como han descrito Volpe y cols.

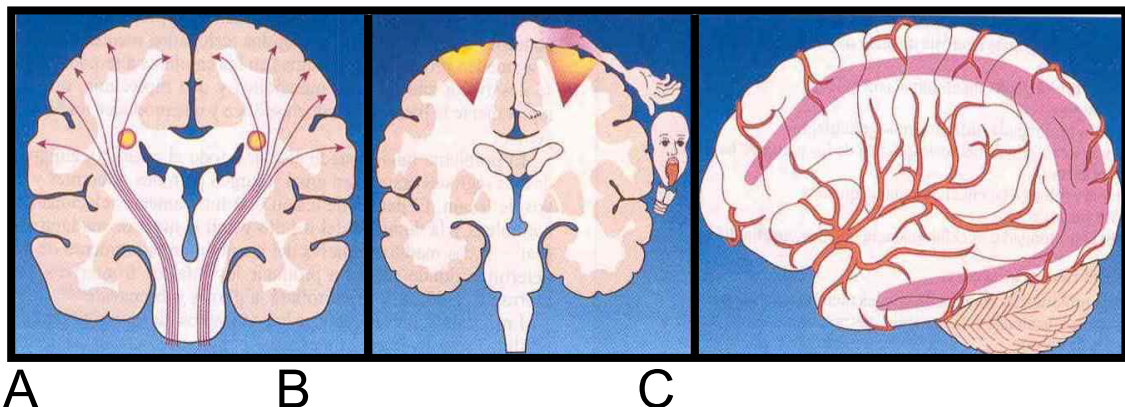


Figura... **A:** Lesiones fronterizas periventriculares en los RN prematuros (círculos sombreados) **B:** Lesiones fronterizas parasagitales (triángulos sombreados) en los RN a término que han sufrido hipoxia prolongada y su relación con el homúnculo sensitivo y motor. **C:** Lesiones fronterizas parasagitales (zonas limítrofes) entre las circulaciones anterior-media y media-posterior. Tomado de Dietrich RB. Lesiones anóxico-isquémicas pediátricas. Año. 1449-65.

Teoría metabólica

Las regiones encefálicas con mayor demanda metabólica también cambian con la maduración encefálica (16). La teoría metabólica estipula que las regiones encefálicas con mayores demandas metabólicas en un momento concreto son las vulnerables (25, 34). Por tanto, estas regiones se lesionaran antes y en mayor medida que el resto del encéfalo durante un proceso anóxico. Por otra

parte, si la afectación encefálica es completa y surge la reversibilidad en algunas regiones, las que tengan una demanda metabólica mayor permanecerán lesionadas. En los encéfalos fetales y neonatales, las regiones con mayor demanda metabólica son las que tienen una mielinización activa. En los nacidos a término, estas regiones son la parte posterior del tronco del encéfalo, los núcleos lenticulares, los talamos y las regiones corticales perirrolándicas (10,23,37). Durante el tercer trimestre de gestación, la mielinización es menos extensa y esta limitada al tálamo y la región posterior del tronco encefálico, los lugares con una mielinización temprana en la RM se correlacionan en gran medida con las regiones con un metabolismo alto en la tomografía de emisión de positrones (16).

Teoría excitotóxica

La teoría excitotóxica se basa en los trabajos que han descrito similitudes entre la localización de las lesiones cerebrales anóxicas en el encéfalo del lactante (en modelos fetales animales y humanos) y la distribución de los receptores del glutamato (12,32). Es bien sabido que durante un episodio anóxico hay una liberación excesiva de aminoácidos excitadores (excitotoxinas) en las placas neuronales distales. Estas sustancias son muy importantes en la mediación de las lesiones anóxico-isquémicas, y el glutamato es la más significativa. Tras su liberación, el glutamato se vierte en las hendiduras sinápticas y es recogido por los receptores postsinápticos.

Existen tres tipos diferentes de receptores postsinápticos. El receptor N-metil-D-aspartato es particularmente importante. Cuando este receptor capta el glutamato se produce una reacción química en cadena en la que se liberan radicales libres, que producen la desintegración celular (69). La muerte celular mediada por el glutamato ocurre en dos fases, por mecanismos inmediatos y diferidos. Los mecanismos inmediatos activan los receptores, conduciendo a una despolarización de la membrana celular y un influjo intracelular de sodio y cloro, lo que provocan una lisis celular osmótica rápida (69). El mecanismo diferido ocurre varias horas del insulto y se cree que es el predominante. Éste afecta al aflujo intracelular de calcio a través de los canales iónicos del calcio y finalmente induce la producción de radicales libres. Este mecanismo diferido puede bloquearse en potencia con fármacos que funcionan como antagonistas

de los aminoácidos excitadores, bloqueando los canales del calcio y capturando los radicales libres 37.

Hallazgos de imagen en lesiones Anóxico – isquémicas pediátricas

Hallazgos de Imagen Precoces

Encéfalo a término

Los hallazgos iniciales de la RM de las lesiones anóxico- isquémicas graves del nacido a término pueden ser evidentes en el primer día de vida 17. La ecografía suele utilizarse como método de valoración selectiva en recién nacidos con alteraciones cerebrales, aunque se utiliza menos para estudiar las lesiones anóxico- isquémicas de los recién nacidos a término que las de los prematuros, porque las alteraciones de los encéfalos a término tienen una localización más periférica, se asocian menos con hemorragias, es igualmente útil en manos de un observador entrenado realizando cortes tangenciales, utilizando transductores con menos penetración para enfocarse mas en la valoración ecográfica del espacio subaracnoideo, la corteza cerebral y las estructuras de la fosa posterior, la subjetividad en la interpretación de las alteraciones difusas de la ecogenicidad es un inconveniente.(citar nuevas de ecografia)

La RM es el método sensible para descubrir lesiones anóxico-isquémicas en los primeros días de la enfermedad. Los hallazgos anormales de los primeros momentos incluyen la presencia de edema focal o difuso, con o sin infarto, hiperseñales de los ganglios de la base en las imágenes ponderadas en T1 y necrosis laminar. También se pueden apreciar hemorragias dentro de los infartos.

Los encéfalos neonatales son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2, lo que puede dificultar el reconocimiento de incrementos leves en la proporción de agua asociados a edema o infarto. Por tanto, la sospecha clínica de lesiones isquémicas obliga a revisar las imágenes cuidadosamente. La RM puede demostrar signos de efecto de masa relacionados con la presencia de edema focal o difuso (como la tomografía computarizada [TC]), que consisten

en ocultar los surcos y las circunvoluciones y en la presencia de compresiones ventriculares.

Sin embargo, el signo más sensible es la pérdida de diferenciación entre la sustancia blanca y la gris en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en T2 de los recién nacidos, el ribete cortical tiene una señal menos intensa que la sustancia blanca adyacente. El edema aumenta la intensidad de la señal de la sustancia gris en las imágenes ponderadas en T2 y disminuye la diferencia de sustancia blanca subyacente. El edema citotóxico (isquémico) se observa mejor con secuencias de RM ponderadas en difusión. Estas secuencias también ofrecen un mapa más sensible de la extensión del edema. La hipoxia produce infartos periféricos cuneiformes en las regiones fronterizas parasagitales. En las fases iniciales, estas lesiones son hipointensas en las imágenes ponderadas en T1 e hipertensas en las ponderadas en T2.

Cuando la isquemia es grave, puede haber alteraciones de los ganglios basales que evolucionan con el tiempo. El hallazgo más precoz, visible el primer día del suceso anóxico-isquémico, es aumento difuso, leve o llamativo de la señal de los ganglios basales en las imágenes ponderadas en T1 de los niños normales, el brazo posterior de la cápsula interna tiene generalmente una señal más intensa que el núcleo lenticular y el tálamo adyacentes, característica que puede ser útil para descubrir pequeñas alteraciones. Estas regiones suelen ser normales en las imágenes ponderadas en T2. No se conoce exactamente la causa de esta hiperseñal, que podría corresponder a hemorragia, calcio, productos de degradación de la mielina, ácidos grasos libres o radicales libres.

Esta hiperseñal precoz de los ganglios basales puede ser visible entre 7 y 10 días después de la lesión en las imágenes ponderadas en T1, que son hiperintensas en las imágenes ponderadas en T2 y que pueden reflejar la presencia de calcio. Hacia el día 17 aparece un patrón crónico con gliosis o necrosis quística. La necrosis quística también es visible en la TC, que es menos sensible para descubrir estas alteraciones y que puede ofrecer hallazgos negativos.

La LPV afecta a los prematuros con ventilación asistida que sobreviven varios días. Aparece en los prematuros con enfermedades agudas, probablemente por una pérdida de la autorregulación cerebrovascular y una hipotensión sistémica, aunque la causa no se conoce. Las enfermedades perinatales relacionadas con la LPV son la asfixia prenatal, la apnea recurrente, la septicemia, la hipocampia y la ventilación mecánica prolongada. Algunos trabajos importantes proponen una etiología infecciosa.

La localización más frecuente de la LPV es en la sustancia blanca periventricular, el triángulo de los ventrículos laterales y junto a los agujeros de Monro. Estas lesiones, a nivel histológico presentan áreas de coagulación necrótica con una posterior actividad macrofágica, licuefacción y formación de quistes. A las tres o cuatro semanas, las cavidades quísticas confluyen y se comunican con los ventrículos. El resultado es una disminución del volumen de sustancia blanca y una dilatación ventricular. En el 25% de los pacientes hay hemorragias.

La ecografía es el método de diagnóstico más utilizado para estudiar la LPV, aunque la LPV inicial puede ser muy difícil de distinguir con este método debido a que el aumento de ecogenicidad de la sustancia blanca periventricular es leve y subjetivo.

La LPV inicial es fácil de demostrar con la RM, que demuestra hemorragias en la sustancia blanca adyacente a los bordes de los ventrículos laterales. Más tarde, las hemorragias se reabsorben y surgen áreas quísticas. Los estudios seriados demuestran una incorporación de las zonas lesionadas a los ventrículos adyacentes que están dilatados y con unos bordes deshilachados.

Los prematuros que sufren episodios anóxico-isquémicos catastróficos dentro del útero o en el periodo perinatal pueden tener alteraciones en los ganglios basales similares a las descritas en los niños a término. Los ganglios basales se alteran con menos frecuencia en los prematuros que en los niños a término. Las lesiones más graves se producen en los talamos y en la región posterior del tronco y del mesencéfalo.

La zona afectada en estos niños es menor, porque las regiones metabólicamente activas y las áreas de mielinización encefálica son menos

extensas en los prematuros que en los nacidos a término. Por tanto, el volumen encefálico vulnerable al daño anóxico-isquémico también es inferior.

Hallazgos de imagen tardíos

Hipoxia prolongada del recién nacido a término.

Los nacidos a término pueden sufrir periodos prolongados o intermitentes de hipoxia. Por ejemplo, un niño puede sufrir alteraciones pulmonares por aspiración de meconio. Los estudios de control demuestran infartos parasagittales periféricos, cuyo desarrollo se explica por la teoría circulatoria. Los estudios de imagen demuestran regiones de encefalomalacia cuneiforme en las zonas fronterizas de los territorios entre las arterias cerebrales medias y las arterias cerebrales anterior y posterior. Cuanto más extensa sea la lesión, mayor será la corteza cerebral y la sustancia blanca subyacente afectadas. Las circunvoluciones lesionadas tienen una forma de hongo característica denominada ulegiria, que inicialmente se describió en necropsias u que es característica de la lesión isquémica. Se cree que esta morfología específica se debe al precario aporte vascular de la base de las circunvoluciones respecto a la cima. Así, después del daño se destruye más tejido en la base de la circunvolución, lo que produce el típico aspecto de hongo.

Los niños que sufren lesiones unilaterales de este tipo sufren habitualmente una hemiplejía infantil y una cuadriplejía espástica si la lesión es bilateral. La afectación del tronco y del brazo frecuentemente es más grave que la de la extremidad inferior.

DIFERENCIAS DE LA LESIÓN HIPOXICO-ISQUÉMICA DE LACTANTES Y NIÑOS CON RESPECTO A LOS ADULTOS

1. Solapamiento de los procesos esenciales para el desarrollo normal del cerebro y aquellos que median para el daño celular. Es la principal diferencia, Las áreas vasculares y celulares del cerebro en desarrollo son la más sensibles al insulto H-I, por lo cual los procesos implicados en el desarrollo normal se ven afectados de forma adversa dependiendo del momento evolutivo en que se produzca la hipoxia-isquémica, serán afectadas determinadas zonas existiendo paralelismo espacial y temporal entre los procesos críticos del desarrollo y los patrones de lesión observados, por otra parte los procesos metabólicos asociados al daño por reperfusión causan muchos problemas neurológicos posteriores(cabañas, Pellicer pg 948 ruzza.

1.1 Formas anatómicas y correlación clínico imagenológica:

El conocimiento de la localización de las lesiones cerebrales que se ha obtenido con estudios de imágenes y necrópsicos, ha permitido comprender mejor la correlación anatomoclínica de la lesión H-I, tanto en el período neonatal como en etapas posteriores de la vida.

Se ven dos patrones básicos: patrón de lesión isquémica: infarto arterial o de zona limítrofe y la necrosis cortical generalizada

Necrosis tisular en territorios de vascularización limítrofe: las alteraciones isquémicas se concentran en primer lugar a lo largo de las arterias limítrofes de los territorios de las principales arterias cerebrales y cerebelosas, son áreas que en condiciones de normalidad están poco perfundidas, son muy vulnerables a los eventos de hipoperfusión global, estas zonas de acuerdo al momento evolutivo varían. En los lactantes y prematuros la zona limítrofe está en la sustancia blanca profunda causando la leucomalaciaperiventricular que es la lesión isquémica típica, aunque no exclusiva, en este grupo de pacientes, las áreas de necrosis cicatrizan a expensas de la glia y ocasionalmente con depósito de calcio o se cavitan formando uno o más quistes periventriculares que pueden abrirse o no a los ventrículos.

En recién nacidos a término, niños mayores y adultos son periféricas y parasagitales generalmente en la corteza parieto-occipital, en la confluencia de los territorios de ACA, ACM y ACP. Se han descrito también afectaciones de sustancia blanca alejadas de los ventrículos tanto en prematuros como en RN a término, y en niños mayores (citarcabañas, Grossman, Kellie).

Diagnóstico por imagen: La alteración más frecuente observada es una imagen de baja densidad en la interfase de los principales territorios vasculares, los sitios más frecuentes son los ganglios basales y las áreas parasagitales. Aparecen dañadas la corteza y sustancia blanca subyacente de la convexidad de ambos hemisferios a nivel parasagital, supero-medial principalmente en la región parietooccipital. Clínicamente los pacientes tienen en la fase aguda hipotonía y debilidad con mayor afectación de las extremidades superiores y de la cintura escapular, como secuela puede quedar cuadriplejía espástica predominante de miembros superiores.

Necrosis neuronal selectiva: se produce por afectación selectiva de las capas más profundas de la corteza cerebral, donde se utilizan los aminoácidos glutamato y aspartato como neurotransmisores, puede deberse a hiperactividad de los receptores de glutamato y/o hipoglicemia, a un aumento de la concentración intracelular de calcio en estas células granulares, el acúmulo regional de ellos determina la muerte neuronal. En el RN a término se ven más afectadas las neuronas de la región CA₁ del hipocampo (que se denomina también sector vulnerable porque es la zona del cerebro más sensible a la anoxia junto al globo pálido), células de Purkinje del cerebelo, colículo inferior del bulbo y las de los núcleos oculomotor, coclear, trigémino, facial y núcleo dorsal del vago. En el RN pretérmino la necrosis neuronal selectiva predomina en región subicular del hipocampo, base del puente y oliva inferior. Histológicamente existe pérdida neuronal y gliosis.

Los síntomas en la fase aguda dependen de la extensión y localización pueden existir toma de conciencia, convulsiones, hipotonía, trastornos respiratorios, déficits oculomotores, paresia facial y dismotilidad orofaríngea, las secuelas pueden ser déficit motor, déficits cognitivo, crisis convulsivas, alteraciones derivadas de lesión en tallo cerebral.

Las lesiones de estas zonas causan esclerosis y atrofia selectivas. En el hipocampo causa esclerosis temporal mesial (ETM) o atrofia hipocampal, que

en las imágenes de RM se manifiestan como señal hiperintensa en las secuencias T2W1 y FLAIR y pérdida de las interdigitaciones corticales normales en la cabeza del hipocampo, en las secuencias T1W1. En espectroscopía con resonancia magnética (ERM) disminución de NAA/Cho < 0,8 y NAA/Cr < 1 (citar Grossman pg449, Cabannaspellicer en Ruzzapg948)

Necrosis focal y multifocal: se produce por una lesión isquémica, que habitualmente sigue una distribución vascular siendo la ACM la más frecuente afectada, puede ocurrir por insuficiencia sistémica en el curso de una asfixia perinatal pero esto es infrecuente, la etiopatogenia más frecuente es tromboembólica en pacientes con antecedentes patológicos o sin ellos, algunos casos de origen prenatal, la licuefacción de estas zonas de isquemia da lugar a cavidades porencefálicas, clínicamente causa crisis convulsivas, toma de conciencia, hipotonía o paresia contralateral a la lesión. La secuela a largo plazo es déficit motor focal, generalmente espástico, aunque en lesiones únicas el desarrollo neurológico es normal en la mayoría de los casos.

Afectación de tálamo y ganglios basales: se produce necrosis y proliferación astrocítica, generalmente en pacientes con asfixia grave. La hipermielinización le confiere aspecto marmorizado, el cuadro neurológico es florido con alteraciones de conciencia, convulsiones y afectación de pares craneales, las secuelas son cuadriplejía espástica y retraso mental.

Necrosis laminar cortical generalizada: están afectadas todas las capas corticales tercera, quinta y sexta con implicación frecuente de núcleo caudado y putamen (citar pg 355 de Osborn neuroradiología) 355

Las lesiones hipóxico isquémicas postnatales pueden producir hallazgos en TAC y RM que son similares a los de la asfixia perinatal, la mayoría de estos pacientes tienen afectación de cuerpo estriado y gran parte de la corteza cerebral; están respetados los tálamos y la corteza suprasilviana perirrolándica.

Otras particularidades de la mayor vulnerabilidad del cerebro inmaduro son:

1. Infradesarrollo de los mecanismos de autorregulación cerebral: Otra diferencia entre la lesión que ocurre en pre términos y niños a término está dada porque los sistemas de autorregulación intrínseca están subdesarrollados en el cerebro inmaduro.

2. Demandas energéticas diferentes en las distintas edades pág948 ver creo q esta repetido

3. Hiperemia cerebral o perfusión de lujo situación más frecuente en los niños con importantes implicaciones terapéuticas

PRESIÓN INTRACRANEAL (PIC)

La PIC es el resultado de la suma de presiones que ejercen cerebro, glía, líquido cefalorraquídeo y lecho sanguíneo sobre el cráneo que los contiene, la PIC es diferente en el niño hasta edades aproximadas a los 9 años en que se alcanzan rangos de valores del adulto y existen importantes variaciones de carácter transitorio y sin repercusión patológica en relación con hábitos y actitudes normales del niño como llanto, succión, tos y sueño (citar Martiñon J., Mtnez S cap. 41 pg 929 En RUZZA). En condiciones normales la PIC está determinada por la influencia relativa de cada uno de sus tres componentes fundamentales: el cerebro (80%), la sangre (10%) y el LCR (10%), todo incremento de uno de estos componentes lleva consigo a una disminución compensatoria de los otros dos tratando de evitar un aumento de la PIC.

La elevación de la PIC o hipertensión intracraneal causa daño neurológico secundario por distintos mecanismos: disminución de la perfusión cerebral e isquemia cerebral, producción de desplazamientos o herniaciones de la masa encefálica con compresión de estructuras vitales y alteraciones de la microcirculación que a su vez favorecen el edema y la isquemia. Los valores de PIC normal están entre 5-10 mmHg. La elevación crítica de la PIC afecta el flujo sanguíneo cerebral (FSC) que es difícil de medir en la práctica clínica, se utiliza como guía de un aporte adecuado al cerebro la presión de perfusión cerebral (PPC) que se mide como la diferencia de la presión arterial media (PAM) y la PIC ($PPC = PAM - PIC$) de lo que se deduce que si la elevación de la PIC no se acompaña de un aumento de la presión arterial media producirá un descenso en la presión de perfusión cerebral que si desciende por debajo de un límite producirá descenso del FSC e isquemia cerebral, sin embargo el FSC se mantiene constante en un amplio rango de presión arterial media o presión de perfusión cerebral, fenómeno que se denomina autorregulación cerebral.(ruzza p885)La PPC tiene que permanecer en niños mayores y adolescentes por encima de 60mmHg, en lactantes por encima de 50mmHg, en

recién nacidos por encima de 40mmHg y en pretérminos alrededor de 30mmHg bajando durante el llanto y estímulos dolorosos a 25 y 10mmHg en los dos últimos grupos respectivamente, la PPC tiene que ser superior a los valores marcados para permitir que el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno se mantengan constantes. ((Citar casado flores....traumatismo cráneo encefálico cap. 98 En ruzzapg 1901-11). La monitorización exclusiva de los valores tradicionales PIC y PPC se considera en la actualidad insuficiente siendo necesario relacionarlos con el estado metabólico y hemodinámico cerebral.

Los signos clínicos de aumento de la PIC en niños comprenden:

Tríada de Cushing: (bradicardia, hipertensión arterial y trastornos ventilatorios) es una manifestación de gravedad y un signo de enclavamiento inminente, alteración del nivel de conciencia, fontanela tensa y abombada, diastasis de suturas, papiledema. El tratamiento incluye medidas destinadas a disminuir el volumen sanguíneo cerebral y el edema concomitante para restablecer la relación presión-volumen intracraneal.

En la niñez la hipertensión endocraneana toma más tiempo en manifestarse clínicamente a causa de la elasticidad del cráneo inmaduro y la ausencia de suturas craneales cerradas que permite un grado de expansión de las estructuras óseas, adaptabilidad esta que no existe en adultos que tienen el cráneo rígido(emergency neuroradiology y otras)

MECANISMOS DE AUTORREGULACIÓN CEREBRAL DE LA PIC EN EL NIÑO

Los mecanismos compensatorios fisiológicos que van encaminados al mantenimiento de la presión intracraneal en límites de normalidad se mueven secuencialmente desplazando el LCR al espacio subaracnoideo e incrementado su absorción, disminuyendo el contenido sanguíneo mediante derivación de sangre a los senos venosos dúrales y la compresión del cerebro a expensas de su complianza. El mecanismo de acción de los sistemas reguladores se basa en las variaciones de la curva presión-volumen estableciéndose una relación recíproca entre flujo sanguíneo, LCR y el resto de los componentes cerebrales.

Si el incremento de la PIC es lento los mecanismos de compensación actuarán mejor y durante más tiempo, si es brusco la descompensación será precoz condicionando un severo compromiso en el flujo sanguíneo, metabolismo y funciones cerebrales. Los lactantes tienen un mecanismo adicional mediante la expansión de la bóveda craneana mientras no se produce el cierre definitivo de fontanelas y suturas. Cuando estos mecanismos están alterados o son sobrepasados se produce aumento de la PIC por encima de los límites fisiológicos que al ser mantenido condiciona un síndrome de hipertensión intracraneal (HIC).

3.1 Redistribución y aumento de la reabsorción del LCR: La redistribución hacia el espacio subaracnoideo que es mucho más distensible, y el aumento de su reabsorción es el mecanismo principal de compensación ante el aumento de la PIC

(50-60% de la capacidad compensatoria total)

3.2 Complianza cerebral: Determina la capacidad de adaptación del parénquima cerebral a los cambios de volumen mediante su compresión/expansión. Es el mecanismo regulador de la PIC más limitado aunque el parénquima cerebral ocupa el 80 % del volumen intracraneal total. En condiciones de edema cerebral u otras que alteran la complianza el cerebro es más rígido y los cambios compensatorios por este mecanismo están aún más restringidos (martiñon JM, Martínez MI en RUZZA y ver citamarcada en pg 935 de RUZZa)

Las diferentes patologías del SNC dan lugar a diferentes patrones de cambio en la dinámica del volumen y de la compliance intracraneal debido a los efectos diferentes de la patología sobre los distintos componentes del espacio intracraneal: parénquima, FSC y LCR (bb232 de tesis Barcelona).

3.3 Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC): es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral (PPC) e inversamente proporcional a la resistencia vascular cerebral (RVC) esta última determinada fundamentalmente por las arteriolas pre capilares. La PPC es la diferencia existente entre la presión arterial media sistémica y la presión intracraneal media (PIC) o en su defecto la presión venosa central (PVC) El FSC se mantiene entre límites normales, con

variaciones amplias y fisiológicas de la PPC gracias a un sistema de autorregulación que posee la circulación sanguínea utilizando **mecanismos de control intrínsecos**: neurogénico, miogénico y químico-metabólico y **extrínsecos**: presión arterial, presión venosa, hipoxemia e hipercapnia, temperatura y viscosidad sanguínea.

3.3.1 Mecanismos intrínsecos de autorregulación de FSC:

1. Control neurogénico: Se efectúa a expensas fundamentalmente del sistema autonómico adrenérgico (vasoconstrictor) y colinérgico (vasodilatador).

2. Control miogénico: Consiste en una respuesta refleja de las paredes vasculares a los cambios de presión transmural, depende de la BHE y del gradiente entre las presiones hidrostática de las arteriolas pre capilares y de los tejidos circundantes, este control es eficaz cuando la presión de perfusión cerebral oscila entre 60 y 160 mm Hg, cuando es superior puede existir lesión del endotelio vascular (BHE), si los valores son inferiores a 50 mm Hg o antes si coexiste acidosis severa, se producirá una reducción del FSC en relación directa a la disminución de la PPC e isquemia secundariamente.

3. Control químico-metabólico: distribuye el flujo de la microcirculación cerebral, considerándose actualmente de importancia máxima en la regulación intrínseca. Este sistema se ha denominado de autorregulación metabólica cerebral local y se cree que se agota más tarde que el sistema de autorregulación de presión. Incluyen la liberación de sustancias vasoactivas, neurotransmisores, las concentraciones de hidrógeno y hormona antidiurética (ADH), cambios extracelulares de electrolitos, hipoxemia, hipercapnia, acidosis láctica y osmolaridad que inducen cambios constantes en el flujo sanguíneo cerebral. Esta teoría de regulación sugiere que las demandas metabólicas determinan el tono arteriolar. **El consumo de oxígeno cerebral es casi el doble en el niño que en el adulto.**

3.3.2 Mecanismos extrínsecos de autorregulación del FSC:

1. Presión Arterial: Un aumento de la tensión arterial inicial es el mejor mecanismo compensatorio a un déficit de flujo por hipertensión intracraneal, la presión arterial guarda una relación directa con el FSC, pero cifras muy elevadas pueden potenciar el paso de LCR del espacio intravascular al espacio extravascular por incremento de la presión tisular con disminución de la PPC y

por consiguiente del FSC. Si el fallo es por hipotensión la PPC disminuirá en relación directa con esta, comprometiendo severamente la función neuronal. La PPC se mide como la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intracraneal (PIC) de modo que si la elevación de la PIC no se acompaña de un aumento de la PAM producirá un descenso de la PPC que por debajo de un límite producirá un descenso en el FSC e isquemia cerebral. Sin embargo el FSC se mantiene constante en un amplio rango de PAM o de PPC lo que constituye el fenómeno de autorregulación cerebral. Citar todo Autorregulación cerebral

2. Presión Venosa: al incrementarse aumenta el volumen sanguíneo cerebral a través de un mecanismo de vasodilatación que en ocasiones normales no llega a potenciar edema cerebral. Si existe una alteración de la permeabilidad capilar por una lesión se producirá trasudación y edema y consecuentemente aumento de la PIC y reducción del flujo cerebral

3.Hipoxemia – hipercapnia: los cambios de los valores gasométricos en sangre arterial son reguladores importantes del FSC, la hipocapnia por sus propiedades vasoconstrictoras arteriales cerebrales, disminuye el flujo, (hecho limitado porque valores de anhídrido carbónico inferiores a 20mmHg en sangre arterial pueden comprometer seriamente el riego sanguíneo y la oxigenación cerebral) inversamente la hipercapnia induce vasodilatación estimándose que cada incremento de 1mmHg en la presión arterial parcial de anhídrido carbónico (CO₂) condiciona una elevación del débito sanguíneo de 2ml. La relación con la presión arterial de oxígeno es inversamente proporcional, la hipoxemia apenas actúa sobre el débito sanguíneo cerebral pero por el contrario una disminución de la presión arterial de oxígeno por debajo de 60mmHg condiciona un aumento del FSC que sigue un efecto multiplicativo directo. Los cambios producidos como respuesta a una alteración de la presión parcial de CO₂ tienen lugar con rapidez pero no se mantienen durante periodos prolongados de tiempo. (citar cap. 41 RUZZA pg 931)

4.Temperatura corporal: su mecanismo de acción no es del todo conocido, la hipotermia reduce las necesidades metabólicas del cerebro y la presión arterial sistémica conllevando a una disminución en el desarrollo de edema cerebral, causa disminuciones del FSC del 7 al 15 % por grado de temperatura, el

cerebro al disminuir sus necesidades metabólicas tolera mejor la hipotensión relativa, cuando se rebaja la temperatura con fines terapéuticos no debe ser inferior a 32 °C porque cifras más baja inducen irregularidades cardíacas. Por el contrario, el incremento importante de la temperatura corporal, aumenta las necesidades metabólicas y el FSC.

5. Viscosidad Sanguínea: en menor proporción también regula el FSC, en estados de anemia intensa la resistencia vascular cerebral disminuye, por lo que en consecuencia el FSC aumenta, aunque este aumento puede ser causado por disminución de la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre, en las poliglobulias la resistencia vascular cerebral aumentará y el FSC disminuye.

ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL EN EL NIÑO

El aumento del volumen del contenido intracraneal cerebral es la causa principal de la HIC que se produce a expensas del aumento de uno o varios de sus componentes o por aparición de otro elemento no habitual, los procesos expansivos. En los niños los mecanismos patogénicos que conllevan al síndrome de HIC son los que se refieren a continuación, sus consecuencias finales comunes serán la hipoperfusión e isquemia cerebral y la herniación cerebral: en la encefalopatía hipóxico isquémica es un fenómeno secundario no determinante en el daño celular progresivo.

Mecanismos patogénicos que conllevan al síndrome de HIC en niños:

1. Incremento del volumen cerebral por edema que puede ser: vasogénico, citotóxico, hipo-osmótico, hidrostático, intersticial, intramielínico.

Vasogénico: Se produce por ruptura de la BHE, incremento de la permeabilidad capilar y extravasación de plasma en el espacio extracelular lo que causa aumento del volumen cerebral, PIC, y finalmente compresión y desplazamiento del encéfalo. Entre los mediadores que contribuyen a la permeabilidad de la BHE están la bradiquinina, histamina, ácido araquidónico, radicales libres (óxido nítrico). Este tipo de edema es secundario a procesos inflamatorios, lesiones focales y alteraciones vasculares cerebrales principalmente. Es el tipo de edema que ocurre en la hipoxia isquemia asfixia

Citotóxico: se produce un edema celular sin ruptura de la BHE las células que más contribuyen son los astrocitos, pero también pueden influir en su desarrollo neuronas y células endoteliales. Suele coexistir con el vasogénico y su etiología es la hipoxia-isquemia de cualquier origen.

Hipoosmótico: se caracteriza por un desequilibrio osmótico que causa que la menor osmolaridad del compartimentoplasmático frente a la mayor presión oncótica del tejido glial origina un acúmulo de agua en el interior de los astrocitos, algunos lo consideran un subtipo de edema citotóxico, el factor causal típico es la hiponatremia, en pacientes con cetoacidosis diabética, secreción inadecuada de ADH o de origen iatrogénico.

Hidroestático: se produce cuando existe paso de líquido al espacio extracelular cuando la presión intravascular aumentada se transmite al lecho capilar por fallo de los mecanismos de autorregulación vascular cerebral. Este edema puede verse en el caso de hipertensión sistémica descompensada o hipercapnia.

Intersticial: se produce por resorción transependimaria de LCR ventricular, su distribución es típicamente periventricular, su causa más frecuente es la hidrocefalia.

Intramielínico: es un tipo particular de edema cerebral, poco frecuente asociado a la intoxicación por hexaclorofano y trietilina se forman burbujas intramielínicas, su distribución es difusa con participación frecuente de la médula espinal.

Incremento del volumen de LCR: por aumento de su producción, disminución de la reabsorción, obstrucción de la circulación que pueden aumentar de manera significativa y persistente la PIC. Una causa frecuente en la infancia es la hidrocefalia congénita o adquirida y la hipertensión intracraneal benigna o pseudotumor cerebral.

Incremento del volumen sanguíneo: puede ser por vasodilatación e hiperflujo o por estasis venosa que secundariamente lleva a alteraciones en la absorción de LCR.

Consecuencias de la hipertensión intracraneal (HIC) en la circulación cerebral

La HIC tiene un efecto directo sobre la perfusión cerebral. Un incremento de la presión intracraneal puede causar detención del flujo sanguíneo cerebral si las presiones arterial e intracraneal se igualan, lo cual no ocurre gracias a la intervención de dos mecanismos compensatorios: vasodilatación arteriolo-capilar y un incremento en la presión arterial sistémica. El primero de estos mecanismos es un mecanismo de autorregulación cerebrovascular causado por un reflejo en la pared vascular que actúa sobre las fibras musculares de la pared vascular relajándolas cuando la presión dentro de los vasos disminuye, un incremento local en CO₂ y metabolismo ácido tienen efecto vasodilatador.

El incremento en la presión sistémica es resultado de un reflejo bulbar desencadenado por isquemia y solo parece jugar su papel una vez que los mecanismos de autorregulación han fallado, estos últimos solo son eficientes con presiones intracraneales por encima de 50-60 mm Hg después de lo cual ocurre una vasodilatación pasiva, el incremento en la PIC por lo tanto ocurre cuando finalmente ocurre vaso parálisis completa de la circulación cerebral

(Relación entre presión intracraneal y función cerebral)

Muchos pacientes con hidrocefalia obstructiva muestran discretos signos de compromiso cortical en presencia de altas presiones intracraneales, el grado de compromiso de la función cerebral depende en parte de si el cerebro era normal previo a la ocurrencia de la PIC. La situación es diferente en pacientes con lesiones parenquimatosas pre o coexistentes tales como neoplasias o contusiones, en los cuales al incremento de la PIC debido al volumen de la masa, el edema cerebral y/o vasodilatación secundaria a hipercapnia se suma hipoperfusión cerebral local, lo que hace que la función cerebral adyacente a la lesión expansiva pueda estar comprometida aun con relativamente bajas elevaciones de la PIC (15 - 25 mm Hg). Emergency Neuroradiol, pg 195 a 213

En resumen, un incremento de la PIC compromete la función cerebral a través de cuatro mecanismos interrelacionados: una reducción generalizada del flujo sanguíneo cerebral, una compresión de los tejidos circundantes a una masa focal con compromiso de la microcirculación cerebral, compresión del tallo cerebral y herniación interna de tejidos cerebrales.

Autorregulación cerebral (ARC)

Se conoce como ARC a la capacidad que tiene el encéfalo de mantener un FSC constante ante cambios de la presión arterial media (PAM) o de la presión de perfusión cerebral (PPC) en pacientes con patología neurológica aguda. La PPC es la diferencia entre la PAM y la PIC media. En niños normales, en individuos normales la PAM oscila entre 80-100 mmHg, la PIC entre 5-10 mmHg, y la PPC entre 70-95 mmHg. La ARC juega además un papel protector o baroestabilizador de la microcirculación, específicamente del circuito capilar. El fenómeno de la autorregulación tiene como mecanismo responsable, la variación de la resistencia vascular arterial y arteriolar del lecho cerebrovascular con la PAM o la PPC. Se han sugerido mecanismos tanto miógenos como metabólicos para explicar la autorregulación cerebral. Los primeros implican una respuesta intrínseca de las células musculares lisas de las arteriolas cerebrales a los cambios de la PAM o PPC. La teoría metabólica sostiene que las demandas metabólicas determinan el tono arteriolar. Así, cuando la demanda del tejido excede al flujo sanguíneo, la liberación de metabolitos de los tejidos causa vasodilatación e incrementa el flujo.

En individuos normales, el intervalo de la PAM en el que la respuesta reguladora es efectiva, se halla aproximadamente entre 60-140 mmHg (o PPC entre 50-130 mmHg). El proceso es extremadamente eficaz, y aunque clásicamente se ha creído que ocurre en minutos, hay estudios que sugieren que ocurre en segundos (2,4), acelerándose el proceso durante la hipocapnia y retrasándose durante la hipercapnia. Cuando la PAM es inferior a 60 mmHg (o la PPC es menor de 50 mmHg), la dilatación vascular es máxima pero, incapaz de mantener un FSC constante. En este punto, el FSC desciende pasivamente.

En individuos hipertensos, la curva normal de autorregulación cerebral se encuentra desplazada, la autorregulación tiene lugar en un rango de depresiones más elevado que en el individuo normal, aparentemente esto se debe a la existencia de una hipertrofia arteriolar, la cual implica una menor capacidad de relajación respecto a las arteriolas normales. Ello hace que estos pacientes sean más resistentes a la hipertensión y más sensibles a la hipotensión arterial.

3.2.4 Variaciones en la presión parcial de oxígeno

El FSC es poco sensible a la mayoría de cambios en la presión parcial de oxígeno (pO_2) a menos que exista hipoxia o hiperoxia (oxígeno hiperbárico). En condiciones de hipoxia el FSC no se afecta hasta que la pO_2 cae por debajo de 50 mmHg (360). El FSC se duplica a valores de 30 mmHg (360), siendo el estímulo vasodilatador máximo cuando la pO_2 es de aproximadamente 20 mmHg. El FSC se incrementa con el desarrollo de hipoxemia severa pero rápidamente revierte con la corrección de la pO_2 . Aunque los mecanismos productores de la vasodilatación cerebral durante la hipoxia no se conocen con exactitud, éstos podrían incluir un control neural iniciado por quimiorreceptores periféricos y/o efectos hipóxicos vasculares directos mediados por la acidosis láctica (360). En condiciones de hiperoxia el FSC disminuye moderadamente, así a 1 atmósfera de oxígeno, el FSC se reduce en un 15%.

3.2.5 Regulación neurogénica

Existe una extensa inervación de la vasculatura cerebral que disminuye con el tamaño del vaso sanguíneo y, al parecer, el efecto nervioso máximo es el que se ejerce sobre las arterias cerebrales de mayor calibre. Es probable, por tanto, que el control nervioso tenga mayor importancia en la regulación del FSC en áreas cerebrales extensas que a nivel puramente local. En dicha inervación participan varios sistemas nerviosos, tanto de origen extracraneal como intracraneal: el sistema colinérgico, el sistema adrenérgico simpático y parasimpático, y el sistema serotoninérgico (360).

La evidencia más clara de la importancia funcional de los efectos nerviosos procede de los estudios sobre la autorregulación del FSC. Así, el shock hemorrágico, en el que existe un estado de hipertonia simpática, provoca la aparición de un FSC menor (a una presión arterial determinada) que el observado al provocar hipotensión mediante fármacos simpaticolíticos. Esto se debe probablemente a que, durante el shock, existe un efecto vasoconstrictor mediado por el sistema simpático que desplaza la curva de autorregulación a la derecha (360). Aunque no están claras las contribuciones de los mecanismos humoral y nervioso a este fenómeno, en algunas especies existe ciertamente

un componente nervioso, y así en el mandril se ha comprobado que la denervación simpática aumenta el FSC durante el shock hemorrágico.

3.2.6 Viscosidad sanguínea

El determinante más importante de la viscosidad sanguínea es el hematocrito. En los individuos sanos, la variación del hematocrito dentro de los márgenes normales (del 33 al 45%) provoca alteraciones sin importancia del FSC. Sin embargo, sobrepasados estos límites, los cambios pueden resultar más evidentes. Así, en la policitemia vera, el aumento de la viscosidad sanguínea produce un aumento importante de la resistencia vascular cerebral (RVC) que, a su vez, es capaz de reducir en un 50% los valores normales del FSC (333). En la anemia, en cambio, hay una disminución de la RVC y el consiguiente aumento del FSC, sin embargo, éste puede tener su origen no sólo en la reducción de la viscosidad, sino también en una respuesta a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El efecto de la reducción de la viscosidad sobre el FSC resulta más obvia en los casos de isquemia cerebral focal, donde probablemente es ya máxima la vasodilatación alcanzada en respuesta a la alteración del aporte de oxígeno. En esta situación, la reducción de la viscosidad conseguida por hemodilución provoca aparición de aumentos del FSC en el territorio isquémico (150,199).

Procesos expansivos intracraneales: se consideran así las lesiones ocupantes de espacio a expensas de otras estructuras intracraneales que, causan HIC secundaria. Las principales etiologías son tumores, quistes aracnoideos, colecciones subdurales agudas y crónicas, abscesos cerebrales, causan no solo ocupación de espacio, sino edema perilesional, incremento del FSC, obstrucción de la libre circulación de LCR, dificultad en el drenaje venoso. Pueden actuar solos o combinados en el aumento de la PIC.

Las herniaciones se producirán por el desplazamiento del cerebro en el interior de la bóveda craneana rígida, el parénquima cerebral se desliza a través de la hoz del cerebro (tienda del cerebelo (hernia transtentorial) o agujero magno).

Tumores cerebrales en niños.

Epidemiología. Diagnóstico. Métodos de exploración. Complicaciones.

Los tumores cerebrales constituyen el 20 % de todos los cánceres en el niño entre 2 y 15 años, siendo la segunda causa de muerte en el menor de 15 años, después de los traumatismos y la segunda causa de cáncer, tras las leucemias, En menores de 18 meses, tienen una incidencia del 1 % , por debajo de los seis meses de vida son de gran tamaño y con frecuencia supratentoriales generalmente de alta malignidad, entre los seis meses y los dos años la incidencia de masas supra e infra tentoriales se iguala y ya a partir de los dos años predominan las de fosa posterior y de localización más frecuente infratentorial (60-75%)s aunque algunos autores señalan un predominio de las lesiones por encima del tentorium en todas las edades (41,95,148 ver osteoba y nueva rev tumores).

Los tumores neuroectodérmicos primitivos TNEP aparecen antes de los 5 años, el pico de aparición es entre los 4 y 8 años, el 50% son gliomas, los más frecuentes el astrocitomapilocítico y astrocitoma de bajo grado que presentan un curso muy variable. En el tronco encefálico aparecen entre un 10 y 20 % la mayoría anaplásicos infiltrantes. Casi todos los tumores pediátricos son primarios. 148,149 ostebawnuevo de tumores) los factores pronósticos dependen de la localización la edad, la histología.

Los tumores predominantes son el meduloblastoma, el astrocitoma quístico de cerebelo endimoma y glioma del tronco del encéfalo.

El radiólogo debe utilizar también métodos tradicionales como la localización y grupo de edad para el diagnóstico específico. Con los métodos de imágenes además del diagnóstico y caracterización (intra vs. extraaxial, neoplásica vs. no neoplásica, benigna vs. maligna, primaria vs. metastásica, y grado de malignidad) es importante determinar el compromiso de espacio. Desde el punto de vista del diagnóstico por imágenes se señala que la RM tiene el mayor potencial de todos los medios diagnósticos, incluyendo la biopsia quirúrgica, para tener un diagnóstico completo y exacto que permita establecer una estrategia inicial de tratamiento.

Se entiende por tumores cerebrales cualquiera de los siguientes procesos patológicos Neoplasias primarias derivadas de los componentes celulares normales. Neoplasias primarias que surgen de tejidos embrionarios ectópicos. Neoplasias secundarias de origen extracraneal que han metastizado en el SNC. Enfermedades no neoplásicas que pueden imitar a los tumores. (Citar(citar gaensler, osteba nuevo trabajo de tumores):)el tratamiento de elección es la cirugía radical, los del tronco mejoran con radiocirugía.

Síntomas clínicos en relación con la cirugía

En el postoperatorio los pacientes tienen signos de aumento de la PIC, pueden tener incrementos de la presión arterial y disminución de la frecuencia cardíaca que a su vez puede ser secundaria a un aumento de la PIC, estimulación vagal, hipoxemia y acidosis , la presión arterial puede incrementarse en el postoperatorio de la resección de un tumor de fosa posterior como manifestación de Hipertensión endocraneana o edema del tronco cerebral, el descenso abrupto de la presión arterial en pacientes con PIC elevada puede comprometer severamente la presión de perfusión cerebral con la consiguiente hipoxia-isquemia.

La resección de tumores de fosa posterior tronco encefálico puede causar afectación de los pares craneales IX, X, XI con paresia o parálisis de las cuerdas vocales transitoria o definitiva, pueden tener trastornos de la deglución (weller Gregorio L/T de ruzza 980-985)

DIAGNÓSTICO inicial: el método de imagen de elección es Resonancia Magnética: por su mejor resolución definición anatómica que la TAC se hace con contraste, biopsia transoperatoria. El diagnóstico definitivo se realiza por anatomía patológica después de la resección quirúrgica o biopsia del tumor que es peligrosa en determinadas localizaciones y que se acepta con los nuevos criterios de consenso que no se realice en función del riesgo beneficio. La probabilidad de recuperación (pronóstico) y selección de tratamiento dependerán del tipo, grado, localización, extensión, edad del niño y su estado de salud en general .

Aproximadamente el 50% de los tumores cerebrales en niños son infratentoriales (fosa posterior). Los más comunes son Meduloblastoma, Astrocitoma cerebeloso, Ependimoma infratentorial Glioma del tronco encefálico. Los tumores selares y supraselares comprenden aproximadamente el 20% de los tumores cerebrales infantiles.

Factores pronósticos en los gliomas

En los gliomas de bajo grado I y II los factores de buen pronóstico que se han reconocido son, diámetro tumoral menor de 6 centímetros, que el tumor no sobrepase la línea media, el tipo histológico oligoastrocitoma y la ausencia de déficits neurológicos. Dependiendo del número mayor o menor de estos factores se predice una mejor o peor supervivencia, de 9 a 2 años respectivamente. Los factores de buen pronóstico para los gliomas III y IV son tener buen estado general con autonomía, estado mental normal y conseguir una resección quirúrgica completa. La supervivencia en estos pacientes con tumores de alto grado es menor, oscilando entre 2 años y 6 meses según el grupo pronóstico.

SEGUIMIENTO: Después de finalizar el tratamiento se debe realizar un seguimiento del paciente con resonancia magnética, cada 6 meses en los gliomas de bajo grado y cada 3 meses en los gliomas de alto grado. Existen dos situaciones en las que la resonancia, el TAC, el PET o SPECT, a veces no identifica con seguridad las imágenes observadas: una relativamente frecuente es la aparición en el periodo de seguimiento de un glioma de alto grado sobre un glioma de bajo grado conocido y la otra la observación después de tratamiento con radioterapia de una lesión residual denominada radionecrosis que es indistinguible de un tumor de alto grado. (Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0. Publish Date: May 27, 2009.

El tratamiento en general consiste en cirugía para la mayoría de los tumores primarios, en otros casos se puede utilizar Radioterapia, en gliomas de bajo grado el tratamiento recomendado es cirugía y radioterapia. En Gliomas de alto grado el tratamiento recomendado es cirugía (siempre que sea factible), radioterapia y quimioterapia

Quimioterapia: En algunos ensayos clínicos se está evaluando si la quimioterapia puede retardar, o eliminar la necesidad de usar radioterapia en pacientes de corta edad.

Radioterapia: Existen diversos procedimientos para esta variante de tratamiento: Radioterapia convencional, irradiación con partículas pesadas, implante de elementos radiactivos, radiocirugía estereotáxica y radioterapia estereotáxica fraccionada.

Radioterapia convencional

Los reportes de su uso en pacientes pediátricos aparecen en trabajos `publicados hace más de 100 años, Se utiliza tras la cirugía, y aunque en otros tiempos se consideró la terapia primaria de elección, hoy sólo se utiliza como primer tratamiento ante la contraindicación quirúrgica (22).

Consiste en la irradiación del volumen tumoral prequirúrgico, con un margen perilesional de 1 a 2 cm, para lo que inicialmente se utilizaban unidades de Cobalto 60 (telecobaltoterapia), generadoras de rayos gamma, y a partir de la década de los 80, aceleradores lineales, emisores de rayos X (fotones de alta energía). Se administra una dosis total de 4500 a 5000 cGy 37-38, distribuida en 25 a 30 fracciones, con un fraccionamiento de 150 a 200 cGy por sesión, durante 5-6 semanas 37-38, a través de una técnica convencional de dos campos laterales, paralelos y opuestos. Dosis mayores no obtienen beneficios adicionales y aumentan los efectos secundarios (34, 39,40. Otras secuencias de fraccionamiento (Feek, 250 cGy/día durante 21 días), 41, Mac Leod 300 cGy/día con 12 a 13 sesiones en 26 a 30 días) 38), no ofrecen ventajas apreciables salvo la comodidad de un menor número de aplicaciones, si bien tampoco se han encontrado menos efectivas ni con mayores efectos secundarios.

Esta modalidad de tratamiento, tiene una serie de desventajas que han propiciado que en los últimos años haya sido desplazada y se hayan desarrollado nuevas formas de irradiación alternativas, como por ejemplo la radiocirugía. Es común la alopecia local transitoria en las áreas de entrada de los campos. Se han descrito sarcomas y otros tumores en el área de la radioterapia, alteraciones visuales relacionadas con daño del nervio óptico,

Como complicaciones tardías, ha sido reportada radionecrosis con el uso de los aparatos de ortovoltaje dosis totales altas, dos o más cursos y en volúmenes amplios de irradiación. También se ha reportado disfunción neurocognitiva.

Radiocirugía estereotáxica

Con esta técnica se consigue liberar alta energía en un área circunscrita y en una sola sesión. Utiliza técnicas de planificación y administración, como arcos no coplanares, o campos fijos no coplanares, que se pueden conformar, con colimadores circulares, de muy diversos tamaños, o de forma más versátil, con micromultiláminas. Se puede llevar a cabo con una unidad gamma, compuesta por múltiples fuentes de cobalto 60 que convergen en un punto definido (isocentro), que permite la configuración de varios isocentros, pero no la administración de tratamientos fraccionados, o con aceleradores lineales, que producen fotones de rayos X, permiten tratamientos fraccionados con menor número de isocentros y requieren recalibrado continuo. No existen diferencias en los efectos físicos o biológicos característicos de los rayos X y los gamma. Este tratamiento está indicado en lesiones pequeñas, claramente identificables y a más de 5 mm de distancia de la vía óptica. Permite mas selectividad del abordaje que la RT convencional.

Radioterapia estereotáxica fraccionada

Es una nueva técnica que combina las ventajas del fraccionamiento convencional con la exactitud y focalización de la radiocirugía estereotáxica. Con una menor dosis, por unidad de tejido radiado. Previo a la administración de RTEF, se realización de pruebas de imagen en condiciones estereotáxicas, transmisión de datos radiológicos al planificador y fusión de las imágenes, inscripción de la lesión y de los órganos adyacentes con riesgo, para lograr un mejor menor morbilidad, el tratamiento diario ambulatorio que debe hacerse previas verificaciones de control, con el paciente en la unidad de RT, 5 días a la semana durante varias semanas.

A pesar de estas similitudes, existen diferencias importantes entre la RTEF y la radiocirugía. La RTEF requiere la utilización de una guía recolocable, puede

indicarse en lesiones de hasta 6 cm de tamaño, independientemente de su distancia a la vía óptica, e incluir un margen de seguridad de 2 a 5 mm, la definición de la lesión no es tan relevante y se da en varias sesiones con una dosis total de 45 Gy. Por su parte, en la radiocirugía se utiliza una guía estereotáxica fija, que requiere anestesia para su colocación, la lesión debe ser menor de 3 cm, y estar a más de 5 mm de la vía óptica, no admite ningún margen perilesional, requiere una buena definición de la lesión, y se da en una sola sesión, con una dosis de entre 15 y 20 G Citar

Con la **radiación conformacional**, se utilizan estudios por imágenes como la tomografía computarizada para delinear la localización tridimensional de la lesión tumoral, al hacer esto, los rayos de la radiación pueden ser dirigidos para ser ajustados a la forma del tumor. Este método ayuda a proteger mejor los tejidos que están entre el rayo de la radiación y la lesión a irradiar. Existen dos tipos de terapia de radiación conformacional:

La radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) emite rayos dirigidos al tumor desde varias direcciones diferentes. A los pacientes se les coloca un molde o yeso para evitar movilidad de esa parte del cuerpo y así dirigir la radiación con mayor precisión.

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) es un método más reciente que es similar a la 3D-CRT, pero que permite ajustar la potencia de los rayos para disminuir el daño a los tejidos sanos.

Daños morfológicos tisulares producidos por la radioterapia

Según las relativamente recientes descripciones de Fajardo de los patrones morfológicos de afectación por radiaciones (103 103. Fajardo LF. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns. Acta oncológica 2005; 44:13-22) aunque no existen características patognomónicas del daño producido por las radiaciones es posible reconocerlas por la combinación de alteraciones morfológicas tisulares específicas que se producen así , dentro de las lesiones epiteliales y parenquimatosas la atrofia, fibrosis ,necrosis ocurren con más frecuencia en el SNC en grado variable, la fibrosis es una de las manifestaciones tardías más frecuentes de la RT que ocurre en prácticamente todos los tejidos y órganos, más que un marcador de daño

radioinducido es una enfermedad en sí misma, su extensión varía en dependencia de dosis y frecuencia de la RT pero su severidad es variable. La típica fibrosis radioinducida es no homogénea, algunas áreas son muy densas con colágeno acelular mientras otras zonas próximas pueden tener solo pocas bandas fibrosas, en el sistema nervioso central el similar de la fibrosis es la gliosis pero no es una consecuencia prominente de la irradiación. La Necrosis en fase aguda es infrecuente ocurre con más frecuencia como efecto tardío, una de las localizaciones más características es en el SNC particularmente en la sustancia blanca de hemisferios cerebrales es el resultado generalmente de isquemia en células epiteliales, parenquimatosas (Fajardo 2005) y de elementos estromales

una característica del daño tardío por radiación es la escasez de respuesta inflamatoria, las reacciones estromales no tienen granulocitos, tienen pocos linfocitos o macrófagos, lo cual refuerza el concepto de que el daño por radiación no es mediado por un mecanismo inmune y permite hacer el diagnóstico diferencial en ausencia de ulceración o infección sobreañadida (103)

Lesiones vasculares de la radioterapia

Son morfológicamente prominentes y muy importantes en la patogénesis del daño tardío por radiación.

Microvasculatura: capilares sanguíneos y sinusoides son los elementos del árbol vascular más sensibles a la radioterapia debido a la alta sensibilidad de las células endoteliales que constituyen la parte más importante de su pared, las lesiones son microscópicas, puede apreciarse dilatación y si se localizan superficialmente puede detectarse clínicamente telangectasias de piel o mucosas con asimetría e irregularidad de las paredes, células endoteliales prominentes y menos frecuentemente trombosis, los cambios subyacentes, secuenciales revelados con microscopia electrónica han sido documentados en algunos tejidos como el miocardio, la piel y el SNC y conllevan a una reducción en la red microvascular cuyo resultado final es la isquemia (10.12,13 en Fajardo 103)

[9] Fajardo LF, Bethrong M. Vascular lesions following radiation.

Pathol Annual 1988; 23:297_ 330.

[10] Fajardo LF, Stewart JR. Pathogenesis of radiation-induced myocardial fibrosis. Lab Invest 1973; 29:244_ 57.

[11] Phillips TL. An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. Radiology 1966; 87:49_ 54

[12] Hopewell JW, Campling D, Calvo W, et al. Vascular irradiation damage: Its cellular basis and likely consequences.

Br J Cancer 1986; 53(Suppl VII):181_ 91.

[13] Archambeau J, Ines A, Fajardo LF. Response of swine skin microvasculature to acute single exposures of x-rays: Quantification of endothelial changes. Radiat Res 1984; 98:37_ 51

Arterias de pequeño tamaño:(hasta 100µm de diámetro externo) tienen una pared muscular que los protege de la ruptura, pueden desarrollar necrosis precoz después de la irradiación o tardía, necrosis fibrinoides de arteriolas cerebrales, fibrosis adventicia subendotelial, hialinización de la media, y acumulación de macrófagos en la íntima, cualquiera de estos cambios puede producirse trombosis.

Arterias de mediano tamaño: (100 - 500µm de diámetro) desarrollan lesiones tardías, el cambio anatómopatológico frecuente es la fibrosis de la íntima, caracterizada por depósito de colágeno y fibroblastos, macrófagos cargados de lípidos (células espumosas) pueden acumularse en la íntima en cantidad variable, causando estrechamientos u obstrucción completa de la luz, también pueden contener fibrina en cantidad variable y causar trombosis oclusiva. En la arteriosclerosis espontánea estas placas de células espumosas pueden ser vistas en las arterias de gran tamaño pero raramente en vasos de mediano y pequeño tamaño. Por lo que la presencia de placas de células espumosas en arterias de mediano y pequeño tamaño son altamente sugestivas de irradiación.

La Vasculitis aguda es menos frecuente que la tardía,

Es la excepción de la regla de las lesiones estromales donde se decía que no existen exudados inflamatorios celulares o son mínimos en la patología de las lesiones tardías por radiación, el infiltrado es generalmente linfocítico, moderado y localizado en la media, adventicia y menos frecuente en la íntima, si está en esta última puede causar trombosis, pueden reconocerse signos de

vasculitis en los vasos de mediano y pequeño calibre, en la vasculitis aguda asociada a la radiación es limitada en si misma sin causar vasculitis sistémica y sana sin tratamiento, generalmente el proceso está ubicado en el área de irradiación , la lesión anatómica aguda es infiltrado linfocitario en la media, adventicia y menos común en la íntima de pequeños y medianos vasos por lo que se ha llamado vasculitis linfocitaria y ocurre con dosis entre 6 y 40 Gy recibida en los sitios donde ocurre la radiación(14de fajardo[14] Fajardo LF, Prionas SD, Kaluza GL, Raizner AL. Acute vasculitis after endovascular brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:714_9.

Grandes arterias (diámetro mayor de 500µm)

Son menos afectadas que los vasos de pequeño y mediano calibre, la lesión anatomo-patológica es proliferación miointimal con o sin depósitos lipídicos, lo que es más frecuente en el área de irradiación que en el resto del cuerpo, trombosis mural u oclusiva y finalmente ruptura de grandes arterias, esta es una complicación fatal que tiende a ocurrir en carótida ,femoral, aorta, no solo es el resultado de la irradiación, muchas rupturas se producen por infecciones , exposición a enzimas digestivas, aire. Evidencias experimentales indican que las perforaciones pueden deberse a altas dosis de irradiación (17cit en fjardo)

[17] FeeWEJr, Goffinet DR, Fajardo LF, et al. Safety of 125I and

192Ir implants to the canine carotid artery: Preliminary report. Laryngoscope 1985; 95:317_20.

Venas pequeñas. Son menos afectadas que las arterias pequeñas aunque en el hígado la irradiación produce predominantemente una lesión venosa y no arterial. Puede verse fibrosis de la íntima, la media y trombosis, [9,15].

Grandes venas. (500µm) parecer ser los últimos afectados por la irradiación de todos los vasos sanguíneos siendo más frecuente en ellos el daño por invasión directa tumoral, en los tejidos irradiados las venas muestran cicatrices transmuralas que con frecuencia están en los vasos contenidos en el área tumoral.

MECANISMOS PATOGÉNICOS DE LA RADIOTERAPIA EN NIÑOS

Las alteraciones vasculares causadas por la radioterapia, han sido ampliamente estudiadas por los patólogos.

Son importantes en la patogénesis del daño tardío, la afectación microvascular que produce afectación de las células del endotelio vascular causando ruptura o trombosis vascular seguida en orden de frecuencia de la afectación de vasos de mediano calibre que muestran proliferación neointimal, necrosis fibrinoide , trombosis o arteritis aguda, el daño a los grandes vasos es menos frecuente ocurre más en arterias que en venas produciéndose proliferación intimal , ateromatosis, trombosis y ruptura vascular con dramáticas

La mayor vulnerabilidad de los niños a los efectos de la radioterapia se cree se deba a que el ritmo de síntesis de la mielina en esta edad podía verse interrumpido con más facilidad, por efectos directos del tratamiento y por trastornos secundarios de carácter transitorio en la perfusión cerebral, existiendo una alteración diferente en la afectación neuronal de la radioterapia en dependencia de la edad y el estado de maduración cerebral..

En trabajos experimentales (Schindler MK131, citar otros)se ha comprobado que tras radioterapia holocraneal los adultos jóvenes, muestran un descenso en el número de neuronas inmaduras , con menos respuesta inflamatoria que la que se ve en individuos mayores, sugiriendo que existe un predominio del daño sobre la neurogénesis en los individuos más jóvenes y que en individuos de mayor edad, predominan las respuestas inflamatorias y un aumento transitorio de la proliferación microglial pero no un aumento de neuronas inmaduras posiblemente por la progresiva desaparición de fenómenos de neurogénesis cerebral a medida que aumenta la edad.

DAÑO VASCULAR DE LA RADIOTERAPIA

Toxicidad de la radioterapia en tumores del SNC en pediatría

No hay evidencias de que la tolerancia a la radioterapia cerebral en pacientes pediátricos sea diferente a la del adulto (Mayo C y col) La mayoría de los protocolos pediátricos para tumores del SNC recomiendan dosis de 54Gy

En el tallo cerebral es posible evaluar toxicidad específica (mayo 1,30), se requiere examen neurológico explorando función motora, sensorial, de nervios craneales, y función cerebelar, es necesario evaluar presión

sanguínea y frecuencia cardíaca en casos de cirugía cercana al tallo cerebral, evaluando en el postoperatorio, en niños evaluación del desarrollo

En imágenes de difusión en t1 y t2 rm se debe evaluar tallo y alteraciones de la sustancia blanca en busca de signos de isquemia, combinado con los efectos del tumor/o cirugía y las alteraciones estructurales que pueden ser usadas para predecir efectos tardíos

Alteraciones cognitivas según la topografía del tumor y la toxicidad topográfica.

Hemisferios cerebrales controlan el razonamiento, el pensamiento, las emociones y el lenguaje. Son los que dirigen los movimientos musculares y reciben información sensorial, (visión, audición, tacto y sensaciones de dolor). Las lesiones en el área motora causarían debilidad de una parte del cuerpo. Un tumor en el lóbulo frontal, el cual es responsable en parte de la personalidad, pudiera causar cambios en ésta. Dependiendo de la localización, también pudieran haber cambios en la visión, la audición y la sensibilidad. Los tumores en cualquier lugar de esta región pueden causar convulsiones.

Ganglios basales los tumores a este nivel causan debilidad, corea o atetosis.

Cerebelo controla la coordinación de los movimientos. Los tumores del cerebelo causan falta de coordinación al caminar, dificultad para realizar los movimientos finos de los brazos y piernas, así como cambios en el ritmo del habla.

Tronco encefálico: lesiones en esta localización afectan pares craneales en los sentidos del olfato, vista, oído y gusto y en el control de los músculos de la cara, lengua y cuello. La respiración, los latidos de cardíacos y los ritmos de vigilia, causan debilidad, rigidez muscular o alteraciones sensitivas, la audición, los movimientos faciales y la deglución (tragar). La visión doble es un síntoma temprano común de los tumores del tronco encefálico, como lo es la falta de coordinación al caminar.

Glándula pineal: La glándula produce melatonina que regular los ciclos de sueño y vigilia. Las lesiones de esta zona causan síntomas que afectan ambos a dos del bilaterales debilidad o adormecimiento de ambas piernas. Esto los

distingue de los tumores del cerebro, los cuales usualmente causan síntomas que afectan un solo lado del cuerpo.

Encefalopatía Hipóxica –Isquémica en el niño

spectos clínicos

Los dos modelos de hipoxia-isquemia comprenden la lesión focal y la lesión global. La lesión focal ocurre cuando sólo una parte del cerebro ha sido lesionada; la lesión global afecta el cerebro completo. La etiología de lesión focal en adultos comprende la lesión secundaria por ruptura de un aneurisma, la trombosis de la carótida o la embolia. El paro cardíaco es un ejemplo de isquemia global. La parada es generalmente súbita y lo normal es que el paciente esté bien oxigenado, con sus órganos bien perfundidos antes de la parada. Ésta es una de las características que difiere respecto a los niños.

Los niños también pueden padecer accidentes cerebrovasculares, aunque ocurre con mucha menor frecuencia que en la población adulta. Los niños afectados generalmente padecen de una enfermedad subyacente como la anemia falciforme, endocarditis con suelta de émbolos sépticos.

El mecanismo responsable del paro cardíaco en niños es significativamente diferente al de la población adulta.

El paro es normalmente secundario a causas desencadenantes que lo provocan y es precedido de fallos respiratorios y/o obstrucción de la vía aérea. La lesión está relacionada con la duración e intensidad de la hipoxia. Los estados que conducen a la lesión hipóxica- isquémica en niños son con frecuencia poco aparentes, estando presentes minutos, horas e incluso días antes de que el niño reciba atención médica. A diferencia del adulto, los órganos del niño han podido sufrir hipoxia e isquemia previa al paro cardíaco, lo que ocasiona lesiones más severas.

Varios investigadores han comentado que el animal joven tolera mejor la lesión hipóxica- isquémica que el adulto de la misma especie.

Los cerebros de los animales inmaduros presentaban cambios patológicos, como alteraciones isquémicas neuronales e infartos de la corteza ipsilateral cerebral, del hipocampo y del núcleo estriado comparables a los de los animales adultos. Además, los cerebros de las ratas jóvenes presentaban necrosis de la sustancia blanca originada en focos mielogénicos que no se apreciaba en los animales adultos. Los autores suponen que la capacidad que tiene el animal joven de dilatar las suturas craneales y de deprimir el tentorium le permiten mantenerse clínicamente indemne a pesar de estos cambios patológicos.

En los treinta primeros minutos de la provocación isquémica se produce hiperemia seguido de un período de hipoperfusión tardía. Encontraron que los niveles de FSC aumentan significativamente en el periodo postisquemia inmediato en ambos grupos. Observaron hipoperfusión tardía global en los cerdos adultos, excepto en la materia blanca. En los cerdos jóvenes, la hipoperfusión tardía sólo se observó en el núcleo caudado y en el tallo cerebral.

Los autores concluyeron que el CMRO₂ y el CBF están acoplados incluso tras la isquemia. El CBF disminuye en los animales adultos como respuesta a una disminución del metabolismo oxidativo. Los estudios citados aportan datos que apoyan la hipótesis del aumento de la tolerancia del animal joven a un insulto isquémico.

Los aminoácidos excitatorios tienen un papel importante en la fisiopatología de la lesión hipóxico- isquémica. Existen datos que indican diferencias evolutivas en la organización de los receptores de glutamato en el cerebro. Estudios realizados en animales indican que disminuye significativamente en los adultos tras la isquemia.

En 1987, Silverstein y col. estudiaron la distribución de los receptores de glutamato en el cerebro inmaduro después de un insulto hipóxico- isquémico. 24 horas después tras el insulto isquémico se observaban descensos importantes a la unión de los receptores en la zona del córtex, el núcleo caudado, el hipocampo y el globus pallidus. Estos hallazgos resaltan la importancia del receptor de glutamato en la lesión hipóxico- isquémica. Resta todavía por clarificar si estos efectos son debidos a una "downregulation" del

receptor de glutamato secundario a un influjo masivo de glutamato tras el insulto hipóxico- isquémico o bien si el descenso en el número de receptores es debido a muerte neuronal.

Shock

A diferencia de los adultos, en los niños la tensión arterial no debe utilizarse como un marcador de empeoramiento clínico. El niño puede tener una disminución de hasta un 40-50% en el volumen sanguíneo antes de que se produzca una disminución significativa de la presión sanguínea. Así pues, la detección del shock antes de que aparezca la hipotensión es fundamental para el éxito en la reanimación del niño.

Existen toxinas que producen hipoxia tisular al interferir en la unión del oxígeno a la hemoglobina. La carboxihemoglobina y la metahemoglobina disminuyen el aporte de O₂ a los tejidos pudiendo condicionar una hipoxia tisular.

Encefalopatía

Se produce un grave trastorno del metabolismo oxidativo causando alteraciones de tipo morfológico y funcional a nivel de astrocitos (hinchazón), neuronas y disrupción de las vainas de mielina con formación de vesículas; con predominio al microscopio óptico de las lesiones de edema e isquemia neuronal (anomalías mitocondriales y dilatación del retículo endoplásmico); al microscopio electrónico (ME) se observa un edema de los astrocitos y lesiones estructurales a nivel neuronal que afectan a la mitocondria, si bien la lesión es menos intensa que en el hepatocito.

Accidentes Cerebrovasculares Agudos en el niño

Patogenia

La enfermedad cerebrovascular afecta a uno o más de los vasos sanguíneos del cerebro en un proceso que puede ser intrínseco del vaso, como en la aterosclerosis, la disección (traumática o espontánea), las malformaciones arteriovenosas, etc.; o dependiente del contenido de su luz, provocado por un embolo del corazón o de la circulación extracraneal, o debido a una situación de hipoperfusión o al aumento de la viscosidad sanguínea. La lesión vascular

tiende a ser silenciosa hasta que causa un estrechamiento crítico con isquemia, genera émbolos, se ocluye o se rompe.

Etiopatogénicamente están divididos en dos grandes grupos:

- ACVA isquémico: Se produce la obstrucción de uno o más vasos (un trombo, un ateroma o un émbolo pueden llegar a estrechar de forma crítica o bloquear un vaso) y se provoca isquemia; esto desencadena una serie de fenómenos que en pocas horas desde el comienzo de la obstrucción vascular llevan a la necrosis de una zona de tejido cerebral.
- ACVA hemorrágico: Un vaso puede romperse y dar lugar a una hemorragia intracerebral o subaracnoidea.

Clínica

ACVA isquémico

La inmensa mayoría de los ACVAs isquémicos infantiles afectan el territorio carotídeo, siendo extremadamente raras las oclusiones del sistema vertebrobasilar.

La clínica depende fundamentalmente de tres factores: la localización, el tamaño de la lesión y la edad de presentación.

Las características de la forma de comienzo, junto con los síntomas y signos neurológicos específicos, sugieren la localización de la lesión y su causa.

Circulación Cerebral Anterior

Depende de la arteria carótida y sus ramas principales; y de la arteria cerebral anterior (ACA) y media (ACM).

- Oclusión de la ACM: Produce hemiparesia y hemianestesia contralaterales. La desviación conjugada de los ojos hacia el lado de la lesión es un hallazgo temprano, además a menudo existe afasia.
- Oclusión de la ACA: En niños es infrecuente. Esta arteria riega el córtex interhemisférico de los lóbulos frontal y parietal.
- Oclusión de la Arteria Carótida Interna: Es clínicamente similar a la oclusión de la ACM.

Circulación cerebral posterior

Depende de las arterias vertebral y basilar. Los hallazgos clínicos que distinguen la lesión del tronco cerebral de la de los hemisferios cerebrales son la disfunción de los pares craneales ipsilaterales y la pérdida contralateral de fuerza que afecta a tronco y extremidades. El infarto en la circulación posterior puede causar un déficit del campo visual, ataxia, hemiparesia o disfunción de pares craneales. La conciencia no se ve afectada, generalmente, a menos que la lesión afecte al tronco cerebral o el infarto sea grande unilateral o bilateral. Una lesión bilateral de la formación bilateral pontina produce coma.

- Lóbulo occipital y una porción de los lóbulos parietal y temporal: Son irrigados por la arteria cerebral posterior (ACP); su oclusión casi siempre produce hemianopsia homónima contralateral.
- Instauración brusca sin cefalea acompañante (excepto en las migrañas). No es frecuente la pérdida de conciencia excepto las que se localizan en el tronco cerebral o las que afectan a zonas extensas de ambos hemisferios. En caso de lesiones extensas puede existir efecto de masa, debido al edema que se produce.

Procesos más destacados en la producción de ACVA isquémico.

- Ictus neonatal: Producido por asfixia perinatal, embolismo arterial intraútero, CID, cardiopatía congénita y distress respiratorio. Clínicamente existe hipotonía generalizada, también síntomas de afectación de tronco como apnea y bradicardia.
- Arterioesclerosis: Infrecuente en niños, debe tenerse en cuenta si existe una historia familiar conocida o en casos de homocistinuria.
- Arteritis cerebral: Puede ser causada por colagenosis o por infecciones (ej. Por micoplasma, micobacterias...)
- Displasia fibromuscular: Es una de las causas más frecuentes de isquemia cerebral en niños; afecta únicamente a grandes vasos.
- Anemia de células falciformes: Aproximadamente un 6-20% de estos pacientes tienen ictus secundarios a su enfermedad antes de los 5 años de edad, produciéndose por afectación de los vasos vasorum de las arterias que componen el polígono de Willis. Del 67% al 80% de estos

pacientes tienen un nuevo episodio dentro de los tres primeros años después de este primer ataque.

Diagnóstico diferencial

Las lesiones cerebrales no vasculares pueden causar disfunción neurológica aguda, o bien un deterioro gradual.

1. La hemiplejía u otros signos neurológicos pueden seguir a una crisis epiléptica.
2. Un tumor puede producir síntomas de inicio súbito, debido a la obstrucción aguda del sistema ventricular.
3. Infecciones intracraneales
4. Las enfermedades desmielinizantes, aunque no son muy frecuentes en niños, pueden causar déficits indistinguibles de los originados por las enfermedades cerebrovasculares.
5. Enfermedades sistémicas.
6. Un infarto agudo grande puede producir efecto masa y simular un tumor si la lesión no se corresponde con un territorio vascular bien definido.

INTRODUCCION

INTRODUCCION

Reducir la mortalidad infantil ha sido uno de los objetivos trazados por muchos gobiernos y por los organismos internacionales Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) desde su creación (3(3),(4)).

El trabajo desplegado ha tenido logros evidentes, las tasas de mortalidad infantil han disminuido en todas las regiones del mundo durante las últimas dos décadas. Los avances en la supervivencia infantil, desde las medidas dictadas en la Cumbre Mundial a favor de la infancia de 1990, con la finalidad de mejorar la supervivencia, la protección y el desarrollo del niño y, reducir la morbilidad y la mortalidad en los menores de 5 años aunque significativos, aún son insuficientes (citar) muchos gobiernos han renovado su compromiso para acelerar las actividades en favor de la supervivencia de la madre, del recién nacido y del niño para lograr el Objetivo de Desarrollo del Milenio 4 de reducir la tasa mundial de mortalidad de menores de cinco años en dos tercios entre 1990 y 2015.

lo cual plantea un reto y a la vez nos señala cuánto se puede hacer aún por su descenso. (5)

La tasa de mortalidad infantil expresa el riesgo de morir de los menores de 1 año y se considera un indicador que sirve para evaluar el desarrollo de la salud pública de un país. (4,5) pues se relaciona con diferentes aspectos sociales, culturales y económicos. Entre los países desarrollados es también un indicador de distribución equitativa de los servicios de salud, ya que la mortalidad infantil no depende solamente del desarrollo en salud de un país, sino también de cómo estos recursos sean empleados (4,5,(6)). Por ello las tasas máximas y mínimas permiten dar una

idea de las diferencias que existen entre distintos países e incluso en áreas geográficas de un mismo país. Países como Finlandia, Suecia, Suiza, España, Bélgica, Alemania, Francia, Austria, muestran cifras entre 3.2 y 4.5 (5).

Las principales causas de mortalidad infantil varían. La reducción de las enfermedades infecciosas y nutricionales en los países industrializados ha situado a las anomalías congénitas y las afecciones en el período perinatal como las primeras causas en los países con las menores tasas; en tanto que las infecciones intestinales y respiratorias predominan en los países con las tasas mayores correspondiendo generalmente a los países menos desarrollados (4,5).

La tasa de mortalidad infantil se descompone en la mortalidad neonatal precoz, neonatal tardía y post neonatal y es el primero, el componente más difícil de disminuir. (4, 6,(7) La capacidad del recién nacido para comenzar su vida extrauterina, depende en gran medida de su posibilidad de superar diversas situaciones de peligro durante la gestación y el parto. Una elevada proporción de morbimortalidad perinatal se produce en esta etapa peri parto considerada el período más vulnerable y se atribuye a trastornos hipóxicos, traumáticos, infecciosos y farmacológicos que inciden sobre el nuevo ser. La repercusión que sobre la hemodinámica cerebral tiene la propia adaptación fisiológica a la vida extrauterina puede diferir dependiendo de la condición individual del recién nacido (8),(9). La mayoría de las lesiones cerebrales son perinatales o tienen lugar durante los primeros días de vida extrauterina, en este periodo el neonato enfermo va a sufrir variaciones rápidas de la presión arterial y los gases sanguíneos. En el cerebro normal el flujo sanguíneo se ajusta a las necesidades metabólicas pero los

mecanismos que regulan la hemodinámica cerebral pueden verse afectados en situaciones como hipoxia-isquemia, contusión cerebral, inflamación o inmadurez extrema.

La regulación del flujo sanguíneo cerebral es un factor determinante entre los mecanismos implicados en el desarrollo de la lesión cerebral neonatal por ello el objetivo de muchos investigadores es encontrar técnicas fiables de medición de los parámetros hemodinámicas cerebrales ((10)El uso de las diferentes técnicas de exploración de la hemodinámica cerebral viene limitado por la necesaria inocuidad del proceder, su facilidad de aplicación y su precisión para detectar cambios rápidos que se producen en cortos períodos de tiempo (8,(10)(11).

Actualmente se dispone de diversas técnicas para estudiar los parámetros hemodinámicos cerebrales, ninguna de ellas es óptima en todas las situaciones. La introducción del Doppler como una técnica capaz de investigar la velocidad de flujo sanguíneo cerebral supuso una esperanza de mejorar el conocimiento de la etiopatogenia de la lesión cerebral en el neonato ((12)12, (13) han pasado años y si bien ha habido un importante avance, en la literatura continúan apareciendo artículos con diferentes puntos de vista y a veces resultados contradictorios (12,(14)14,(15; 16; 16; 17;)).

Situación de salud de Cuba

Cuba, un país con un clima tropical que favorece la aparición de numerosas enfermedades, con una economía esencialmente agrícola, exportadora de materias

primas, que tiene que importar petróleo para el suministro de energía eléctrica, para la transportación y el funcionamiento de su industria y con grandes problemas económicos como consecuencia del bloqueo impuesto por más de 5 décadas, ha desarrollado un Sistema de Salud con una infraestructura sólida que ha permitido realizar un trabajo muy serio para reducir la mortalidad infantil.

La población cubana se compone por algo más de 11 millones 230 mil habitantes, el 17,6% tiene 60 años o más, la esperanza de vida al nacer es de 78 años con una sobrevivencia femenina de 4,02 años, se mantiene una tendencia decreciente en los nacimientos(7406 menos en el último año), la tasa cruda de mortalidad general es de 8,1 por mil habitantes con mayor incremento en la población de 65 años y más. En la población menor de 15 años, los tumores malignos se encuentran en segundo lugar entre las cinco primeras causas de muerte (precedidos por los accidentes y seguido por las malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas) siendo los de más alta incidencia las leucemias seguido de los linfomas. La mortalidad en el menor de un año ocurre como consecuencia de las afecciones perinatales; las anomalías congénitas, fundamentalmente las cardiovasculares; la influenza y neumonía, los accidentes y la sepsis. Durante los últimos cinco años el comportamiento en nuestro país de la tasa de mortalidad infantil fue: 4,6 .Dentro de las causas de mortalidad infantil en el menor de 1 año la asfixia perinatal ocupa el primer lugar y asociada a esta, el estado anatomofuncional anormal del sistema nervioso central que se produce en el RN asfíctico: la encefalopatía hipoxico-isquémica (EHI)con una incidencia en Cuba de 0.5 por cada mil nacidos vivos (

7,9,16,17), Las secuelas moderadas a severas del neurodesarrollo en EHI son del 21%.

Desde la década de los años 70, el Ministerio de Salud Pública ofrece máxima prioridad, como grupos sociales, a la mujer y el niño.

La evaluación temprana, continuada y calificada, favorece el desarrollo normal del embarazo sin complicaciones para el binomio madre-feto.

Cada niño durante su primer año de vida recibe como promedio 25 controles médicos y son inmunizados de forma progresiva contra 13 enfermedades antes de los 2 años.

Cuba es uno de los países del tercer mundo que ha dedicado una parte importante de sus escasos recursos en adquirir tecnologías de salud (18).

Con esfuerzo se han instaurado las tecnologías más modernas. La ecografía Doppler comenzó a utilizarse en nuestro país en 1981 destinadas a las maternidades en el estudio fetal. Los primeros reportes de la utilización de esta técnica en Cuba aparecen entre los años 1987 y 1990 con los trabajos de Ley, Oliva y López (19,20,21) sobre la circulación periférica (19), ondas de velocidad de flujo en la arteria umbilical (20) y en el estudio de la disfunción sexual eréctil (21) Los primeros estudios de ultrasonido cerebral con técnica Doppler en niños comenzaron a realizarse en el año 1996 por un equipo de trabajo del hospital Pediátrico Docente de CentroHabana (22, 23,24), Desde entonces un número importante de pacientes han sido examinados y un volumen diverso de afecciones diagnosticadas y evaluadas con este método imagenológico guiándose por la bibliografía revisada. Resultados parciales han sido presentados en Congresos Nacionales e Internacionales y han

sido objeto de varias publicaciones. En 1999 un grupo de profesores del hospital La Paz se interesó por el trabajo y brindaron supervisión para perfeccionar las líneas de investigación que ya se habían iniciado pero que no estaban siendo completamente utilizadas por limitaciones tecnológicas y de conocimiento del proceder, ofrecieron intercambiar experiencias, facilitar adiestramiento de este doctorando en la unidad de hemodinámica cerebral, los servicios de radiodiagnóstico, medicina nuclear y radioterapia, de los primeros intercambios surgió la idea de tuturar la primera parte de esta investigación en niños cubanos y posteriormente con carácter exploratorio valorar una aplicación del método en un grupo especial de pacientes,(operados con zonas de craniectomía) que dio lugar a la segunda parte de este estudio.

Estado actual del tema:

Un número significativo de niños padecen neoplasias malignas cerebrales. Su tratamiento incluye a menudo radioterapia postoperatoria o como tratamiento exclusivo. Estos pacientes sufren distintos tipos de agresiones: los efectos propios del crecimiento tumoral en sí, de la cirugía y del tratamiento adyuvante como quimioterapia y radiación cráneo espinal, que contribuyen al daño estructural y funcional del sistema nervioso central (SNC), que conlleva al deterioro motor y cognitivo que se observa a largo plazo^{1,2,3,4,5,6}. La mejoría de las técnicas quirúrgicas y de radioterapia ha favorecido el incremento de la supervivencia y con ello el aumento de la detección de toxicidad tardía, todo lo cual ha renovado el interés en las complicaciones de la radioterapia.

La radiación provoca una toxicidad selectiva en las células que se dividen a mayor velocidad, por lo que los dos tipos de células normales del SNC más vulnerables a la radionecrosis son el endotelio vascular y los oligodendrocitos. Varios estudios aportan información sobre los efectos vasculares de la radioterapia^{7,8,9,10} y sus mayores consecuencias en niños que pueden desarrollar complicaciones como arterioesclerosis acelerada en los vasos situados dentro del portal de radiación vasculopatías con lesiones oclusivas progresivas^{11,12} y patrón de enfermedad de Moyamoya, lesiones lacunares silentes descubiertas en estudios de imagen con apariencias de infartos isquémicos de etiología no aclarada¹³, presumiblemente en relación con daño radioinducido en capilares y pequeños vasos¹¹⁻¹⁴.

El riesgo de toxicidad permanente en el sistema nervioso central, que se hace detectable después de un periodo de latencia asintomático, continúa influenciando las decisiones clínicas. Las diferencias individuales en la sensibilidad a la radioterapia condicionan cierta variabilidad de la dosis umbral e imposibilitan la administración de una dosis con seguridad garantizada, aún en esta era de radioterapia guiada por imagen de alta precisión lo más fácil y más efectivo es reducir la dosis de radiación, esto sin embargo no resuelve el problema del tejido normal presente dentro del volumen a irradiar, por ejemplo debido a la diseminación microscópica difusa que escapa a la tecnología actual. Para ciertos grupos de pacientes solo cabe esperar ampliar una ventana terapéutica entre el tumor y los tejidos normales a través de la modulación específica de sus respuestas a la radioterapia, previniendo la toxicidad o realizando intervenciones como estrategias de regeneración tisular¹⁵.

Lo importante es que en este momento no hay opciones clínicas estandarizadas.

Estudios de imágenes de perfusión están dirigidos a evaluar el tratamiento contra el factor de crecimiento endotelial monitorizando efectos terapéuticos dirigidos no contra las propias células cancerosas sino contra los factores vasculares que favorecen su crecimiento¹⁶. Se pueden encontrar muchos trabajos recientes intentando demostrar el efecto vascular de la radioterapia ().

Las técnicas de imagen son una importante herramienta clínica para pacientes con lesiones cerebrales, sin embargo para identificarlos efectos de la radiación sobre el tumor y sobre el parénquima cerebral sano ningún estudio imagenológico ha sido suficiente.

La evaluación más completa del daño cerebral requiere imágenes de la fisiología cerebral tanto en la fase aguda como en períodos de recuperación, varias técnicas están disponibles que proporcionan imágenes del flujo sanguíneo cerebral y del metabolismo aunque tales técnicas solo proporcionan instantáneas de la fisiología del cerebro lesionado (operado o irradiado) pero pueden repetirse y utilizarse para evaluar la terapéutica intervencionista, las imágenes de perfusión basadas en Tomografía axial computarizada (TAC perfusión) pueden ser implementadas en muchos hospitales y proporcionan datos cuantitativos además de imágenes estructurales, la tomografía por emisión de positrones (PET) proporciona datos de la fisiología cerebral pero no está ampliamente disponible comouna herramienta de investigación primaria,la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) es simple y no muy cara pero las imágenes que produce son de relativamente baja resolución y generalmente no cuantitativas.

La resonancia magnética (RM) continúa desarrollándose y generalmente está disponible, utilizando una variedad de secuencias: secuencia potenciada en difusión (DW), perfusión cerebral (PW), espectroscopia por resonancia magnética (ERM), RM funcional (fMRI). Una de las grandes limitaciones en los estudios de difusión es la falta de correlación con la anatomía patológica, incluso aunque se haya tomado una muestra de tejido para su análisis histopatológico, es difícil demostrar que corresponde al área diana de la resonancia, por otra parte las imágenes de DW y PW tienen una gran distorsión debida a los artefactos de susceptibilidad magnética y corregistrarlas con secuencias anatómicas, no es fácil, además durante la craneotomía hay un desplazamiento del cerebro. La espectroscopia de protón (^1H) por RM ha intentado desde hace años proveer de forma incruenta medidas semicuantitativas de diferentes metabolitos presentes en el sistema nervioso central para caracterizar o gradar, de forma más exhaustiva que con la TC o las secuencias convencionales de RM, los tumores gliales, con el propósito de mejorar el diagnóstico, definir pronóstico y contribuir en el manejo terapéutico. La diferenciación entre recidiva tumoral y radionecrosis no siempre es posible con secuencias convencionales. En la recidiva hay un aumento del volumen sanguíneo cerebral relativo (rCBV) que se asocia a un aumento de la vascularización y en la radionecrosis una disminución de la misma, pero en algunos casos existe un solapamiento entre ambas entidades. Una de las limitaciones del estudio es que el análisis de la espectroscopia es cualitativo, no cuantitativo, comparando los resultados obtenidos en la lesión con el tejido cerebral que se asume como normal, no infiltrado por tumor.

Los métodos de imágenes estructurales posibilitan el diagnóstico rápido, el manejo inicial y ayudan a predecir complicaciones eventuales, las imágenes cerebrales funcionales son más deseables ya que ayudan a definir los procesos fisiopatológicos implicados en la lesión neuronal, permiten evaluar la eficacia del tratamiento intervencionista y orientar la dirección de intervenciones terapéuticas futuras para prevenir o revertir el daño neuronal. La TAC con perfusión y la SPECT proporcionan medidas de perfusión cerebral, mientras que PET, MRI y espectroscopia son capaces de evaluar ambas perfusión y metabolismo, todas estas modalidades de imagen ayudan en la definición de la lesión cerebral isquémica, algunas requieren de la administración sistémica de contraste o un trazador y en niños muy pequeños sedación, el tiempo de duración del proceder es largo.

Sobre la base de las consideraciones antes referidas, se identificó el siguiente problema científico:

Una de las principales limitaciones del daño causado por radioterapia es que con frecuencia las alteraciones son detectadas meses o años después cuando cualquier oportunidad de intervención parece haberse perdido.

Las posibilidades de la ecografía con técnica Doppler de visualizar directamente, los vasos sanguíneos cerebrales en niños con fontanelas abiertas, o en aquellos que tienen áreas de craniectomía, representaría un importante aporte al estudio de la hipótesis del daño vascular por radioterapia y su papel en la producción del daño cognitivo y neurológico que se ve en estos pacientes, también permite de manera cuantitativa evaluar parámetros hemodinámicos de flujo vascular, sin embargo, la bibliografía médica relacionada con la realización de ecografía Doppler en tumores

cerebrales es escasa y relacionada mayoritariamente con la realización de Doppler transcraneal, que proporciona una ventana limitada de evaluación por la interposición ósea y la poca resolución de la imagen en modo B, parece probable, por tanto, que un estudio más detallado de las posibilidades de ver directamente el tejido cerebral sin interposición ósea y realizar estudios seriados con técnica Doppler con imagen de flujo color, en distintos tiempos de la evolución de estos pacientes tras la cirugía y la radioterapia, tomando mediciones cuantitativas de parámetros de velocidad de flujo sanguíneo en vasos cerebrales, incluidos los de pequeño calibre, además de obtener índices de resistencia vascular cerebral e índice de pulsatilidad, pueda permitir nuevos aportes a la comprensión de los fenómenos vasculares que se producen en estos pacientes, a la diferenciación de radionecrosis y recidiva tumoral y a complementar los hallazgos de otras técnicas disponibles actualmente. Esto unido a la inocuidad de la exploración, su fácil implementación y la posibilidad de realizar estudios secuenciales, justifican la realización de esta investigación.

Para abordar el problema anterior se plantearon las siguientes Hipótesis

HIPÓTESIS

- En pacientes con tumores cerebrales irradiados, se pueden demostrar modificaciones en velocidades y otros parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo de vasos cerebrales antes de que se produzcan alteraciones estructurales parenquimatosas, si se exploran secuencialmente con ecografía Doppler.

- El cambio que se produce en el tumor tiene que ver con las modificaciones del flujo vascular que se puede evaluar macroscópicamente identificando modificaciones de parámetros hemodinámicos de las arterias cerebrales de tejido sano y tumoral.
- La respuesta del tumor se puede monitorizar con la ecografía Doppler en evaluaciones seriadas.
- Los cambios del desarrollo cognitivo que se ven en pacientes irradiados dependen fundamentalmente de las alteraciones vasculares y pueden predecirse o prevenirse si se detectan alteraciones hemodinámicas de vasos sanguíneos en el tejido cerebral sano en relación con la radioterapia.

Se diseñó esta investigación con el objetivo de mostrar en la primera parte: la utilidad de la ecografía Doppler color en el estudio de la hemodinámica cerebral en una población de niños cubanos sanos y generar valores de referencia de normalidad para las velocidades e índices de resistencia y pulsatilidad en los vasos intracerebrales según la edad. En la segunda parte, como una variante de aplicación de esta modalidad de diagnóstico por imagen, en pacientes pediátricos con tumores cerebrales con áreas de acceso a la imagen cerebral por ecografía sin interposición ósea para estudiar secuencialmente las velocidades, índices de resistencia y pulsatilidad en los vasos sanguíneos cerebrales, su variación con el tratamiento radiante y su relación o no con la aparición de alteraciones estructurales cerebrales.

En nuestro país no hay reportes de otros trabajos con este medio diagnóstico, en la población de estudio. Este documento constituye un reporte de la primera investigación de una población de niños cubanos evaluados por ecografía con técnica Doppler color para estudiar cualitativa y cuantitativamente la vascularización cerebral.

Existe una amplia bibliografía sobre Ultrasonografía Doppler color en la exploración de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo cerebral sin embargo los resultados son a veces contradictorios.

Ha sido reportado por otros autores que si bien inicialmente la exploración ultrasonográfica convencional puede ser normal, con esta técnica se pueden demostrar cambios de la velocidades de flujo en los distintos vasos intracerebrales en exploraciones seriadas en niños antes de que se produzcan alteraciones ecoestructurales y es posible, hasta cierto punto, predecir y ayudar a prevenir la aparición posterior de lesiones (13,2(20; 21)(22)(23)30), sin embargo no se ha definido todavía un valor por el cual sea mayor el riesgo de lesión cerebral isquémica ((10)(12)).

Los hallazgos discordantes en diferentes estudios podrían deberse a:

- Al hecho de que pueden existir variaciones importantes al comparar valores Doppler de diferentes estudios debido en parte a la diferente tecnología utilizada y a que las poblaciones pueden ser diferentes en cuanto a patología asociada (12).
- A que existen una serie de variables que pueden influir en los estudios hemodinámicos como la edad, el peso (8(24)(25)(21)(24; 20)12, 31, 32,33), gases sanguíneos, presencia o cierre del ductus arterioso (12) y variaciones relacionadas

con la mecánica pulmonar (12, 34,35) y la contractilidad cardíaca (2,36) que si no se tienen en cuenta a la hora de tomar mediciones pueden arrojar valores erróneos.

- A que se miden en un tiempo concreto parámetros que son dinámicos y que pueden no estar bien representados en el período de tiempo que puede durar una exploración ecográfica (12, 37).

Por todo ello creemos que es útil diseñar una investigación según nuestras características poblacionales teniendo en cuenta las variables que pueden distorsionar los resultados.

Nos propusimos describir fundamentalmente la metodología del examen, estudiar los diferentes parámetros hemodinámicos de los vasos sanguíneos cerebrales de una población de niños sanos y en un grupo de niños con alteraciones cerebrales, establecer patrones de normalidad y reportar la eficacia y limitaciones de esta técnica que hemos podido constatar durante la realización de esta investigación en niños en Cuba y compararla con los reportes de trabajos sobre la misma temática en otras partes del mundo.

MATERIAL Y MÈTODOS

I. MATERIAL Y METODOS

Aspectos generales del estudio. Contexto temporal y geográfico. Diseño general.

Se clasifica como un Proyecto de investigación, donde se utilizaron métodos empíricos (la observación, la medición, la encuesta); métodos estadísticos y métodos teóricos.

La misma se desarrolló en dos etapas que se diferenciaron fundamentalmente por el planteamiento de objetivos y la población de estudio. Con un diseño más elemental en la primera de ellas el objetivo primario fue valorar la utilidad de la ecografía Doppler cerebral codificada a color en la evaluación de la hemodinámica de los vasos sanguíneos cerebrales en una población de niños cubanos, se obtuvo como principales resultados valores de referencia de normalidad de velocidades de arterias cerebrales en una población de niños sanos con fontanela permeable. Los resultados de esta primera parte fueron presentados como trabajo de investigación para obtener la suficiencia investigadora en la Universidad Autónoma de Madrid en el año 2006 y han sido objeto de publicaciones parciales . Estos resultados de la primera parte nos llevaron a desarrollar como una aplicación del método una investigación en una población especial de pacientes, más amplia, tanto en objetivos propuestos como en los métodos utilizados.

Esta tesis se enfoca fundamentalmente en el desarrollo del proyecto en la segunda fase, aunque se explican de manera general datos y resultados de la primera parte que en algunos momentos serán utilizados como referencias.

Nuestra investigación es única en su tipo en Cuba.

ÍNDICE

Resultados de la Investigación	4
PRIMERA FASE DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
Visualización de los vasos intracraneales.....	5
Comportamiento de parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral por grupos de edades en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en la muestra de pacientes normales.....	10
Estudio longitudinal en el primer mes de vida.....	13
Principales resultados en la muestra de niños sanos.....	15
SEGUNDA PARTE DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
Caracterización general de la muestra.....	16
Detalles de la Radioterapia.....	20
Comportamiento de las Velocidades en las Arterias Cerebrales teniendo en cuenta los distintos momentos en que se evaluaron los Pacientes irradiados.....	21
Calibres vasculares en arterias cerebrales y extracerebrales.....	25
Diferencias de parámetros de velocidades de flujo sanguíneo cerebral entre el grupo de pacientes con tumores cerebrales y el grupo pacientes sanos.....	26
Modificaciones en los parámetros hemodinámicos vasculares cerebrales explorados por ecografía Doppler en pacientes pediátricos con tumores cerebrales irradiados.....	27
Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo en las principales arteria cerebrales según edad, tamaño tumoral y dosis de radioterapia.....	32
Comportamiento de las velocidades, IR e IP según edad.....	32
Arterias de hemisferio derecho	33
Arterias de hemisferio izquierdo	37
Resumen comportamiento ANTES-DESPUÉS de parámetros hemodinámicos en las arterias cerebrales según edad mayor o menor de 5 años.	40
Comportamiento de las velocidades, IR e IP según dosis de radioterapia.....	41
Arterias de hemisferio izquierdo	45
Resumen comportamiento ANTES-DESPUÉS de los parámetros hemodinámicos de las principales arterias cerebrales en pacientes con DTT de RT recibida mayor o menor de 35 Gy.	49
Comportamiento de las velocidades, IR e IP según tamaño tumoral	50
Arterias de hemisferio derecho	50
Arterias de hemisferio izquierdo parámetros hemodinámicos antes-después vs tamaño tumoral.	53

Correlación Lineal de Pearson.....	56
Modificaciones en parámetros de velocidades de flujo sanguíneo en las distintas arterias cerebrales, vasos del cuello y oftálmicas después de la irradiación cerebral.	56
Correlaciones. Modelo ANOVA.	60
Arterias oftálmicas	66
Correlaciones tiempo, dosis radioterapia, grupo edad, tamaño tumoral en las alteraciones de los índices de resistencia y velocidades de arterias extracerebrales	69
Autorregulación cerebral según la modificación de las velocidades sistólicas, diastólicas, medias y el índice de resistencia comportamiento según dosis de RT.	74
Otros Resultados de la Investigación. Eventos de interés.	76
Diferenciales de los parámetros hemodinámicos obtenidos 4 años postRT y antes de la RT.....	85
Correlaciones derecha-izquierda.	85
Diferenciales de los Valores obtenidos antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados para velocidades índices de resistencia e índices de pulsatilidad. (Δ Valor =Valor final - Valor inicial).	86
Correlaciones Izquierdas: Comportamientos de VPS con relación a índices de resistencias.....	90
Correlaciones derechas:.....	92
Comportamiento de velocidades diastólicas en arterias cerebrales	94
Correlaciones velocidades, IR, en Arterias cerebrales anteriores, media y posterior	95
Patrones de flujo	101
Comportamiento de IR en arterias cerebrales y extracerebrales derechas en los siete momentos de exploración con ecografía Doppler tras la RT.	104
Comportamiento del IR en arterias cerebrales y extracerebrales izquierdas en los siete momentos de exploración con Ecografía Doppler	106
V. ALTERACIONES COGNITIVAS, SENSORIALES, MOTORAS Y SU RELACIÓN CON MODIFICACIONES DE VELOCIDAD E ÍNDICES DE RESISTENCIA EN LAS ARTERIAS CEREBRALES.	108
TRASTORNOS DE MEMORIA.....	109
TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE	112
VI SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO de la Ecografía Doppler cerebral a través de craniectomías con respecto a otras técnicas de imagen.....	123
Ecografía Doppler vs RM espectroscopia.....	127

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR y su relación con la detección por ecografía Doppler de caída del IR en las arterias cerebrales ACA, ACM, ACP.	128
RADIONECROSIS.....	129
CAVIDAD PORENCEFÁLICA.....	130
RECIDIVA TUMORAL.....	130
Influencia del resultado de la ECOGRAFIA DOPPLER en la toma de decisiones terapéuticas.....	132

RESULTADOS

Resultados de la Investigación

PRIMERA FASE DE LA INVESTIGACIÓN.

Se excluyeron de la población en esta primera parte, 47 pacientes en los cuales no se logró realizar la exploración con el paciente calmado y las mediciones obtenidas no se consideraron óptimas así como 22 en los que no se logró obtener espectro de flujo en las arterias estudiadas por dificultades técnicas quedando una muestra de 517 pacientes, 219 del sexo femenino y 298 masculinos como se muestra en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1 Distribución de pacientes por grupos de edad y sexo.

Grupos de edad	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
66 horas a 30 días	70	54	124
31 días a 3 meses	55	44	99
4 a 12 meses	88	75	163
13 a 18 meses	45	22	67
19 a 24 meses	40	24	64
TOTAL	298	219	517

Para analizar los resultados el total de pacientes estudiados se organizó por grupos etáreos de 66 horas a 30 días, 31 días a 3 meses, 4 a 12 meses, 13 a 18 meses y 19 a 24 meses que se prefijaron teniendo en cuenta variaciones encontradas en la bibliografía revisada en cuanto a cambios con la edad del desarrollo neuroanatómico del SNC (58), en otros estudios que median parámetros hemodinámicos de los vasos cerebrales (52, 53, 73, 74) y en cuanto a la variación o estabilidad de los valores de velocidad cada mes de vida encontrada en nuestra propia muestra.

En la Tabla 3.2 presentamos la cantidad de pacientes sanos por grupo de edad y a los que se le encontró alteraciones en el estudio ecográfico convencional y/o ultrasonografía Doppler transfontanelar.

Tabla 3.2. Distribución de pacientes enfermos y sanos por grupos de edad según Ecografía convencional y Ecografía Doppler Color.

Grupos de Edad	Sanos		Enfermos		Total
	n	%*	n	%*	
66 horas a 30 días	110	88.7	14	11.2	124
31 días a 3 meses	62	62.6	37	37.4	99
4 a 12 meses	119	73.3	44	26.7	163
13 a 18 meses	45	67.2	22	33.3	67
19 -24 meses	33	51.6	31	49.21	64
Total	369	71.4	148	28.63	517

*Porcentajes calculados sobre el total por fila.

Visualización de los vasos intracraneales.

Arterias estudiadas: Se estudiaron la Arteria Cerebral Anterior (ACA) segmento A1 y segmento distal que consta de Arteria Pericallosa (APC) y sus ramas (Figura.3.1) la Arteria Cerebral Media (ACM), segmento M1 y sus ramas distales, Carótida Interna (ACI), Arteria Cerebral Posterior (ACP), Arteria Basilar (AB) y Arteria Vertebral (AV). En cada examen evaluamos de inicio la simetría vascular de ambos hemisferios en cortes coronales en los distintos planos (Figura 3.1c, 3.1d).

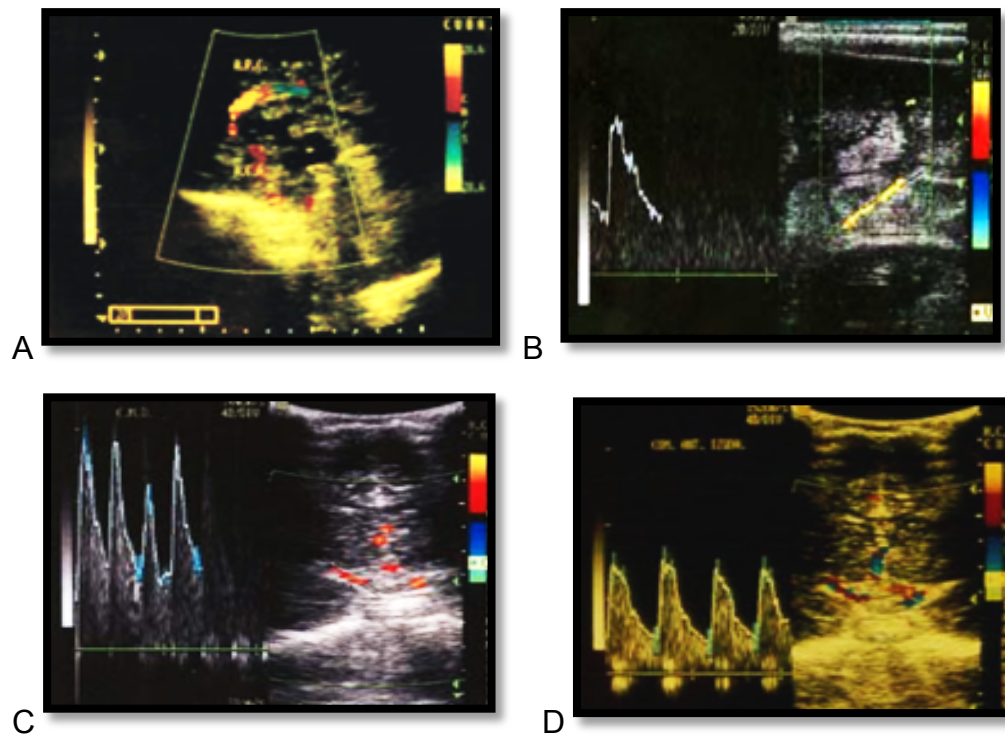


Fig. 3.1 Ecografía Doppler Color: Visualización de arterias utilizando la fontanela anterior.

A: Arteria Pericallosa. Corte Sagital paramediano.

B: Arteria superficial de la corteza frontal. Corte sagital.

C: Proyección coronal: Imagen Doppler color de ambas Arterias Carótidas Internas y el segmento M1 de la Cerebral Media derecha (flecha). En línea media flujo color en la Arteria Cerebral Anterior (cabeza de flecha).

D: Imagen Doppler color en proyección coronal visualizándose ambas Arterias carótidas internas y la arteria comunicante anterior izquierda (cabeza de flecha).

Fig. 3.2 Corte coronal a través de la fontanela anterior en un plano posterior. Se visualizan los segmentos distales de las dos Arterias Vertebrales (flechas rectas), la Arteria Basilar y el origen de las Arterias Cerebrales Posteriores derecha e izquierda (flechas curvas).



La proporción de visualización de los vasos intracraneales se muestra en las figuras 3a y 3b.

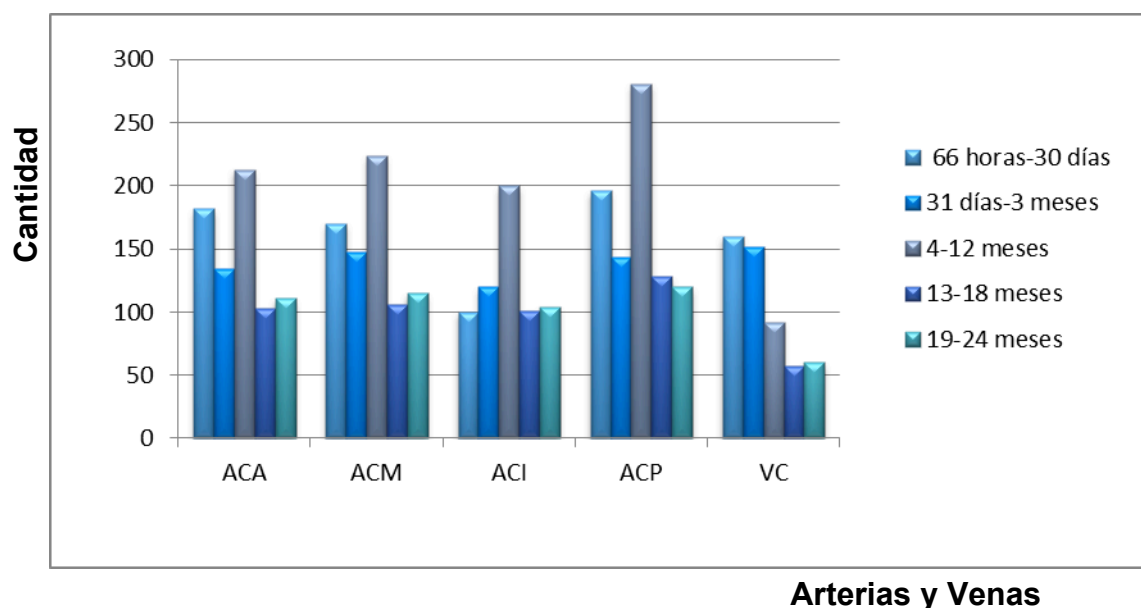


Figura 3.3a. Cantidad de arterias y venas visualizadas por grupo de edad. Estructuras arteriales dobles.

El segmento A1, M1, las ramas distales de la Cerebral Media, Carótida interna, Cerebral Posterior y Vertebrales son estructuras pares por lo cual en la figura 3 se dividen estos vasos para referir los datos según sean estructuras dobles (Figura 3a) o simples (Figura 3b). El porcentaje de visualización fue computado teniendo como totales el número de pacientes de cada grupo de edad por 2 en el caso de los vasos que son pares. Los porcentajes se calcularon en cuanto a la cantidad de arterias visualizadas y no a la cantidad de pacientes estudiados en cada grupo. La Arteria Cerebral Anterior se visualizó por la fontanela anterior en todos los casos de la primera parte de la investigación.

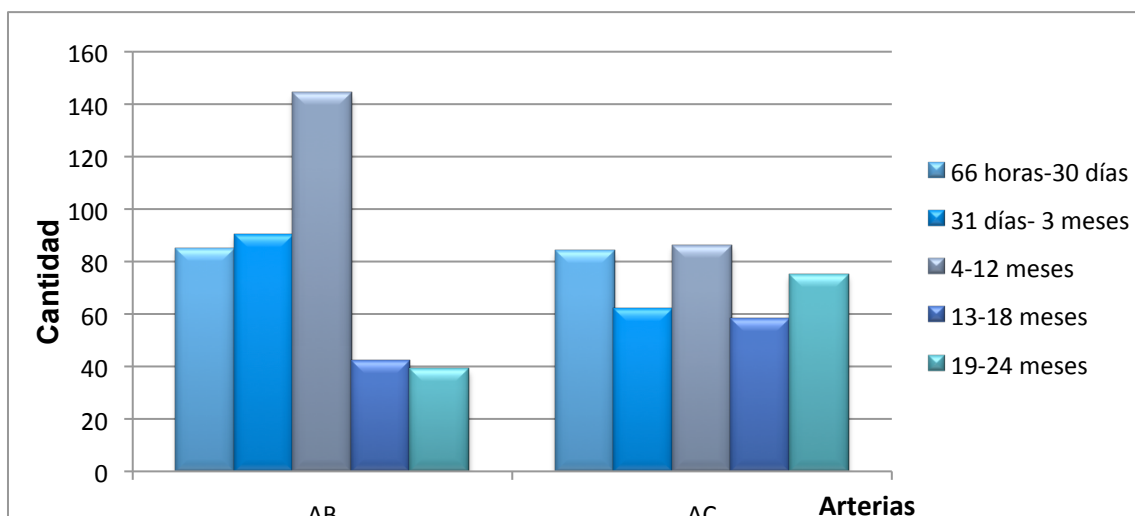


Figura 3.3b. Cantidad de arterias y venas visualizadas por grupo de edad. Estructuras vasculares únicas.

Las Arterias Pericallosas y la ACA tienen los mayores porcentajes de visualización pero, aunque en todos los pacientes se comprobó que existía flujo bilateral y simétrico, no en todos se registraron los parámetros de flujo en cada lado, a veces resultaba difícil distinguir la arteria de un lado y otro en proyecciones sagitales por su proximidad. En los que se registró, se encontraban diferencias mínimas en las velocidades de un lado y otro que resultaron no significativas, existen reportes coincidentes de otros autores (50, 62,63) y diferentes como los de Bode y Wais (73) que encontraron diferencias de variación de las velocidades entre un lado y otro de 2 y 8% .

Los porcentajes de visualización según la edad variaron para los distintos vasos estudiados como se muestra en las figuras 3a y 3b. De manera general en este dato influyen la presencia de fontanelas amplias y el volumen cerebral lo cual permite mejor penetración del haz ultrasónico. Algunos autores han reportado una relación inversa entre peso y edad y proporción de visualización, es decir en niños más pequeños mejor visualización (63). En nuestro estudio algunos vasos fueron más visualizados en el grupo de edad 66 horas a 30 días pero también en edades superiores se alcanzó una buena visualización en las grandes arterias, en otras la menor visualización estuvo ligada al cierre de las fontanelas posterior y antero-lateral y a la inquietud que produce en niños mayores la exploración por tiempo prolongado. Las arterias corticales de las regiones frontales y parietales se visualizaron muy bien

en la mayoría de los pacientes (Fig. 1b). Las venas Cerebrales Internas se visualizaron en todos los pacientes (Fig. 4) pero fue difícil distinguir entre un lado y otro en el corte sagital.

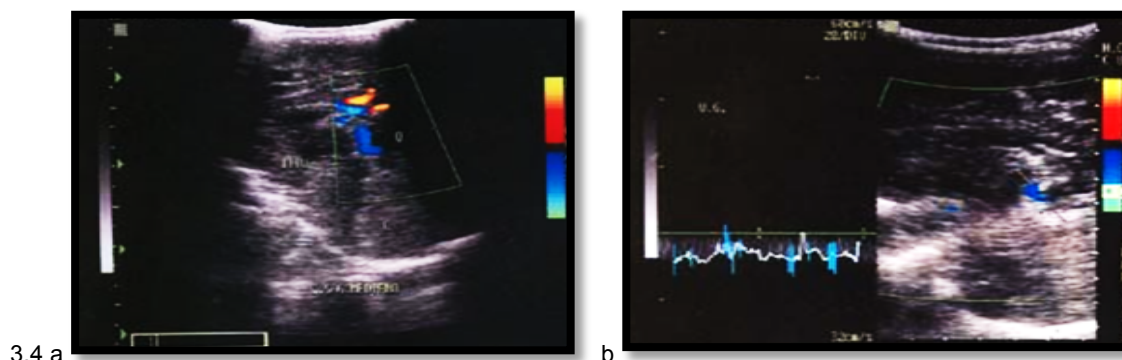


Fig. 3.4 Exploración de las venas cerebrales por ecografía Doppler. a: Por vía transfontanelar anterior, en proyección parasagital junto a la línea media es posible identificar las Venas Cerebrales Internas. b: inclinando el transductor hacia un lado y otro antes de su unión para formar la Vena de Galeno.

El Seno Sagital (SS) se estudió en todos los pacientes su permeabilidad y el mapa de flujo color, pero no se tomaron los parámetros hemodinámicos que a veces no son fiables por el ángulo de insonación (12, 54, 55, 63) salvo en aquellos pacientes en que se sospechó trombosis del SS o existían factores predisponentes como deshidratación, hipovolemia (Fig. 3.5) y en algunos pacientes bajo condiciones anormales que causaban dilatación como en los casos de malformación arteriovenosa (MAV).

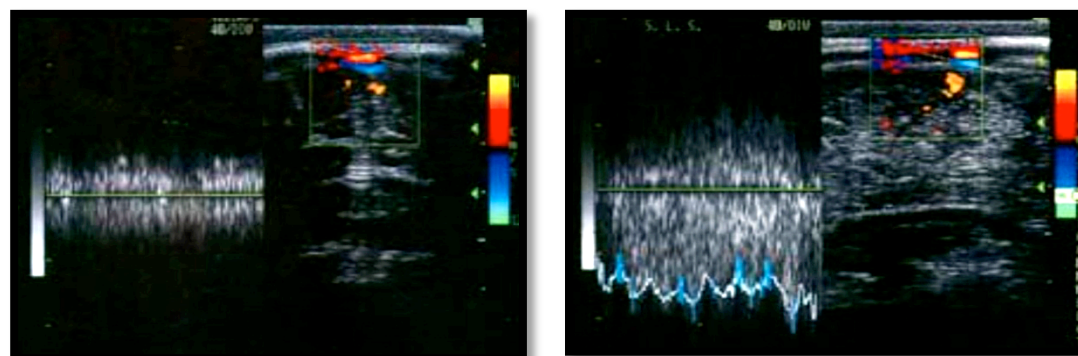


Fig 3.5. Exploración con ecografía Doppler de los senos venosos. El seno sagital puede ser visualizado tanto en proyección coronal (foto de la derecha) como en proyecciones tangenciales (izquierda). Las mediciones de velocidad de flujo generalmente no son válidas por ser obtenidas con un ángulo de insonación elevado.

Comportamiento de parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral por grupos de edades en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en la muestra de pacientes normales.

En las tablas 3.3 y 3.4 se muestran las medias y desviaciones estándar de los parámetros hemodinámicos de flujo estudiados para las Arterias Cerebral Anterior ACA (tabla 3.3) y Cerebral Media ACM (tabla 3.4). Las velocidades sistólicas, diastólicas y medias aumentaron en la medida que aumentaba la edad y disminuyeron los índices de resistencia. Los índices de pulsatilidad tuvieron tendencia a la disminución con poca variación en el grupo de 18 a 24 meses.

Tabla 3.3 Media y Desviación Estándar de parámetros de flujo sanguíneo en la Arteria Cerebral Anterior (ACA) según grupo de edad.

Grupos de edad	Parámetros hemodinámicos									
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
66 horas-30 días	42.68	9.76	13.64	5.67	21.79	5.79	0.68	0.08	1.37	0.31
31 días-3 meses	53.90	8.73	16.78	7.28	29.36	5.78	0.69	0.09	1.28	0.20
4-12 meses	72.72	14.21	28.23	9.89	47.1	12.82	0.61	0.09	0.99	0.25
13-18 meses	95.75	7.35	37.42	7.99	61.68	8.74	0.60	0.08	0.97	0.25
19-24 meses	106.0	10.1	41.67	8.56	61.67	7.65	0.61	0.02	1.07	0.25

Velocidades expresadas en cm/s

Tabla 3.4. Media y Desviación Estándar de parámetros de flujo sanguíneo en la Arteria Cerebral Media (ACM) según grupo de edad.

Grupos de edad	Parámetros hemodinámicos									
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
66 horas-30 días	53.96	8.73	17.78	7.28	29.36	5.78	0.69	0.00	1.28	0.20
31 días-3 meses	62.64	15.66	18.70	6.41	35.95	10.68	0.70	0.05	1.25	0.18
4- 12 meses	79.87	13.1	32.9	11.6	50.18	11.7	0.59	0.01	0.98	0.28
13 -18 meses	102	8.52	40.93	6.69	59.90	7.98	0.59	0.07	1.05	0.29
19-24 meses	117.19	13.45	46.51	4.89	64.64	11.55	0.60	0.03	1.12	0.25

Velocidades expresadas en cm/s

En las tablas 3.5, 3.6 y 3.7 se muestran las velocidades medias sistólicas, diastólicas, y velocidad final temporal media que fueron superiores para la arteria cerebral media en todos los grupos de edades.

Las modificaciones en las velocidades tienen diferencias entre una arteria y otra en relación a las velocidades sistólicas y diastólicas con un nivel de significación de 0.05 ($p=0.05$) pero en la velocidad temporal media VTM se comportan igual para la ACA y la ACM, sin diferencias significativas ($p=0.06$). Se aplicó T de student en muestras pareadas.

Tabla 3.5. Media Aritmética de las Velocidades de flujo sanguíneo sistólicas en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en niños sanos según grupos de Edades.

Grupos de edad	Media Velocidad Sistólica (cm/s)	
	ACA	ACM
66 horas-30 días	42.68	53.96
1 día-3 meses	53.90	62.64
4- 12 meses	72.72	79.87
13 -18 meses	95.75	102
19-24 meses	106.0	117.19

p=0.001

Tabla 3.6. Media Aritmética de las Velocidades Diastólicas de flujo sanguíneo en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en niños sanos según grupos de edades.

Grupos de edad	Media Velocidad Diastólica(cm/s)	
	ACA	ACM
66 horas-30 días	13.64	17.78
1 día-3 meses	16.78	18.70
4-12 meses	28.23	32.9
13 -18 meses	37.42	40.93
19-24 meses	41.67	46.51

p=0.001

Tabla 3.7. Media Aritmética de la Velocidad Media (VM) de flujo sanguíneo en Arterias Cerebral anterior y Arteria Cerebral Media en niños sanos según grupos de edades.

Grupos de edad	Media Velocidad Temporal Media (cm/s)	
	ACA	ACM
66 horas-30 días	21.79	29.36
1 día-3 meses	29.36	35.95
4-12 meses	47.1	50.18
13-18 meses	61.68	59.90
19-24 meses	61.67	64.64

p=0.06

Estudio longitudinal en el primer mes de vida.

Los resultados del estudio realizado en el grupo de neonatos normales de 66 horas a 30 días se muestran en las tabla 3.8 y 3.9.

Tabla 3.8. Media de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo en ACA del recién nacidos sanos entre 66 horas y 30 días de nacidos según etapa de realización del estudio.

Grupos de edad	Parámetros hemodinámicos ACA									
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	(cm/s)		(cm/s)		(cm/s)					
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
66 horas-7días	36.44	7.27	10.92	3.84	19.70	4.31	0.70	0.08	1.32	0.26
20-30 días	49.08	8.07	15.68	5.62	24.84	5.61	0.66	0.09	1.41	0.36
Total (66-30 días)	42.68	9.76	13.64	5.67	21.79	5.79	0.68	0.08	1.37	0.31

La VPS en la primera ecografía realizada en la primera semana de vida tuvo un valor medio de 36.44 cm/s. para la ACA con un rango de ± 7 y aumentó en la ecografía realizada entre los días 20 y 30 de edad postnatal, del mismo modo se comportaron las VFD y VM. El índice de resistencia disminuyó gradualmente de 0.70 en la primera semana a 0.66 en la ecografía de entre 20 y 30 días. Estos resultados se comportan de manera similar a los de otros estudios en neonatos sanos, a término (73, 74, 75, 76) sin embargo otros autores encontraron que los valores disminuían y se mantenían bajos durante los primeros cinco días (78,79).

Tabla 3.9. Media de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo en ACM de recién nacidos sanos entre 66 horas y 30 días de vida según etapa de realización del estudio.

Grupos de edad	Parámetros hemodinámicos ACM									
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
66 horas-7 días	35.94	8.20	10.5	4.15	19.5	4.61	0.71	0.08	1.33	0.30
20-30 días	58.86	8.65	20.6	9.07	33.1	5.20	0.65	0.12	1.15	0.20
Total 66 horas-30 días	53.96	8.73	17.78	7.28	29.36	5.78	0.69	0.00	1.28	0.20

Velocidades en cm/s

En la tabla 3.9 se muestran los resultados en el grupo de pacientes sanos de 1 mes de vida para la ACM, las velocidades tuvieron un comportamiento similar al de la Arteria Cerebral Anterior: bajas en la primera semana de vida con una media para la VPS en la primera semana de 35, 9 \pm 8 cm/s y aumentó en la segunda ecografía realizada entre los días 20 y 30, con valores medios de 58. 8 cm/s \pm 8.65, lo mismo ocurrió con las velocidades final diastólicas (VFD) y la velocidad temporal media (VTM). Los índices de resistencia y pulsatilidad tuvieron tendencia decreciente.

Tabla 3.10. Media de las velocidades de flujo sanguíneo sistólicas, diastólicas y media en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en recién nacidos sana de 66 horas a 30 días de vida según etapa de realización del estudio.

Grupos de edad	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	ACA	ACM	ACA	ACM	ACA	ACM	ACA	ACM	ACA	ACM
66 horas-7 días	36.44	35.94	10.92	10.50	19.70	19.52	0.70	0.71	1.32	1.32
20-30 días	49.08	58.86	15.68	20.61	24.84	33.14	0.66	0.65	1.41	1.41

Velocidades expresadas en cm/s.

En la tabla 3.10 se presentan los valores medios de las velocidades sistólicas, diastólicas y medias de las arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en el grupo de pacientes menores de 30 días. No ocurrieron diferencias significativas en las velocidades de ACA y ACM en la primera semana de vida. En la segunda ecografía a partir de los 20 días se encontraron diferencias en las velocidades sistólicas pero no en las diastólicas o medias entre una arteria y otra.

Principales resultados en la muestra de niños sanos.

Las velocidades aumentaron en el primer mes de vida y los cambios fueron significativos entre los parámetros obtenidos en la primera semana de vida y los obtenidos entre los 20 y 30 días. Los índices de resistencia disminuyeron, en todas las arterias exploradas, los índices de pulsatilidad variaron relativamente poco.

No se encontraron diferencias significativas en los valores de velocidad media de las arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en la primera semana de vida.

Excepto en el grupo de menos de 30 días, las VS y VFD fueron superiores para la Arteria Cerebral Media en todos los grupos de edades.

Las modificaciones de las velocidades según los grupos de edad tienen diferencias entre una arteria y otra en relación con las velocidades sistólicas y diastólicas con un nivel de significación de 0.05 pero las velocidades media se comportaron igual para la ACA y la ACM.

Las modificaciones en las velocidades tienen diferencias entre una arteria y otra en relación a las velocidades sistólicas y diastólicas con un nivel de significación de 0.05

($p=0.05$) pero en la velocidad media VM se comportan igual para la ACA y la ACM, sin diferencias significativas ($p=0.06$).

Las velocidades sistólicas, diastólicas y medias aumentaron en la medida que aumentaba la edad y disminuyeron los índices de resistencia. Se modifican a partir de la primera semana de vida y se mantienen en ascenso hasta los 18 meses en que se estabilizaron durante los dos primeros años (máxima edad que se incluyó en nuestro estudio de pacientes sanos), estabilizándose alrededor de los 18 meses.

SEGUNDA PARTE DE LA INVESTIGACIÓN.

Caracterización general de la muestra.

Las características demográficas de la población de estudio se representan en la tabla 3.11. La muestra quedó conformada por 18 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, tenían una edad promedio de 10 ± 6 años al comienzo de la enfermedad, diagnóstico de tumor cerebral confirmado por anatomía patológica tras la cirugía o por biopsia (en 4 que no fueron intervenidos quirúrgicamente), recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia o radioterapia como tratamiento exclusivo, a dosis entre 30-60 Gy, planificadas en sesiones de entre 28 y 33 con un período de duración de 7 a 9 semanas, holocraneal (7 pacientes), localizada (5 pacientes) o ambas (6 pacientes), 8 recibieron además irradiación cráneo espinal, 6 recibieron quimioterapia, 2 tuvieron recurrencia tumoral y fueron reintervenidos.

Los siguientes parámetros clínicos fueron analizados en todos los casos:

Edad (< 5 años y ≥ 5 años), sexo, tamaño tumoral (≤ 5 cm o > 5 cm), localización de la lesión (cortical en lóbulo frontal, temporal, parietal, occipital; línea media, fosa posterior; cerebelo; bilateral), tipo histológico del tumor, elocuencia del cerebro adyacente (área no elocuente o elocuente, considerando esta última la corteza sensorimotora y del lenguaje, capsula interna, tálamo, cuerpo calloso, fornix, hipotálamo y tallo cerebral), extensión de la cirugía (resección total, parcial, no resecable) terapia adyuvante postoperatoria, tipo de radioterapia (irradiación (holocraneal, localizada, ambas, craneoespinal), equipo, dosis total y de

fraccionamiento, número e incidencia de campos, tamaño de los campos y órganos de riesgo.

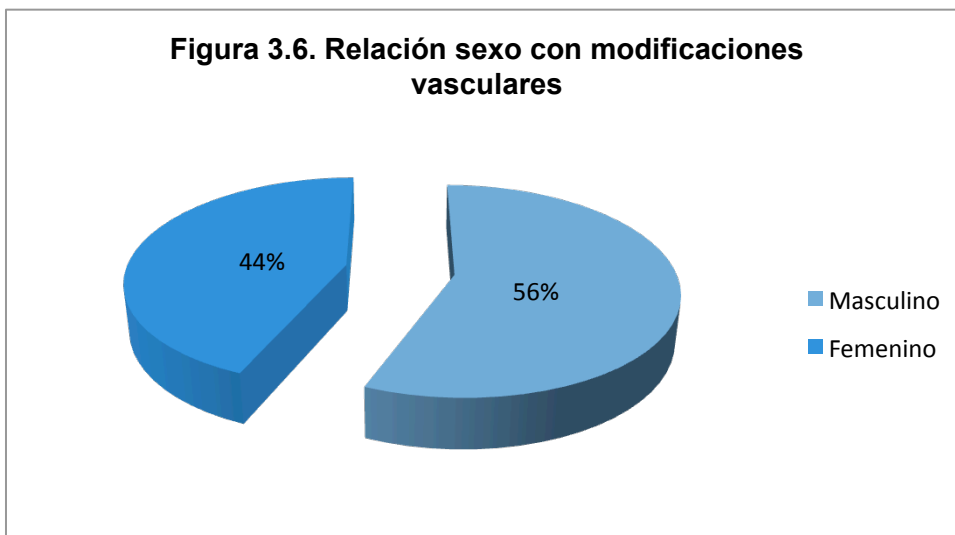
Tabla 3.11. Datos demográficos de los pacientes.

PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS		
No. de pacientes (n=18)		n %
Edad al diagnóstico Media/DE(años)		10 ± 6
Menores de 5 años		7 (38,9)
Mayores de 5 años		11 (61,1)
Años desde el diagnóstico		
Media/DE		6 ± 2
Vivos al término		14 (77,8)
Tamaño tumoral	(≤5 cm)	6 (33,3)
	(>5 cm)	12 (66,7)
Localización	Corteza	4 (22,2)
	Fosa craneal media	4 (22,2)
	Fosa craneal posterior	8 (44,4)
	otras	2 (11,1)
Tipo Histológico	Astrocitoma	5 (27,8)
	TNEP-Meduloblastoma	4 (22,2)
	T de tallo cerebral	3 (16,7)
	Otros	6(33,3)
Tratamiento	No cirugía, solo RT	4 (22,2)
	Resección Total	12(66,7)
	Quimio y radioterapia	6(33,3)
	Cirugía + radioterapia	6(33,3)
	Cirugía + RT+ QT	8(44,4)
	Irradiación: Craneoespinal	8 (44,4)
	Localizada	5 (27,8)
	Holocraneal	7(38,9)
	Ambas	6(33,3)
Dosis de radioterapia	≤ 3500 cGy	5 (27,8)
	> 3500 cGy	13 (72,2)
Catéter de derivación		6(33,3)

Influencia de factores de riesgo en las alteraciones vasculares:

- a) Edad de comienzo de la enfermedad
- b) Sexo
- c) Tiempo desde el diagnóstico
- d) Tamaño tumoral
- e) Tipo histológico de tumor
- f) Localización
- g) Resección total o parcial

Predominaron las edades mayores de 5 años, con la edad de comienzo de la enfermedad entre 6 y 10 años. Predominaron los pacientes del sexo masculino como se observa en la figura 3.6.



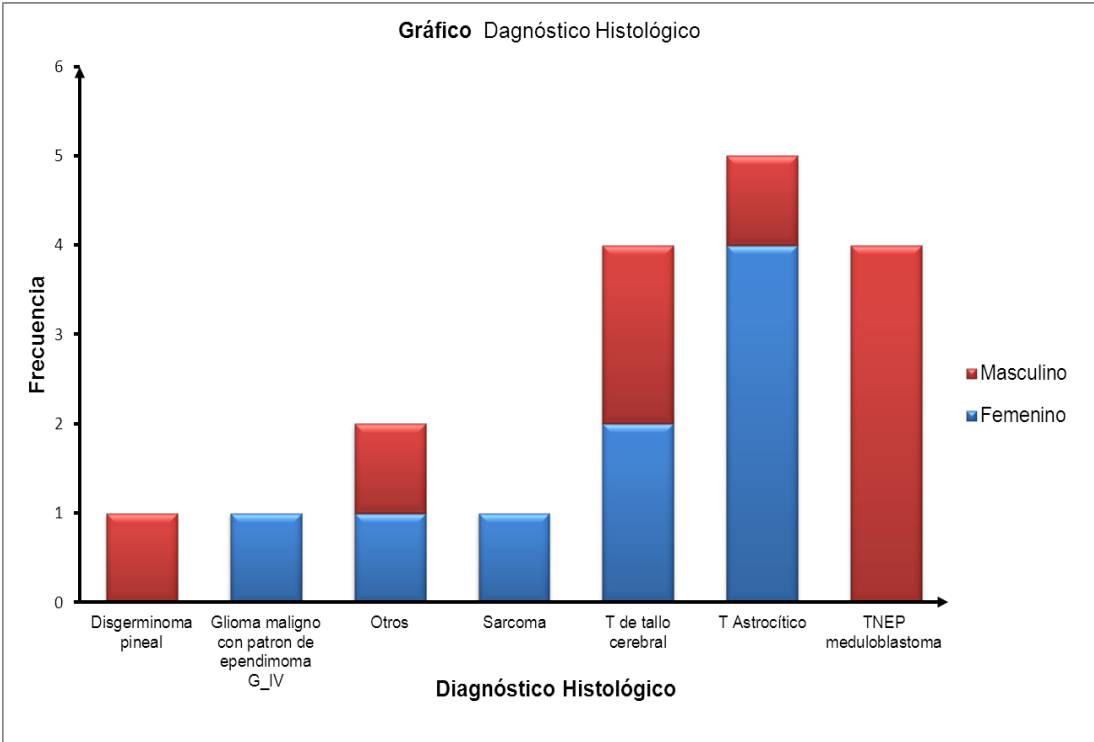


Figura 3.7

Detalles de la Radioterapia.

El procedimiento habitual empleado es RT conformacional con cálculos de dosis totales y áreas específicas según la localización, tamaño y tipo tumoral de cada paciente, que consistió en la irradiación del volumen tumoral postquirúrgico, con un margen perilesional de 1 a 2 cm, dosis total distribuida entre 25 y 30 sesiones de 1,5 a 1,8 Gy por sesión. En la mayoría de los casos se utilizó acelerador lineal de partículas, excepcionalmente se usó equipo Cobalto 60, dosis entre 30-60 Gy, planificadas en sesiones de entre 28 y 33 con un período de duración de 7 a 9 semanas, holocraneal (7 pacientes), localizada (5 pacientes) o ambas (6 pacientes), 8 recibieron además irradiación cráneo espinal, 6 recibieron quimioterapia.

Tabla 3.12. Velocidades pico sistólicas e IR en las arterias cerebrales ACA, ACM, ACP de pacientes que fueron tratados con cirugía y los que no, antes de iniciar la radioterapia T1.

Arteria		OPERADOS				NO OPERADOS				Significación
		VPS [cm/s]		IR		VPS [cm/s]		IR		
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	media	DE	
ACA	D	48.38	±7.79	0.62	±0.75	51.38	±14.19	0.63	±0.08	0.325
	I	47.48	±15.84	0.60	±0.08	46.78	±20.24	0.59	±0.09	0.925
ACM	D	57.20	±14.41	0.59	±0.03	51.98	±14.97	0.61	±0.06	0.349
	I	67.38	±26.0	0.60	±0.03	48.15	±14.24	0.62	±0.10	0.134
ACP	D	43.13	±5.99	0.63	±0.56	47.75	±5.04	0.58	±0.04	0.851
	I	54.15	±32.89	0.62	±0.06	45.05	±8.12	0.57	±0.02	0.925

n=18

Para evaluar el estado de las velocidades previo a las radioterapias en los pacientes de nuestra serie se compararon los casos en cuanto a haber recibido tratamiento quirúrgico o no. Las diferencias de los valores de velocidad entre los pacientes operados y no operados no resultaron estadísticamente significativas, aunque como puede observarse en la tabla 12 existieron valores más bajos en las arterias cerebrales anterior y media izquierda para los pacientes operados.

Comportamiento de las Velocidades en las Arterias Cerebrales teniendo en cuenta los distintos momentos en que se evaluaron los Pacientes irradiados.

En la tabla 3.13 se muestran las velocidades pico sistólicas (VPS), diastólicas (VFD) y medias (VM), expresadas en cm/s, los Índices de resistencia (IR) y pulsatilidad (IP) y los calibres (cal) de la Arteria Cerebral Anterior en los distintos tiempos que se escogieron para el examen con ecografía Doppler, del mismo modo en las tablas 3.14 y 3.15 se muestra el comportamiento de estos parámetros en la Arteria Cerebral Media (ACM) y en la arteria Cerebral Posterior (ACP) respectivamente.

En la tabla 3.13 se puede observar que el 50 % de los pacientes tuvieron en la exploración inicial (T1=antes de la radioterapia) valores de VPS para la ACA derecha por encima de 49,7cm/s, solo el 25% de los casos tuvo velocidades por debajo de 43,7cm/s o por encima de 52,6cm/s, los valores se expresan en mediana porque existieron observaciones extremas y casos atípicos que afectan el valor de la Media.

Tabla 3.13. Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Anterior (ACA) tomados con Ecografía Doppler Cerebral en los siete momentos de evaluación en relación con la Radioterapia.

Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Anterior [ACA]										
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
Antes de la Radioterapia	49,7 [43,7-52,6]	46,2 [39,3-51,7]	20,6 [19,3-22,4]	19,5 [13,2-22,5]	33,4 [29,5-36,1]	32,3 [24,3-36,2]	0,62 [0,56-0,70]	0,58 [0,55-0,69]	1,0 [0,80-1,10]	1,0 [0,80-1,02]
Durante la Radioterapia	46,7 [38,7-55,3]	47,9 [36,6-55,8]	12,0 [10,4-13,1]	13,6 [12,6-17,0]	28,7 [25,3-33,4]	26,9 [22,6-34,0]	0,52 [0,50-0,54]	0,51 [0,49-0,55]	1,3 [0,80-1,40]	1,2 [1,0-1,4]
3-6 m	50,2 [34,6-59,6]	48,2 [33,5-57,0]	14,7 [11,6-18,4]	15,3 [12,2-19,2]	26,0 [21,0-33,7]	29,3 [19,7-38,0]	0,55 [0,52-0,58]	0,56 [0,50-0,60]	0,95 [0,78-1,20]	0,85 [0,78-1,03]
1 a-1a y 6 m	56,2 [48,2-70,6]	54,2 [46,8-62,2]	18,8 [16,5-27,7]	21,9 [14,6-30,1]	36,8 [27,2-44,0]	32,6 [25,8-39,4]	0,56 [0,50-0,66]	0,58 [0,51-0,62]	0,85 [0,70-1,10]	1,0 [0,78-1,10]
2 años	53,9 [51,7-63,4]	51,8 [40,1-57,3]	20,6 [16,6-22,9]	17,9 [12,7-22,2]	33,8 [29,7-37,9]	32,0 [26,0-37,8]	0,57 [0,54-0,62]	0,57 [0,52-0,61]	1,0 [0,80-1,12]	1,0 [0,80-1,20]
3 años	61,4 [51,8-74,6]	61,4 [52,8-113,9]	22,0 [17,5-27,6]	27,4 [20,5-54,8]	35,3 [32,4-46,6]	40,6 [34,1-67,3]	0,55 [0,47-0,61]	0,53 [0,46-0,63]	0,95 [0,70-1,13]	1,0 [0,68-1,13]
4 años	66,7 [52,2-78,9]	70,9 [55,0-108,4]	23,1 [18,8-33,3]	29,9 [21,6-49,4]	42,1 [36,1-52,4]	45,0 [37,2-71,2]	0,51 [0,47-0,56]	0,50 [0,46-0,57]	0,8 [0,70-1,03]	0,9 [0,60-1,10]

Velocidades expresadas en cm/s.

Valores expresados en mediana y percentiles 25 y 75.

Tabla 3.14. Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Media (ACM) tomados con Ecografía Doppler Cerebral en los siete momentos de evaluación en relación con la Radioterapia.

Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Media [ACM]										
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
Antes de la Radioterapia	53,3 [43,4-68,4]	54,8 [40,7-75,5]	22,7 [17,5-31,3]	23,5 [19,7-30,0]	34,4 [26,3-40,8]	36,0 [28,9-46,9]	0,59 [0,57-0,61]	0,60 [0,57-0,63]	0,8 [0,8-1,0]	0,9 [0,78-1,03]
Durante la Radioterapia	55,9 [41,9-68,2]	49,7 [34,1-63,2]	13,2 [10,6-18,4]	15,0 [11,0-18,5]	30,9 [22,2-45,3]	33,8 [25,8-44,4]	0,50 [0,48-0,54]	0,50 [0,47-0,53]	0,9 [0,6-1,2]	0,8 [0,70-1,20]
6 m	50,5 [35,7-64,8]	48,7 [32,8-59,2]	17,1 [12,1-19,4]	16,7 [13,6-21,0]	30,8 [22,8-37,6]	27,0 [21,5-40,6]	0,55 [0,52-0,59]	0,55 [0,52-0,59]	0,8 [0,7-1,0]	0,8 [0,70-1,0]
1 a-1a y 6 m	45,1 [36,4-67,7]	53,4 [45,6-71,1]	17,3 [13,1-21,1]	21,4 [16,7-29,3]	29,5 [21,4-36,4]	36,1 [27,4-40,9]	0,57 [0,54-0,64]	0,58 [0,52-0,62]	0,9 [0,7-1,08]	0,9 [0,7-1,05]
2 años	54,5 [40,8-67,6]	44,9 [37,5-65,6]	20,6 [16,6-22,9]	17,9 [12,7-22,2]	34,1 [22,3-38,2]	28,8 [23,8-43,4]	0,59 [0,55-0,62]	0,57 [0,52-0,61]	0,9 [0,8-1,15]	1,0 [0,80-1,20]
3 años	50,3 [39,0-69,2]	56,3 [42,3-78,9]	18,3 [12,8-30,7]	19,7 [16,7-30,1]	32,1 [22,8-45,1]	33,7 [24,0-47,4]	0,55 [0,49-0,57]	0,52 [0,48-0,58]	0,8 [0,7-1,3]	0,7 [0,6-0,8]
4 años	61,5 [47,2-73,8]	58,9 [49,2-83,1]	26,1 [16,8-34,0]	21,0 [17,2-30,3]	42,7 [29,5-51,5]	39,1 [28,7-51,1]	0,50 [0,44-0,56]	0,48 [0,45-0,51]	0,8 [0,6-0,9]	0,7 [0,6-0,8]

Velocidades expresadas en cm/s.

Valores expresados en mediana y percentiles 25-75

Tabla 3.15. Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Posterior (ACP) medidos con Ecografía Doppler Cerebral en los siete momentos de evaluación en relación con la Radioterapia escogidos para el estudio.

Parámetros hemodinámicos en la Arteria Cerebral Posterior (ACP)										
	VPS		VFD		VM		IR		IP	
	D	I	D	I	D	I	D	I	D	I
Antes de la RT	44,0 [39,7-47,6]	45,8 [40,7-48,8]	19,0 [15,9-20,1]	19,7 [18,2-23,7]	26,7 [23,8-30,0]	29,9 [27,6-32,1]	0,60 [0,59-0,64]	0,59 [0,57-0,62]	0,90 [0,80-1,10]	0,85 [0,80-0,90]
Durante la RT	37,6 [32,8-44,2]	43,2 [37,5-52,6]	12,0 [10,2-13,6]	14,2 [12,3-16,4]	24,9 [19,2-29,8]	29,9 [23,7-37,9]	0,52 [0,47-0,54]	0,50 [0,48-0,55]	0,80 [0,68-0,93]	0,85 [0,78-0,98]
6 m	38,4 [34,2-42,7]	39,7 [36,9-45,3]	12,5 [11,6-17,4]	17,1 [12,4-20,8]	25,5 [20,2-28,4]	25,6 [20,9-32,5]	0,57 [0,54-0,67]	0,56 [0,54-0,67]	0,80 [0,80-1,0]	0,80 [0,70-1,0]
1 año-1año y 6 meses	45,3 [36,6-52,7]	51,4 [38,7-56,7]	18,1 [13,1-20,8]	19,0 [14,4-24,2]	28,2 [24,8-32,8]	30,6 [22,6-37,7]	0,57 [0,54-0,61]	0,58 [0,55-0,63]	0,80 [0,68-0,83]	1,00 [0,80-2,4]
2 años	45,9 [36,0-49,6]	43,9 [41,9-55,2]	18,5 [13,3-19,3]	20,0 [15,2-24,8]	23,9 [20,9-28,2]	29,7 [26,9-37,7]	0,60 [0,55-0,62]	0,57 [0,52-0,63]	0,85 [0,80-1,0]	0,80 [0,70-1,0]
3 años	50,2 [42,3-57,0]	53,2 [40,3-69,6]	18,3 [12,8-30,7]	19,7 [16,7-30,1]	32,7 [27,7-37,1]	36,0 [26,0-49,8]	0,52 [0,47-0,58]	0,52 [0,38-0,58]	0,80 [0,60-0,95]	0,70 [0,60-0,83]
4 años	56,4 [47,1-68,5]	58,7 [43,4-77,5]	23,8 [17,6-28,5]	26,3 [18,6-33,9]	40,0 [29,8-54,9]	39,2 [34,4-45,1]	0,48 [0,46-0,54]	0,47 [0,38-0,53]	0,70 [0,60-0,80]	0,60 [0,50-0,73]

Velocidades expresadas en cm/s

Valores expresados en mediana [P25-P75]

Calibres vasculares en arterias cerebrales y extracerebrales.

Para expresar los calibres se utilizó 1 para diámetros normales: entre 3 y 4 mm para arterias cerebrales, 2 para calibres estrechados: menos de 3 más y 3 para dilataciones del calibre consideradas así mediciones mayores de 5 mms para arterias cerebrales en niños, según los criterios de medición y evaluación explicados en consideraciones técnicas y anatomía vascular en al acápite introducción.

Calibres: 1 normal (3-4mm) 2 estrechado (<3mm) 3 dilatado (>5mm)

Diferencias de parámetros de velocidades de flujo sanguíneo cerebral entre el grupo de pacientes con tumores cerebrales y el grupo pacientes sanos.

En el grupo de pacientes irradiados se encontró en la primera observación (antes de iniciarse la radioterapia) que las velocidades medias fueron más bajas en la mayoría de las arterias cerebrales que las reportadas en pacientes normales de la misma edad en la literatura y las obtenidas en el grupo de edad y que los pacientes parte de nuestra investigación también encontramos que los pacientes sanos tenían velocidades más altas que las de los pacientes con tumores cerebrales explorados antes de la irradiación, así la velocidad en la ACM se comportó como se muestra en la Tabla 3.16.

Tabla 3.16. Comparación de velocidades medias de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Media (ACM) en pacientes sanos y enfermos.

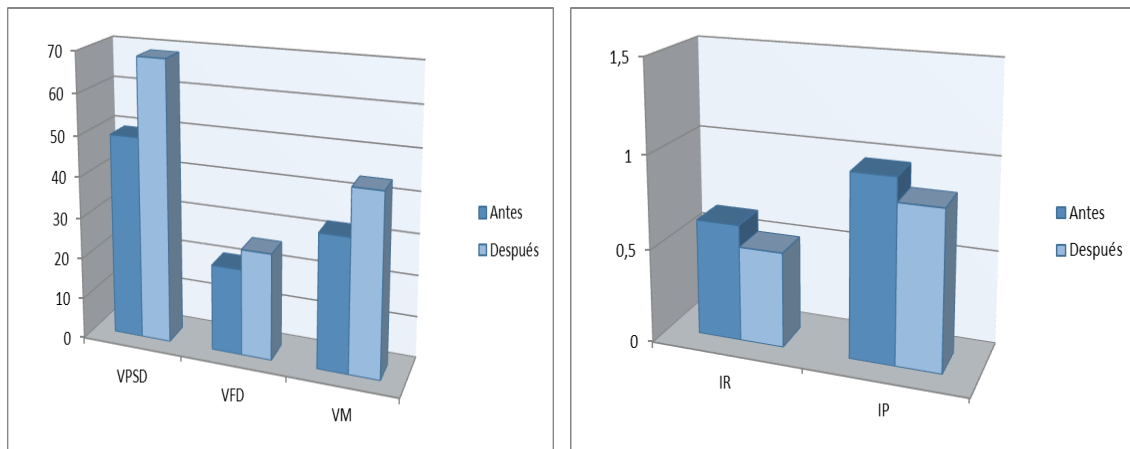
	Arteria	Media (cm/s)	DE	Rango
Niños sanos n=369	ACM VM	102,87	13,45	79,87-117,19
Pacientes irradiados n=18	ACM VM	55,46	14,38	37,3 - 92,0

Modificaciones en los parámetros hemodinámicos vasculares cerebrales explorados por ecografía Doppler en pacientes pediátricos con tumores cerebrales irradiados.

Para evaluar el comportamiento final de los parámetros hemodinámicos del flujo sanguíneo en las principales arterias cerebrales se escogieron el primer y último tiempo en que se evaluaron los pacientes por ecografía Doppler cerebral, el estudio se realizó con la metodología ya explicada en material y métodos, se compararon las medias de los resultados cuantitativos obtenidos en la ecografía realizada antes de iniciar el tratamiento radiante y a los 4 años después de la radioterapia. Como se muestra en las tablas 3.8, 3.9 y 3.10 (Anexo) se realizó prueba de rangos con signos de Wilcoxon, se encontraron modificaciones significativas (señaladas en color rojo) para la VPS, la VM y el IR en la ACA der, para un nivel de significación del 0.05 (tabla 3.8 Anexos). Las modificaciones más significativas ocurrieron en la ACP derecha para todos los parámetros (tabla 3.10 Anexos). En la ACM los cambios estadísticamente significativos fueron del IR (tabla 3.9 Anexos). Aunque al final el comportamiento fue similar en todas las arterias cerebrales: las velocidades aumentaron con respecto a los valores iniciales y los índices de resistencia y pulsatilidad disminuyeron; existieron diferencias en el comportamiento entre las principales arterias en cuanto a la magnitud de las variaciones de los parámetros de flujo sanguíneo cerebral. Más adelante se verá que en los distintos momentos en que fueron evaluados los pacientes ocurrieron comportamientos diferentes para los parámetros hemodinámicos en las distintas arterias cerebrales.

En las figuras 3.8, 3.9 y 3.10 se ilustran las modificaciones en ACA, ACM y ACP derechas.

Figura 3.8: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Anterior Derecha (**ACAD**).

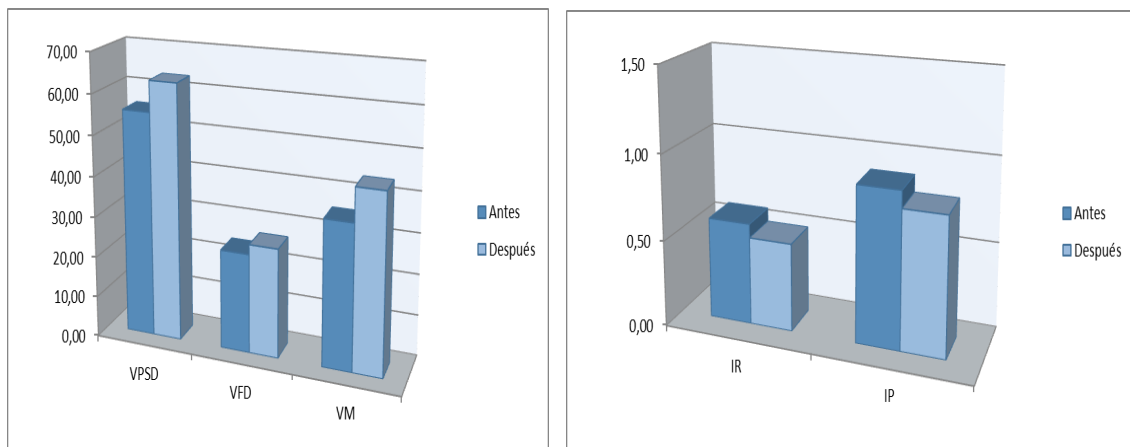


Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 $p=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/p=0,002 VFD/p=0,063 VM/p=0,004 IR/p=0,001 IP/p=0,072

Figura 3.9: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Media (**ACMD**).

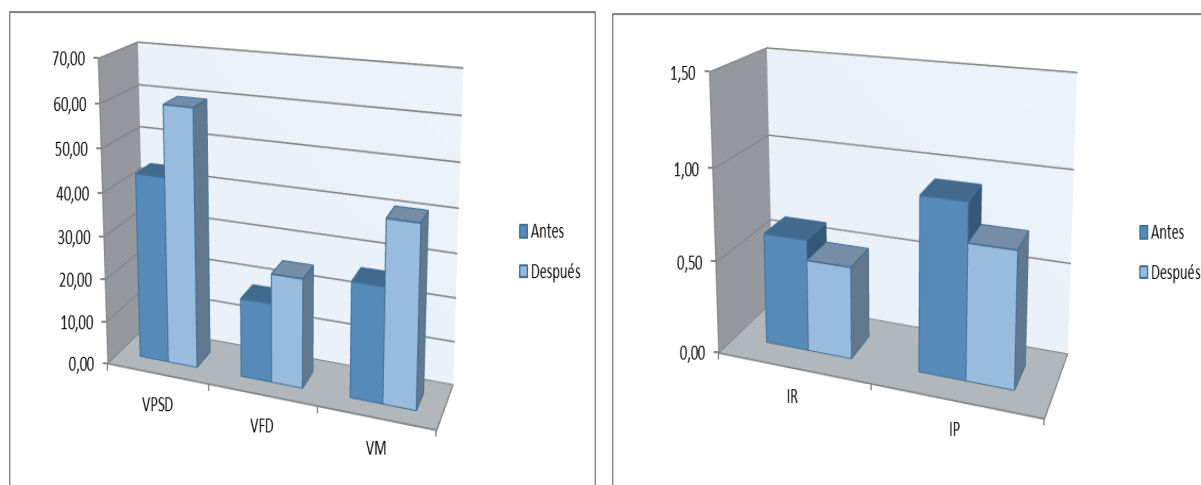


Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 $p=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/p=0,193 VFD/p=0,554 VM/p=0,093 IR/p=0,000 IP/p=0,07

Figura 3.10: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Posterior Derecha (**ACPD**).



Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 p=0.05

Velocidades expresadas en cm/s

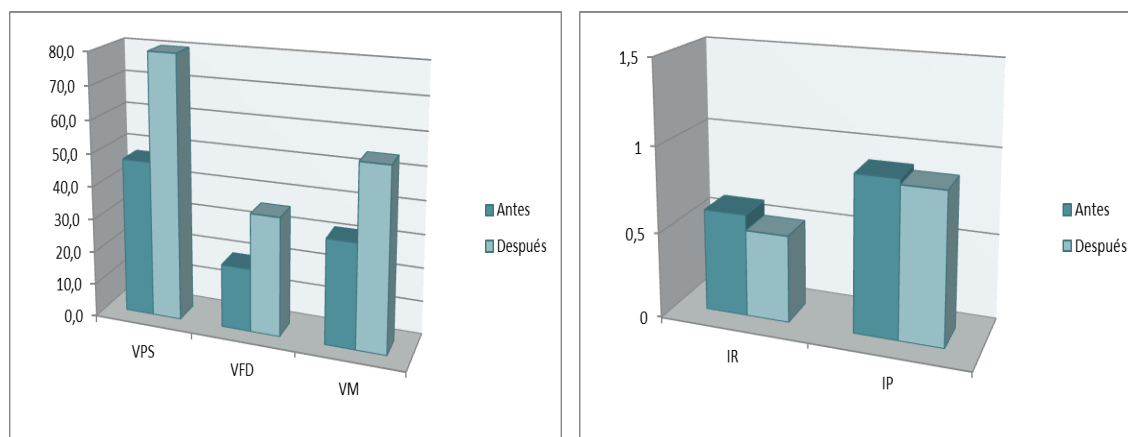
VPS/p=0,003 VFD/p=0,048 VM/p=0,001 IR/p=0,001 IP/p=0,012

En las figuras anteriores se puede observar que las modificaciones mayores ocurrieron en las medias de las velocidades pico sistólicas de la ACA y la ACP derechas, que aumentaron en ± 35 cm/s con respecto a los valores iniciales, siendo menores las variaciones en la ACM derecha. Las velocidades diastólicas se modificaron significativamente en la ACP y muy poco en la ACA y la ACM. Los índices de resistencia y pulsatilidad, contrario a lo que ocurrió con las velocidades, disminuyeron, el primero de manera significativa para todas las arterias a valores por debajo de la normalidad (IR final = 0.50) y el IP a valores dentro de la normalidad para la ACA y la ACM (entre 0.8 y 0.9) y significativamente más bajos (0.7) en la ACP.

En el hemisferio cerebral izquierdo las modificaciones de las velocidades e índices de resistencia y pulsatilidad de las principales arterias cerebrales, al comparar los valores de la primera ecografía Doppler cerebral realizada antes de la RT y la del último tiempo de evaluación, 4 años después de irradiados, fueron más marcadas que en el hemisferio derecho y como se puede observar en las tablas 3.11, 3.12 y 3.13 (Anexos) los cambios fueron significativos ($p=0.05$) para todos los parámetros

en la ACP izquierda, para casi todos los parámetros de la ACA izquierda. (excepto para el Índice de Pulsatilidad) y para el IR y el IP en la ACM homolateral.

Figura 3.11: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Anterior Izquierda (**ACAI**) antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados.

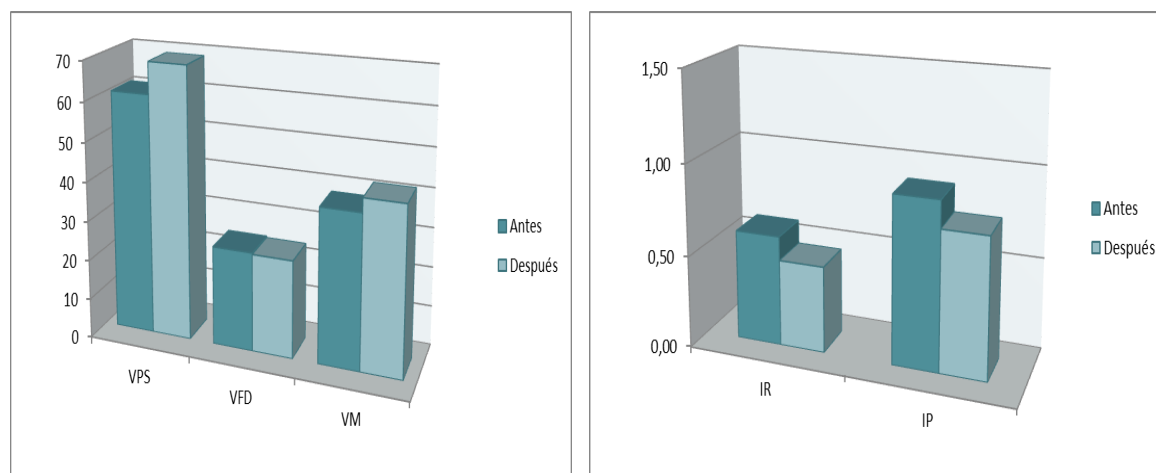


Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 $p=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/ $p=0,000$ VFD/ $p=0,003$ VM/ $p=0,001$ IR/ $p=0,008$ IP/ $p=0,093$

Figura 3.12: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Media Izquierda (**ACMI**) antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados.

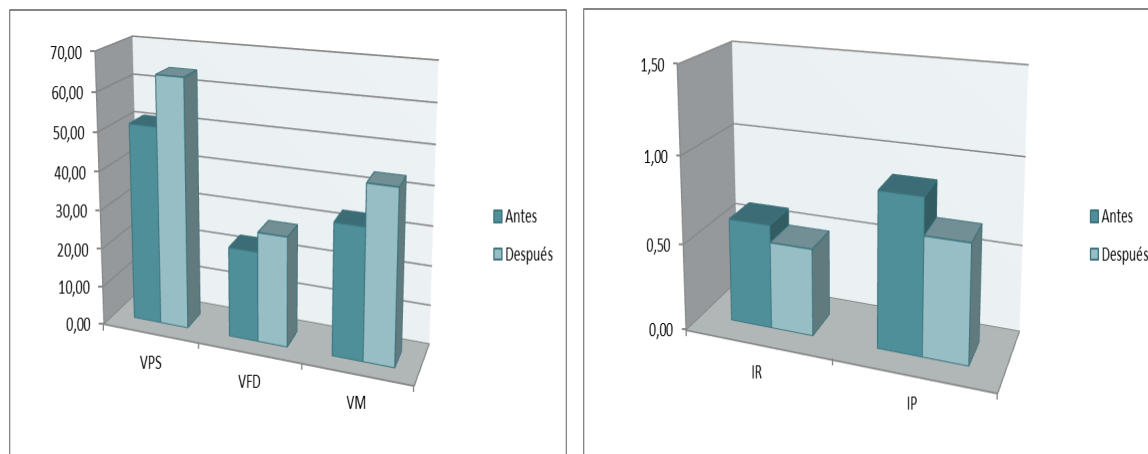


Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 $p=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/ $p=0,267$ VFD/ $p=0,407$ VM/ $p=0,514$ IR/ $p=0,001$ IP/ $p=0,045$

Figura 3.13: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en Arteria Cerebral Posterior Izquierda (**ACPI**) antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados.



Prueba: Rangos con signos de Wilcoxon n=18 p=0.05

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/p=0,003 VFD/p=0,049 VM/p=0,019 IR/p=0,005 IP/p=0,010

Las figuras 3.11, 3.12 y 3.13 ilustran las modificaciones de los parámetros hemodinámicos en las principales arterias del hemisferio cerebral izquierdo. Se incrementaron notablemente al final de la investigación (cuatro años después de la RT) las velocidades sistólicas y medias de la ACA izquierda en relación con los valores iniciales y en menor magnitud aumentaron también las velocidades sistólicas, diastólicas y medias de la ACP izquierda, mientras que para la ACM izquierda, las velocidades prácticamente no se modificaron, aunque si se modificaron significativamente los IR y IP que disminuyeron a valores más bajos que en el resto de las arterias cerebrales.

En la primera observación antes de la RT las velocidades eran más altas en la ACM de ambos lados con ligero predominio izquierdo, las velocidades sistólicas en la ACA eran menores que en la ACM homolateral y las de la ACP menores que en la ACA y la ACM del mismo lado.

A los cuatro años tras la RT las velocidades sistólicas estaban altas en ACA y ACP, las velocidades más altas se produjeron en las VPS de la ACA izquierdas.

Los valores más bajos de IR y pulsatilidad se produjeron en la ACM izquierda a los 4 años de la RT.

Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo en las principales arteria cerebrales según edad, tamaño tumoral y dosis de radioterapia.

Para evaluar si las modificaciones vasculares encontradas en el último tiempo de evaluación de los pacientes con tumores cerebrales irradiados fueron influenciadas por la edad de comienzo de la enfermedad, el tamaño tumoral y la dosis de radioterapia que recibieron estos pacientes, se compararon los valores cuantitativos de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral (VPS, VFD, VM, IR, IP) obtenidos por ecografía Doppler realizada antes de comenzar el tratamiento radiante con los valores obtenidos en la ecografía Doppler cerebral realizada cuatro años después de haber recibido RT, se realizó prueba de rangos con signos de Wilconson, con un nivel de significación del 0.005. Los resultados obtenidos de los parámetros cuantitativos se muestran a continuación para cada arteria estudiada y se presentan por separado para hemisferio cerebral derecho e izquierdo.

Comportamiento de las velocidades, IR e IP según edad.

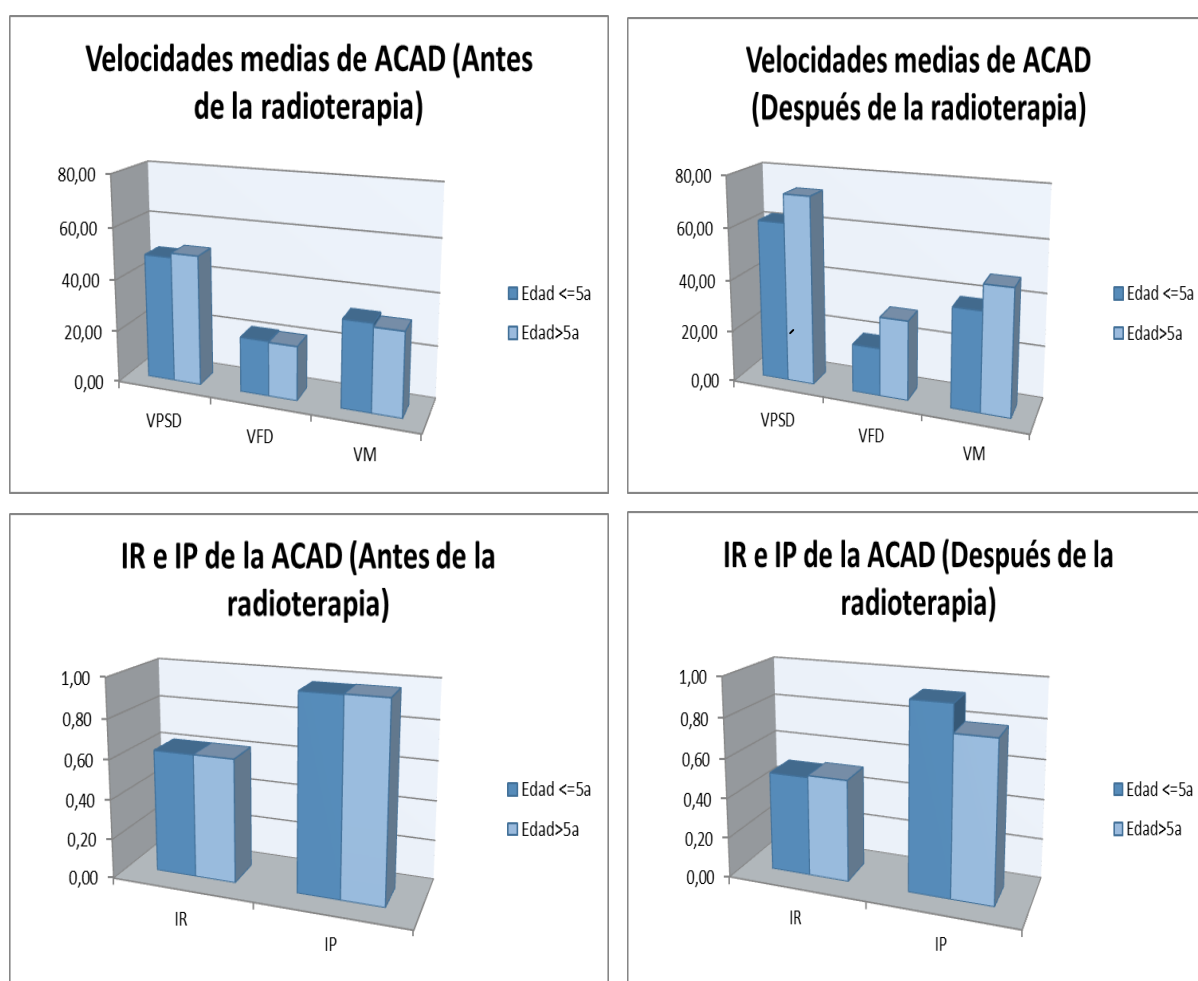
Teniendo en cuenta que en pacientes normales las modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo son edad dependiente y las velocidades se modifican mucho en los primeros años de vida y se estabilizan a partir de los seis años se dividieron los pacientes en dos grupos de edades: menores de 5 años y mayores de 5 años. En las figuras 3.14, 3.15 y 3.16 se muestra el comportamiento de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral en las principales arterias del hemisferio derecho. En la figura 3.14 se puede observar como al comparar las medias de las velocidades de la Arteria Cerebral Anterior antes de la radioterapia no existieron diferencias significativas entre los grupos de edades, pero al compararlas después de la radioterapia la velocidad final diastólica si tuvo diferencias para la edad ($p=0.009$) y las modificaciones de la Velocidad Media que estadísticamente estuvo en el límite de significación ($p=0.051$), clínicamente tuvo modificaciones significativas para la edad. Al comparar antes-después las modificaciones fueron significativas para todas las velocidades y el índice de resistencia en los pacientes mayores de 5

años y en el grupo de menores de 5 años las modificaciones del IR también fueron estadísticamente significativas (tabla 3.14 Anexos).

Arterias de hemisferio derecho

Comparaciones Antes-después, parámetros hemodinámicos vs. Edad.

Figura 3.14: Modificaciones de velocidades, IR e IP en Arteria Cerebral Anterior Derecha (**ACAD**) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados según la edad.



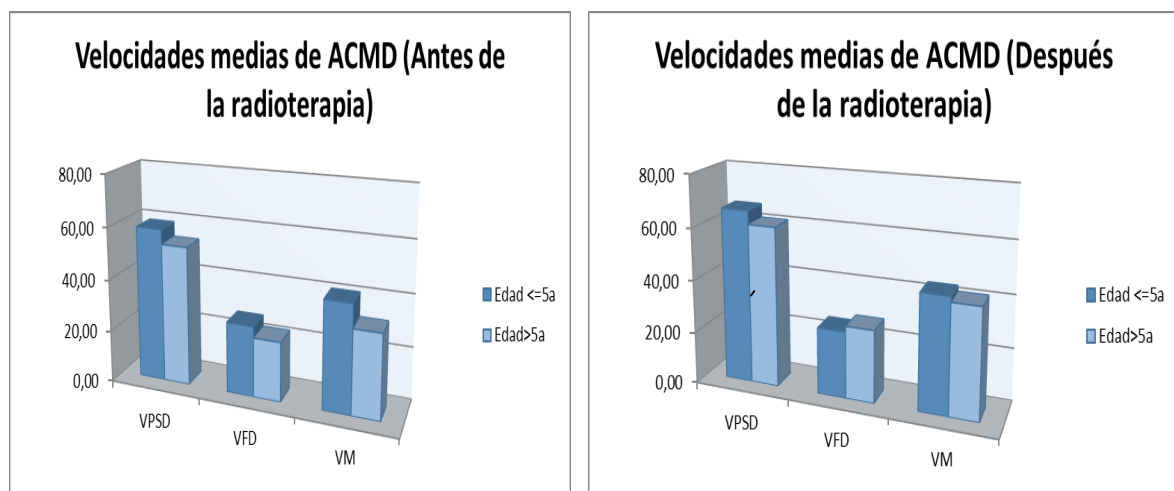
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,126 VFD/p=0,009 VM/p=0,051 IR/p=0,892 IP/p=0,167

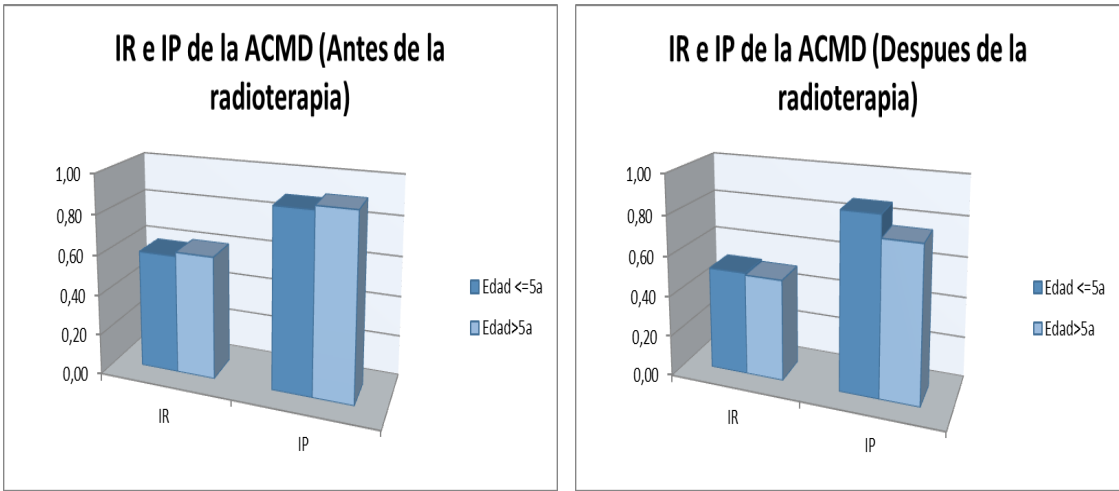
De la misma manera se puede observar como los IR que antes de la RT estaban en valores normales similares para ambos grupos de edad (0.60), sí tuvieron

modificaciones estadísticamente significativas después de la RT para el grupo de pacientes menores de 5 años ($p=0.046$) y también en mayores de 5 años ($p=0.05$), el IR cayó para ambos grupos de edades a valores cercanos a 0.50. Los índices de pulsatilidad en la ACA derecha aunque no tuvieron modificaciones estadísticamente significativas con respecto a los grupos de edad (Tabla 3.14 Anexos) si se puede observar que disminuyeron 4 años después de la RT en ambos grupos de edades, más en niños mayores de 5 años en los que los valores del IP para la ACA derecha quedaron por debajo de 0,8 (Figura 3.14).

En las arterias cerebral media y posterior derechas el comportamiento se puede observar en las figuras 3.15 y 3.16.

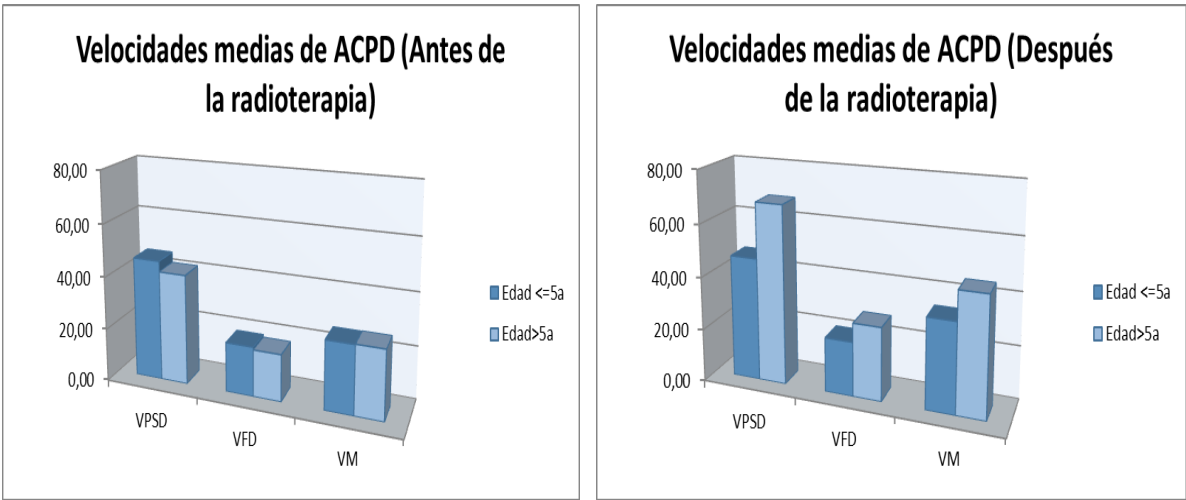
Figura 3.15: Modificaciones de Velocidades, IR y IP en Arteria Cerebral Media Derecha (ACMD) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según la edad.

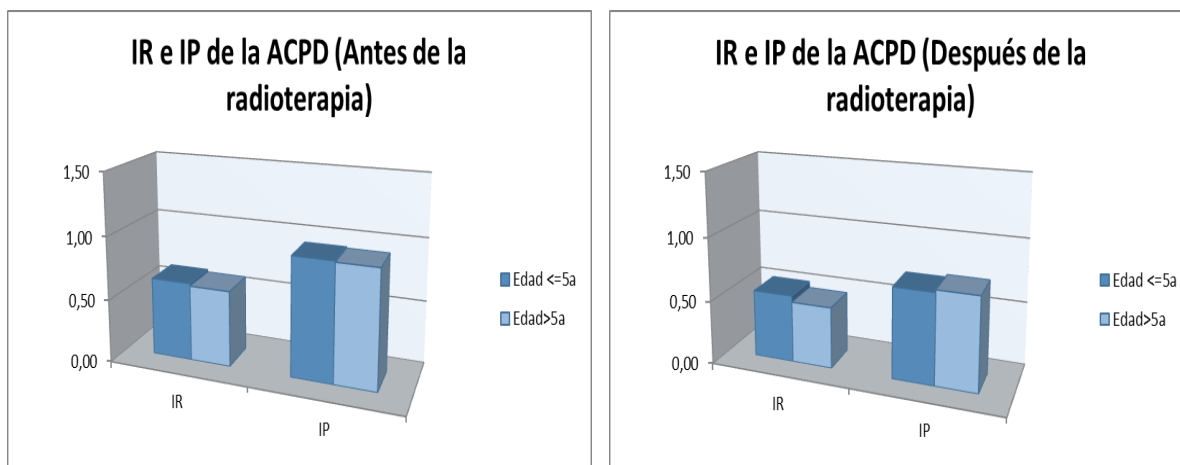




Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
Velocidades expresadas en cm/s
VPS/p=0,390 VFD/p=0,751 VM/p=0,556 IR/p=0,102 IP/p=0,489

Figura 3.16: Modificaciones en Velocidades medias, IR y IP en Arteria Cerebral Posterior Derecha (ACPD) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados por grupos de edad.





Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
VPS/p=0,006 VFD/p=0,204 VM/p=0,016 IR/p=0,111 IP/p=0,852

El grupo de más edad tuvo mayores cambios en las velocidades y en el IR que fueron significativos estadísticamente al realizar comparaciones entre los parámetros cuantitativos de flujo obtenidos antes de la RT y los obtenidos al final del estudio en cambio en el grupo de pacientes menores de 5 años las modificaciones fueron estadísticamente significativas para el IR que disminuyó en todas las arterias cerebrales para ambos grupos de edad a valores cercanos a 0.50. aunque para los pacientes mayores de 5 años que tenían valores de IR antes de la RT ligeramente más altos, la caída del IR se produjo en más magnitud que en los niños menores, llegando a valores por debajo o en 0.50 cuatro años después de irradiados en arterias como la ACM y ACP.

Los índices de resistencia prácticamente no se modificaron o disminuyeron muy poco en el grupo de pacientes menores de 5 años mientras que en el grupo de pacientes mayores los IP disminuyeron ostensiblemente cuatro años después de irradiados en todas las arterias cerebrales como se muestra en las tablas 3.14, 3.15 y 3.16 (Anexos).

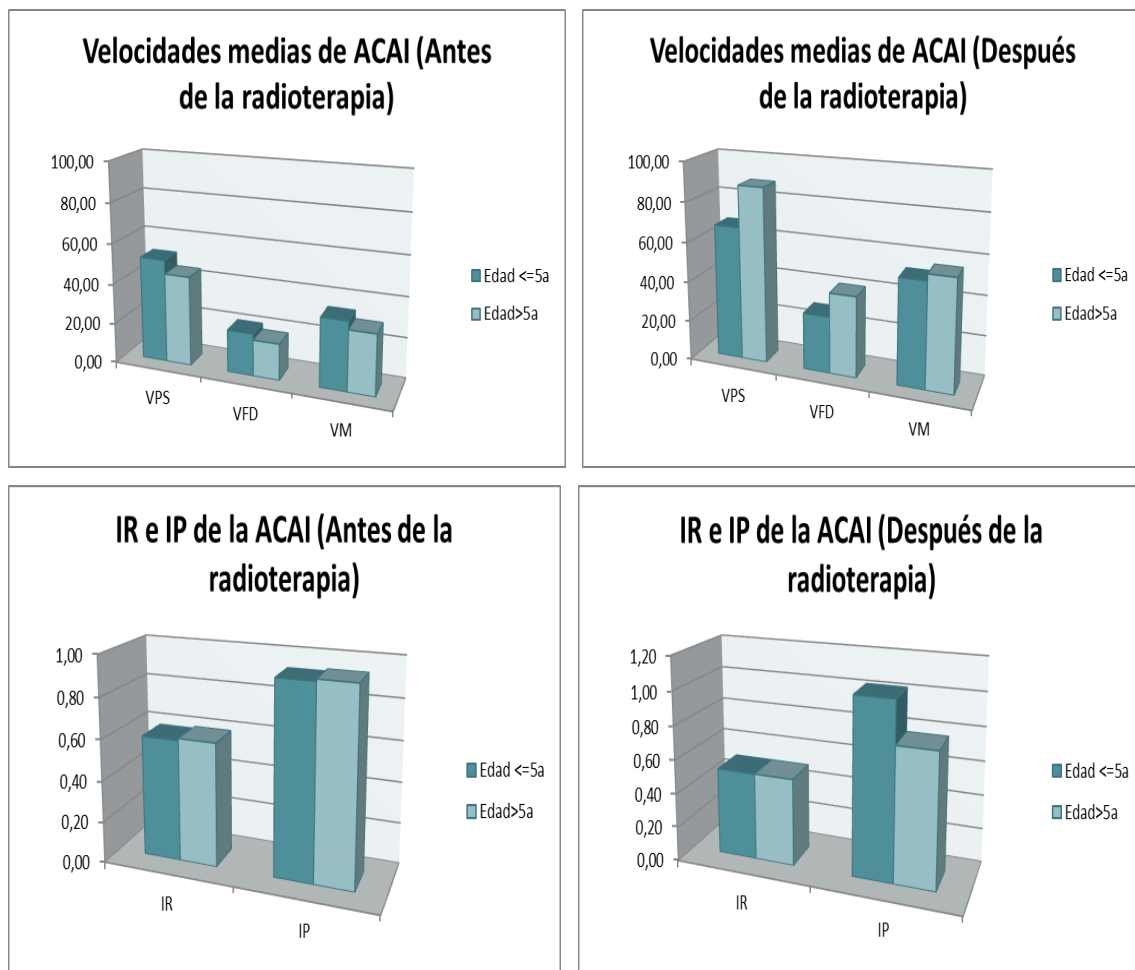
Como se puede observar, en los pacientes mayores de 5 años las modificaciones del IP fueron estadísticamente significativas para la ACM y casi significativas para la ACP, $p=0.056$ (señalado en negrita por ser casi significativo para un intervalo de confianza del 95%).

Arterias de hemisferio izquierdo

Comparaciones Antes-después. Parámetros hemodinámicos vs edad.

En el hemisferio cerebral izquierdo se encontraron modificaciones más evidentes en el comportamiento de las velocidades, IR e IP al comparar los valores de los parámetros hemodinámicos del flujo Antes de iniciar la RT y 4 años después del tratamiento radiante (figuras 3.17, 3.18 y 3.19)

Figura 3.17: Modificaciones de Velocidades, IR y IP en Arteria Cerebral Anterior Izquierda (**ACAI**) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según la edad.

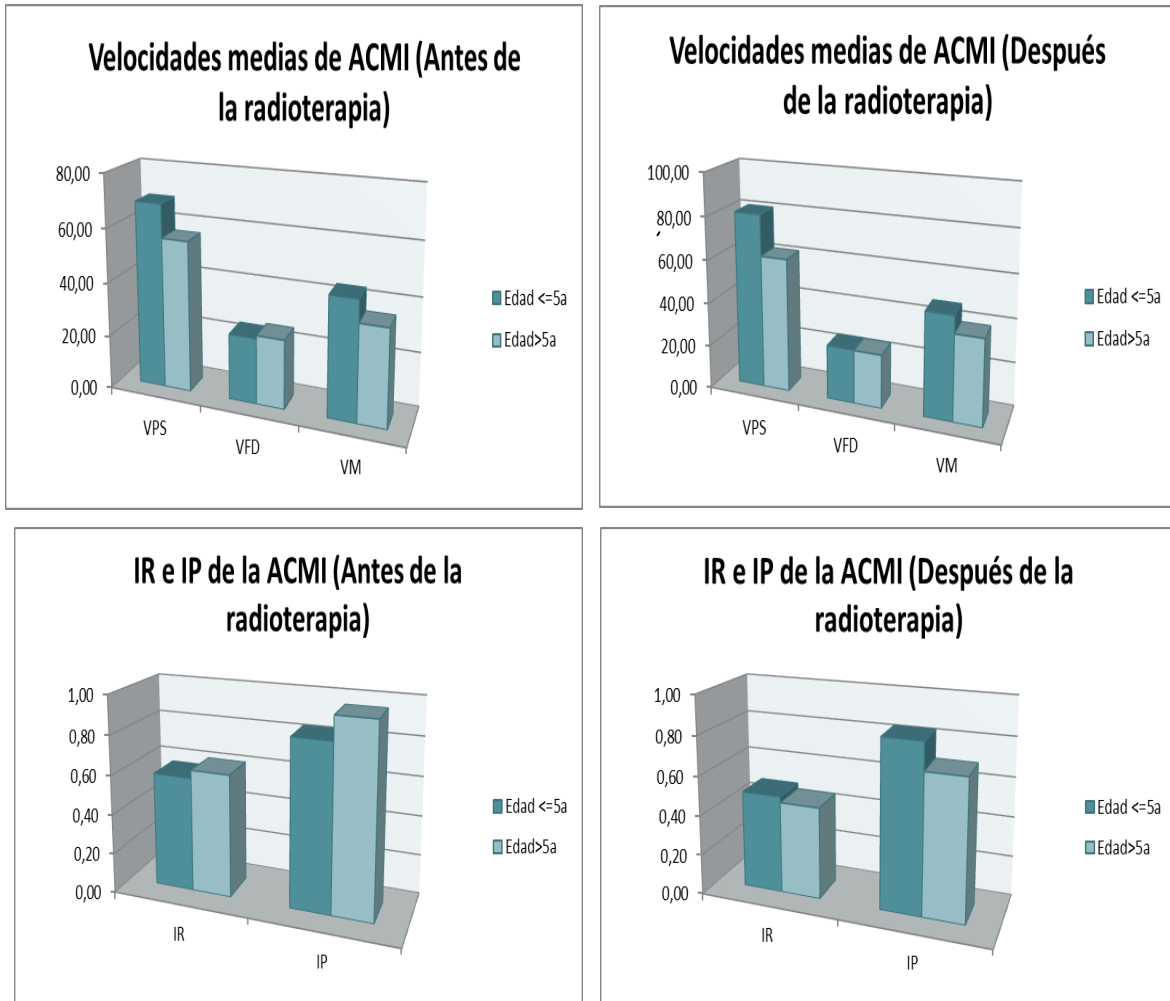


Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05

Velocidades expresadas en cm/s

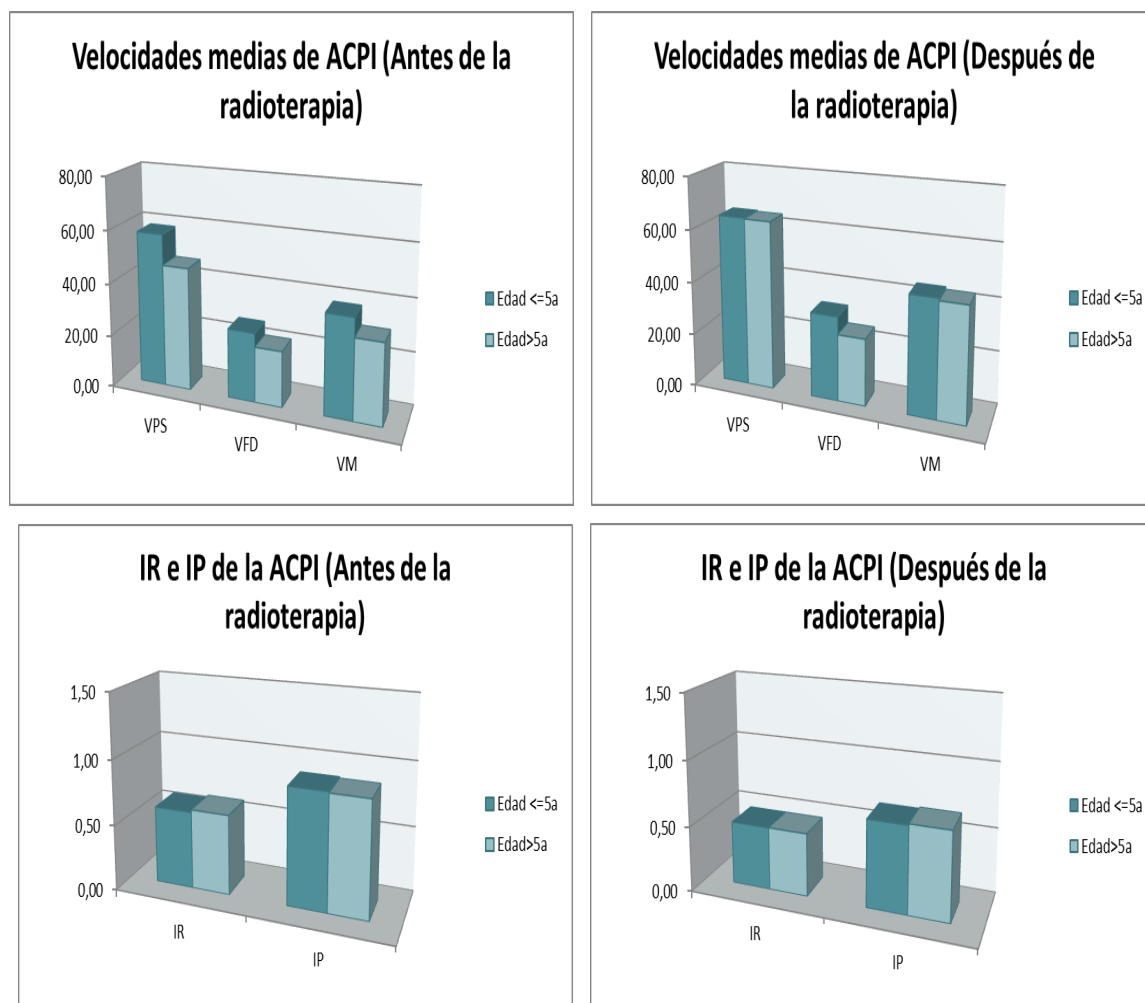
VPS/p=0,042 VFD/p=0,094 VM/p=0,390 IR/p=0,820 IP/p=0,069

Figura 3.18: Modificaciones de Velocidades, IR y IP en Arteria Cerebral Media izquierda (**ACMI**) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según la edad.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,390 VFD/p=0,751 VM/p=0,556 IR/p=0,102 IP/p=0,087

Figura 3.19: Modificaciones de Velocidades, IR y IP en Arteria Cerebral Posterior Izquierda (**ACPI**) antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según la edad.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,189 VFD/p=0,441 VM/p=0,441 IR/p=0,525 IP/p=0,551

El grupo de niños mayores de 5 años antes de iniciar la RT tuvieron valores de parámetros hemodinámicos menores que en los niños de menos de 5 años de edad para todas las velocidades, sistólicas, diastólicas y medias con IP e IR casi iguales, por ejemplo VPS antes RT en valores de $44,55 \pm 16,55$ cm/s, sin embargo cuatro años después de irradiados las velocidades aumentaron mucho más en este grupo (>5años) y los índices de resistencia y pulsatilidad disminuyeron, VPS = $88,14 \pm$

28,85 cm/s de modo que mientras para el grupo de pacientes menores de 5 años solo fueron significativos los cambios encontrados en VPS y VM de ACA izq. y en IR e IP en ACP izquierda; para los niños mayores las modificaciones al final de la investigación fueron significativas para todos los parámetros en la ACA izquierda, (tabla 3.17 Anexos) para el IR e IP de la ACM (tabla 3.18 Anexos) y para la velocidad sistólica y el IR de la ACP.(tabla 3.19 Anexos)

El IP disminuyó significativamente en mayores de 5 años en todas las arterias cerebrales izquierdas: de 0.94 a 0.78 ($p=0.049$) en la ACA y de 0.96 a 0.70 en la ACM ($p=0.020$) y en menor medida en la ACP de 0.88 a 0.67, sin embargo aumentó en menores de 5 años de 0.93 a 1,03 en ACA izquierda, se mantuvo igual en la ACM y disminuyó significativamente en la ACP ($p=0.042$) de 0.89 a 0.66.

El IR disminuyó en todas las arterias cerebrales izquierdas de manera significativa para los niños mayores de 5 años (tablas 3.17, 3.18 y 3.19 Anexos) y la caída del IR fue en más magnitud, por debajo de 0.50 para la ACM y ACP (0,46-0,48 respectivamente) mientras que en los menores de 5 años el IR también disminuyó cuatro años tras la RT pero las modificaciones solo fueron significativas para la ACP izquierda (tabla 3.19 Anexos).

Resumen comportamiento ANTES–DESPUÉS de parámetros hemodinámicos en las arterias cerebrales según edad mayor o menor de 5 años.

De manera general se puede observar que antes de la RT las velocidades en las principales arterias cerebrales de un hemisferio y otro eran más altas en el grupo de niños menores de 5 años así como los IR e IP. El comportamiento de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo de las principales arterias cerebrales 4 años después de la radioterapia fue similar para ambos grupos de edad: las velocidades tienden a aumentar y los índices de resistencia y pulsatilidad tienden a descender, siendo más evidentes las modificaciones de estos últimos parámetros en el hemisferio cerebral izquierdo, para todos los territorios arteriales y para los niños mayores de 5 años.

Las velocidades aumentaron más en la ACA y ACP en niños mayores de 5 años a predominio de las velocidades sistólicas y medias, las velocidades diastólicas se modificaron poco para los niños menores de 5 años manteniéndose en valores de alrededor de los 20 ± 7 cm/s, en este grupo de edad tuvieron tendencia a descender con respecto a los valores iniciales antes de la RT en algunos territorios como el de la ACA derecha.

En los mayores de 5 años las velocidades diastólicas tuvieron tendencia a aumentar. Comportamiento este que fue significativo para la ACA y ACP derechas en este grupo de edad (figura 3.14, tabla 3.14 Anexos). Las velocidades sistólicas en la ACM aumentaron más en los niños menores de 5 años mientras que en los mayores de 5 años las velocidades sistólicas aumentaron muy poco con respecto a valores iniciales y las velocidades diastólicas y medias prácticamente no se modificaron en ambos hemisferios.

Comportamiento de las velocidades, IR e IP según dosis de radioterapia.

Para evaluar el comportamiento de los parámetros hemodinámicos de las distintas arterias cerebrales estudiadas se compararon los resultados cuantitativos de la primera ecografía Doppler realizada antes de iniciar la radioterapia con los resultados de la última ecografía realizada en los pacientes al final de la investigación que en la mayoría de los casos se obtuvo como mínimo cuatro años después de terminada la radioterapia. Se agruparon los pacientes que recibieron dosis totales menores o iguales a 3500cGy y los que recibieron dosis mayores de 3500cGy, para las comparaciones se utilizó Prueba de Rangos con signos de Wilcoxon ($p=0.005$) y se compararon los valores cuantitativos de las velocidades sistólica, diastólica, media e índices de resistencia y pulsatilidad de las principales arterias cerebrales de cada hemisferio tomando las medias de estos parámetros. Como se muestra en las tablas 3.20, 3.21, 3.22 (Anexos). Para todas las arterias la tendencia fue similar, las velocidades aumentaron, los índices de resistencia disminuyeron y los índices de pulsatilidad se modificaron poco pero las modificaciones resultaron estadísticamente

significativas para los casos que recibieron altas dosis de radioterapia. Las particularidades se muestran a continuación.

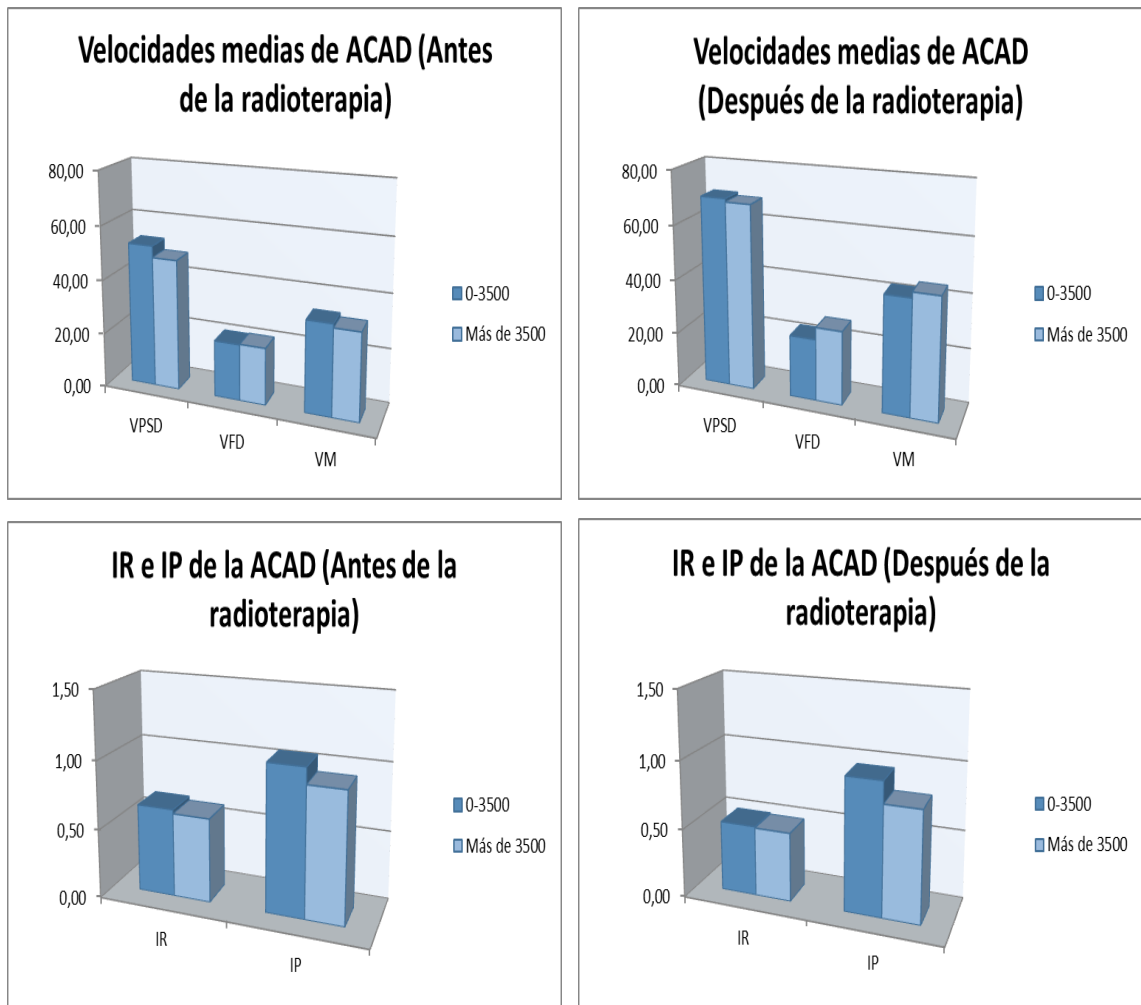
Al comparar las modificaciones que ocurrieron en los parámetros hemodinámicos de la ACA derecha antes de la RT y 4 años después del tratamiento se pudo observar como se muestra en la tabla 3.20 (Anexos) que en el grupo de pacientes que recibió dosis mayores de RT (>3500 cGy) las velocidades sistólicas, diastólicas y el índice de resistencia se modificaron significativamente con respecto a los valores iniciales (antes de la RT) mientras que en los pacientes que recibieron dosis totales de irradiación menores (≤ 3500) las velocidades, IR e IP también se modificaron cuantitativamente, pero las modificaciones no fueron estadísticamente significativas, si bien los valores de las velocidades, IR e IP de la ACAD en cada uno de estos momentos fueron similares (sin diferencias significativas) entre un grupo y otro.

Para la ACM las comparaciones o fueron significativas para las modificaciones de las velocidades pero si fue significativa la modificación que se produjo en el índice de resistencia 4 años después de la radioterapia tanto para el grupo de pacientes con dosis de irradiación de 3500Cgy como el grupo de dosis mayores, en ambos grupos el IR disminuyó significativamente cuatro años después de la RT (tabla 3.21 Anexos).

En la ACP derecha (tabla 3.22 Anexos) los pacientes que recibieron dosis más altas de RT tuvieron modificaciones significativas de las velocidades sistólicas, diastólicas y medias que aumentaron y del índice de resistencia que disminuyó, sin embargo el IP no se modificó significativamente.

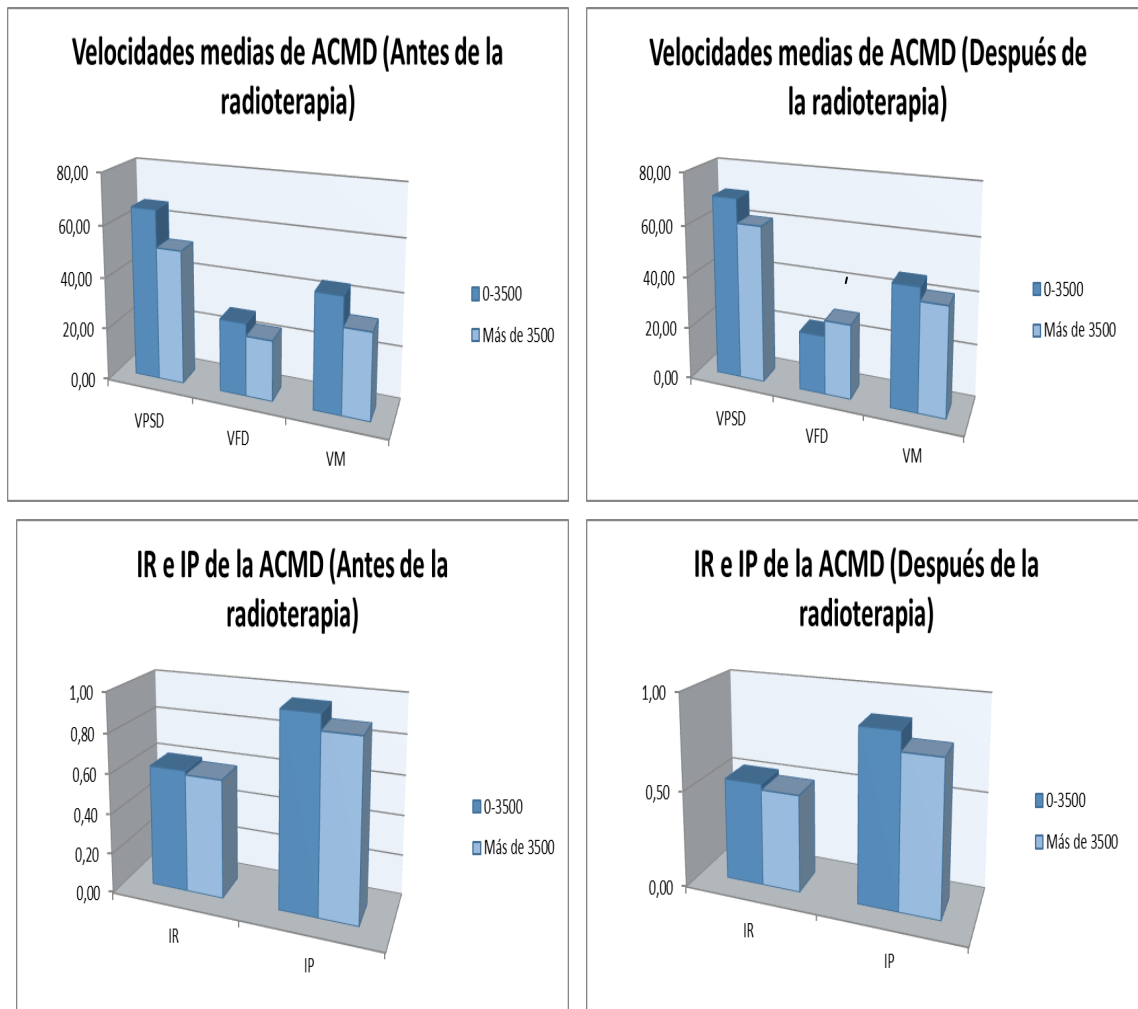
En la figura 3.20, 3.21 y 3.22 se ilustran el comportamiento de los parámetros hemodinámicos para las principales arterias del hemisferio derecho según las dosis de RT recibidas.

Figura 3.20: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Anterior Derecha (**ACAD**) según dosis total de RT:



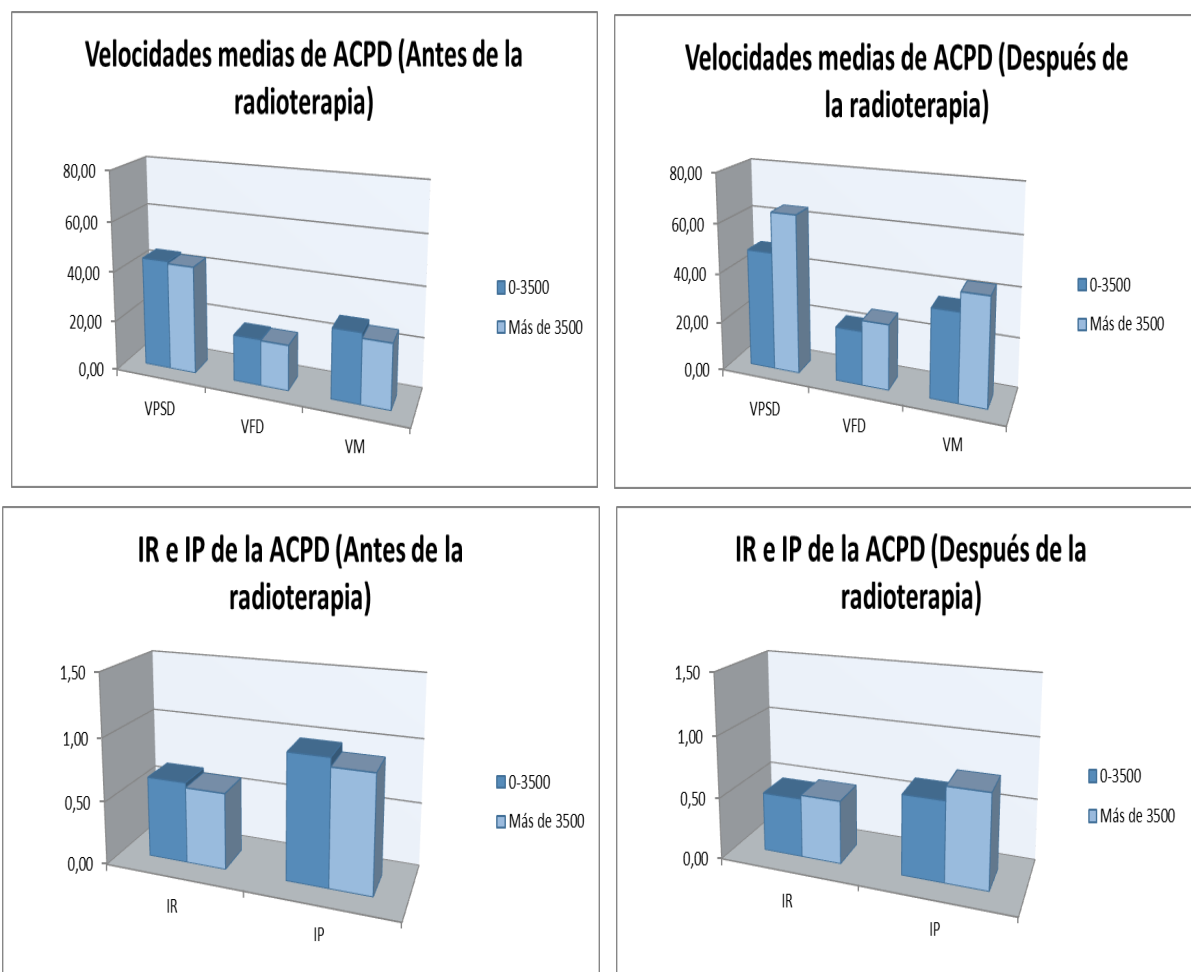
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,775 VFD/p=0,443 VM/p=0,924 IR/p=0,961 IP/p=0,173

Figura 3.21: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Media Derecha (**ACMD**) de pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, en relación con dosis total de RT recibida.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,844 VFD/p=0,43 VM/p=0,693 IR/p=0,490 IP/p=0,651

Figura 3.22: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Posterior Derecha (**ACPD**) de pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, en relación con dosis total de RT recibida.



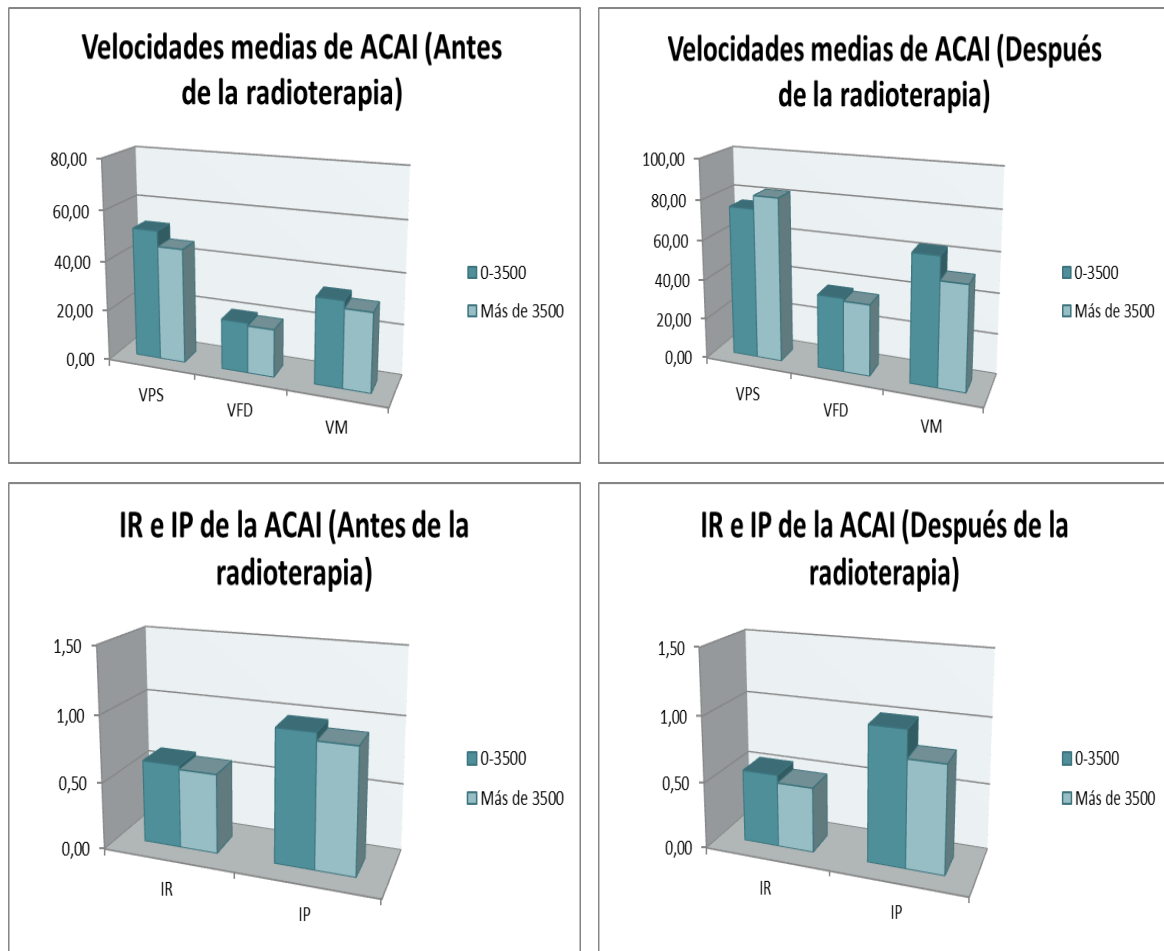
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,043 VFD/p=0,587 VM/p=0,183 IR/p=0,487 IP/p=0,186

Arterias de hemisferio izquierdo

Comparaciones antes-después, parámetros hemodinámicos vs dosis de radioterapia

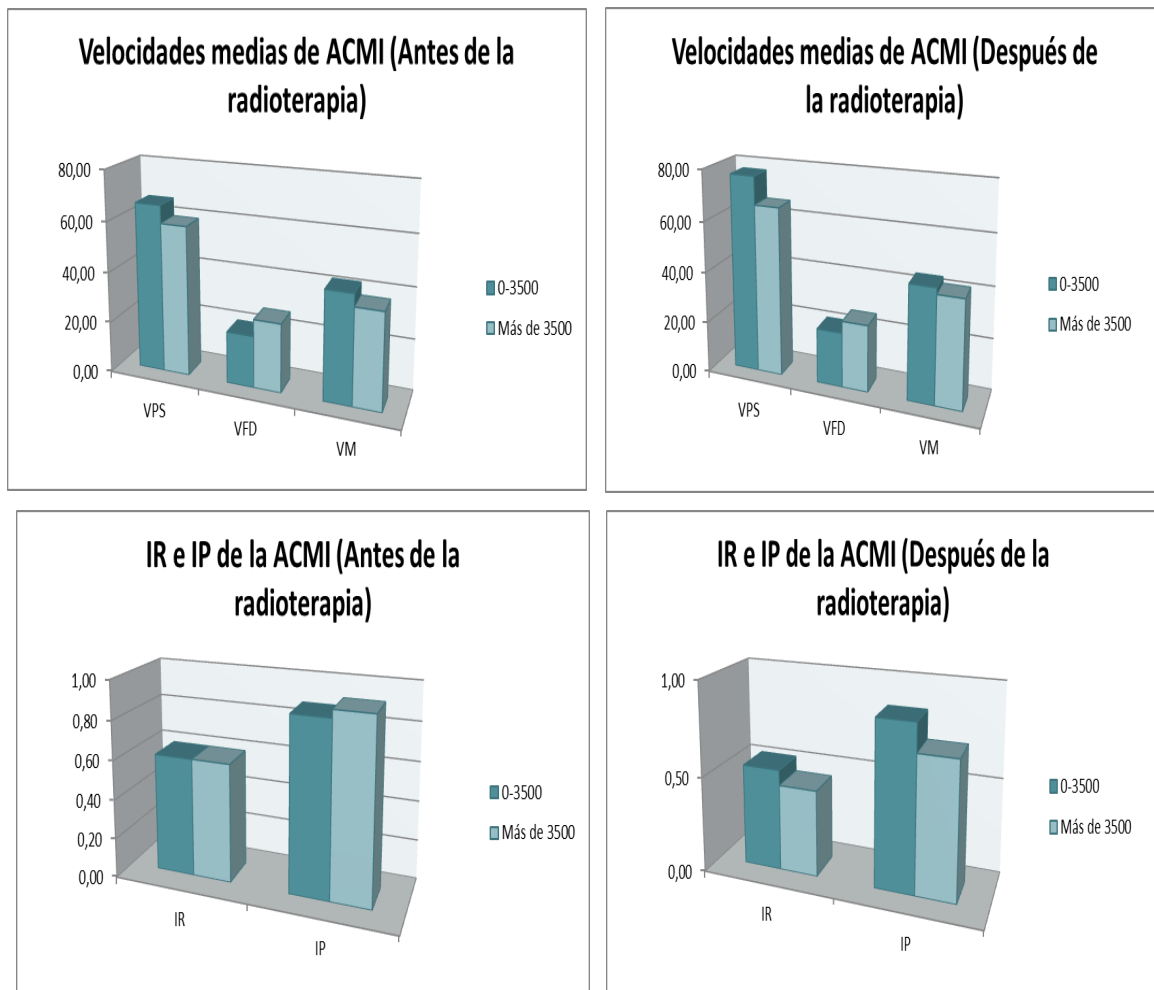
En el hemisferio izquierdo ocurrieron modificaciones más evidentes de las velocidades, como pueden observarse en las figuras 3.23, 3.24 y 3.25.

Figura 3.23: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Anterior Izquierda (**ACAI**) de pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, en relación con dosis total de RT recibida.



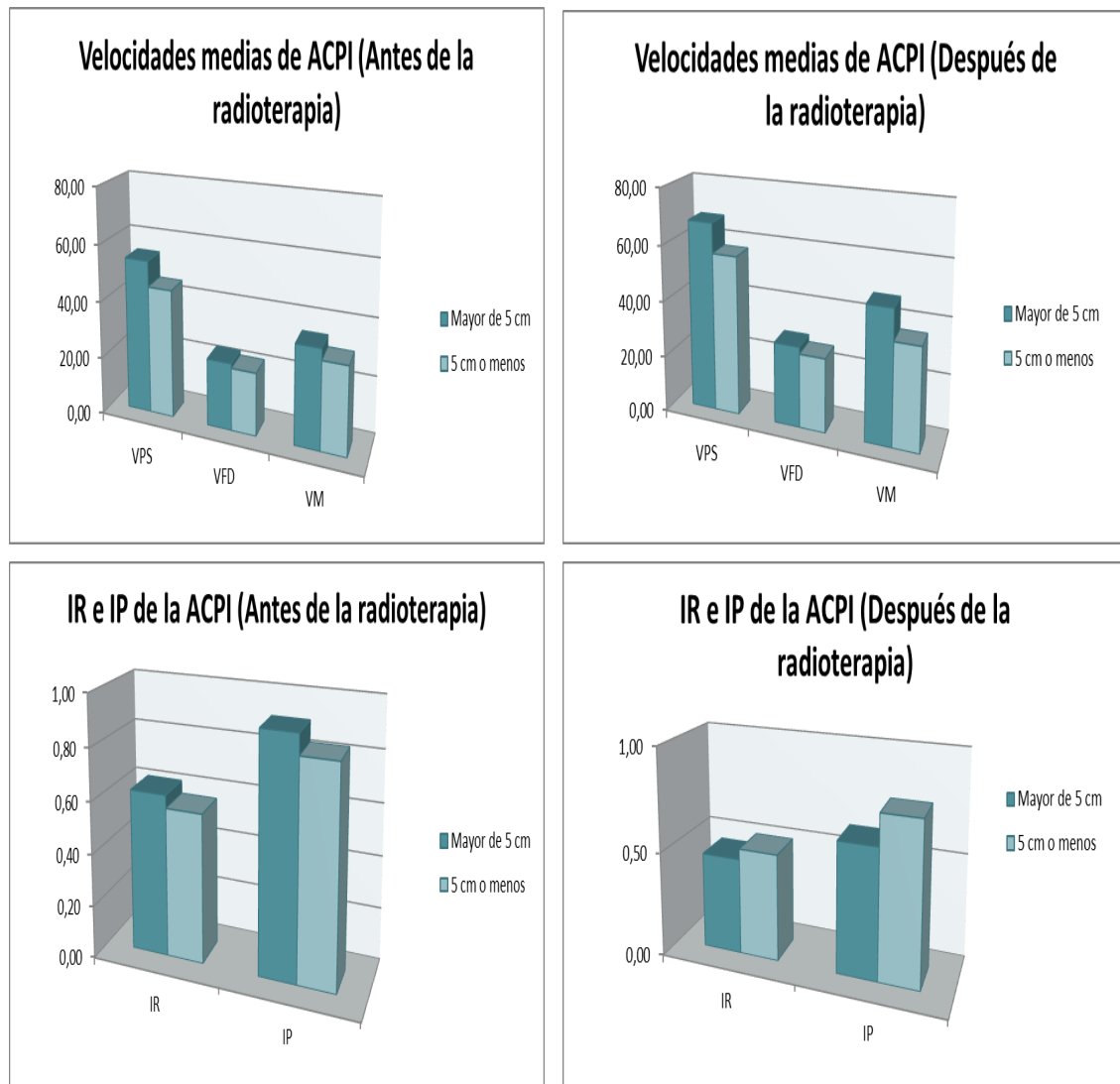
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,460 VFD/p=0,730 VM/p=0,657 IR/p=0,124 IP/p=0,065

Figura 3.24: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Media Izquierda (**ACMI**) de pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, en relación con dosis total de RT recibida.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,522 VFD/p=0,657 VM/p=0,805 **IR/p=0,010** IP/p=0,078

Figura 3.25: Comportamiento de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Posterior Izquierda (**ACPI**) de pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, en relación con dosis total de RT recibida.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 p=0.05
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,402 VFD/p=0,805 VM/p=0,73 IR/p=0,961 IP/p=0,96

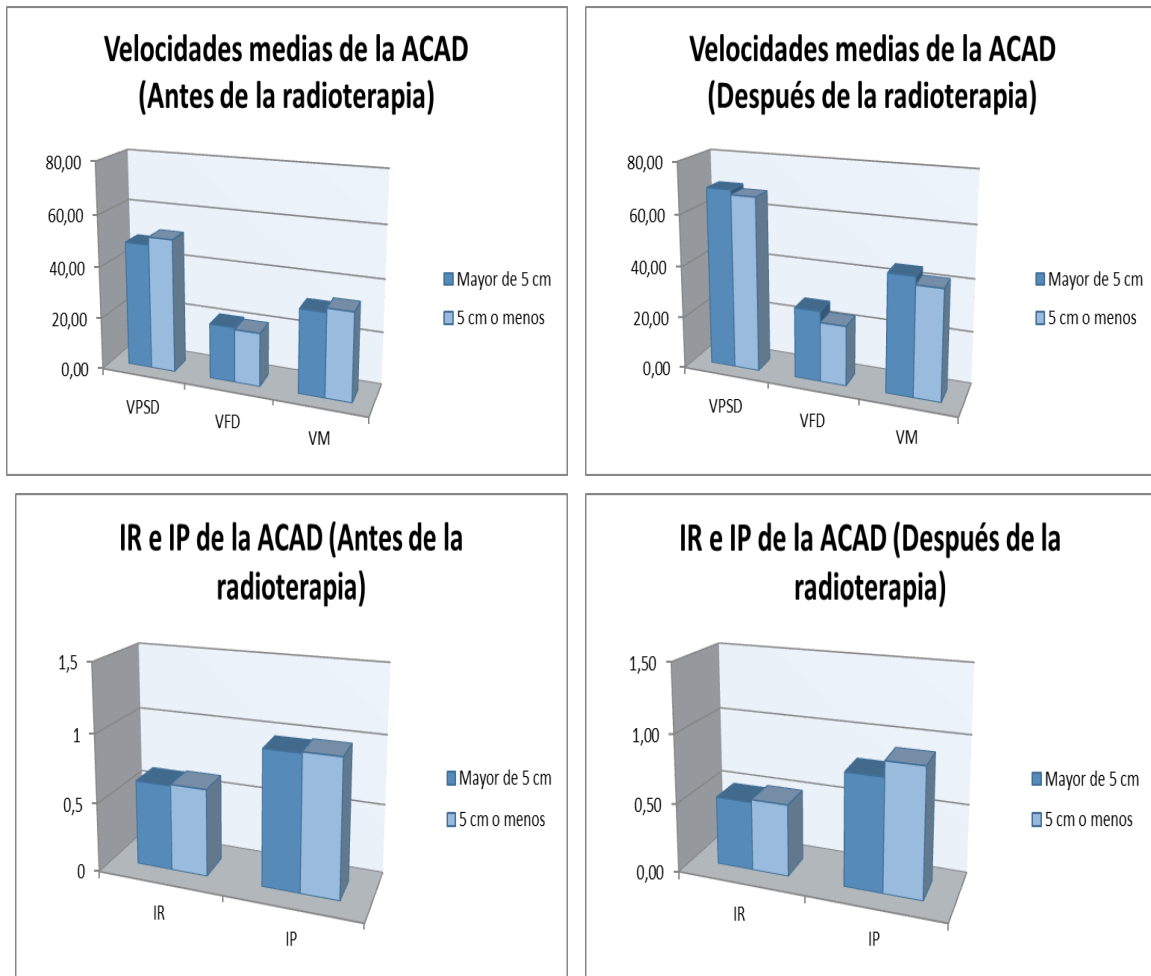
Resumen comportamiento ANTES-DESPUÉS de los parámetros hemodinámicos de las principales arterias cerebrales en pacientes con DTT de RT recibida mayor o menor de 35 Gy.

Las velocidades sistólicas aumentaron para ambos grupos de pacientes en la exploración 4 años después de la RT. En los pacientes que recibieron dosis más altas de RT (más de 35Gy) aumentaron más las velocidades sistólicas, diastólicas y medias de los territorios vasculares de ACA izquierda y en ACP derecha e izquierda en la ACA der, también aumentaron más las velocidades diastólicas y medias en pacientes que recibieron dosis de RT más altas. En la ACM derecha sin embargo las velocidades sistólicas y diastólicas aumentaron más en los que recibieron dosis de RT de menos de 3500 cGy mientras que las velocidades diastólicas disminuyeron en el grupo de 0 a 3500 y aumentaron ligeramente en los que recibieron más de 35 Gy, en la acm izq. las velocidades sistólicas y medias aumentaron ligeramente más en los que recibieron menos dosis y las velocidades diastólicas prácticamente tuvieron valores similares a los que tenían antes de recibir RT aunque fueron mayores en niños que recibieron dosis más altas. Los IR descendieron por igual en ambos grupos para todas las arterias cerebrales y los IP disminuyeron más en los que recibieron dosis mayores de 3500cGy.

Comportamiento de las velocidades, IR e IP según tamaño tumoral

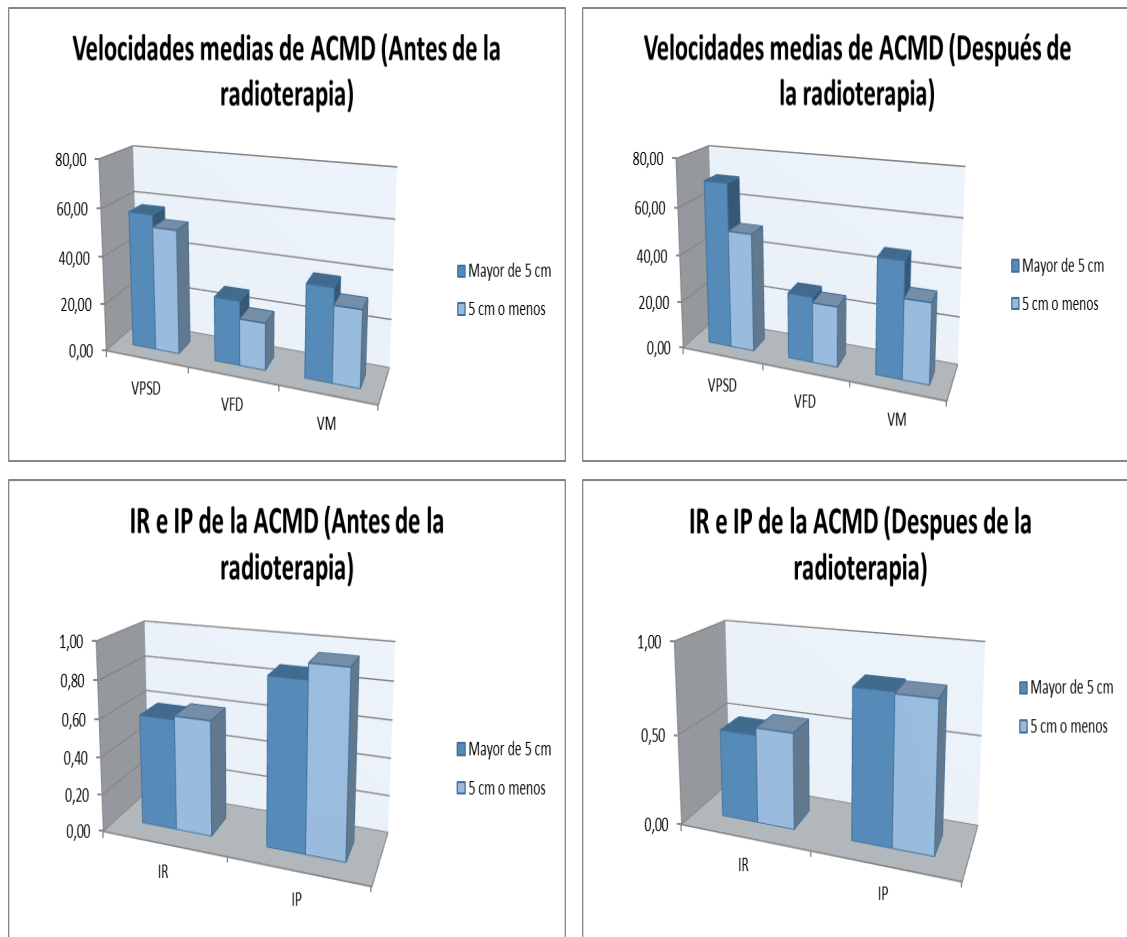
Arterias de hemisferio derecho

Figura 3.26: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Anterior Derecha (**ACAD**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados, según el tamaño tumoral.



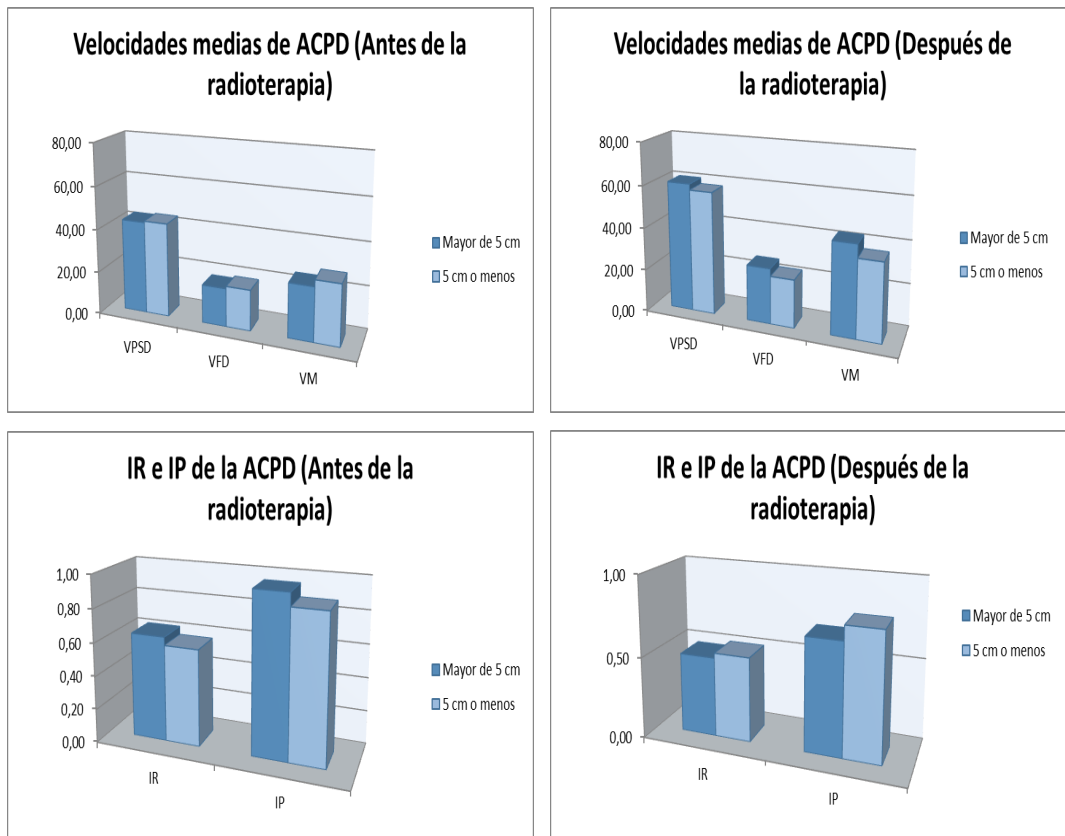
Prueba: U de Mann-Whitney $n=18$ $p=0.05$
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,964 VFD/p=0,453 VM/p=0,743 IR/p=0,707 IP/p=0,234

Figura 3.27: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Media Derecha (**ACMD**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados según el tamaño tumoral.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 $\alpha=0.05$
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,070 VFD/p=0,373 VM/p=0,061 IR/p=0,373 IP/p=0,924

Figura 3.28: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Posterior Derecha (**ACPD**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados según el tamaño tumoral.



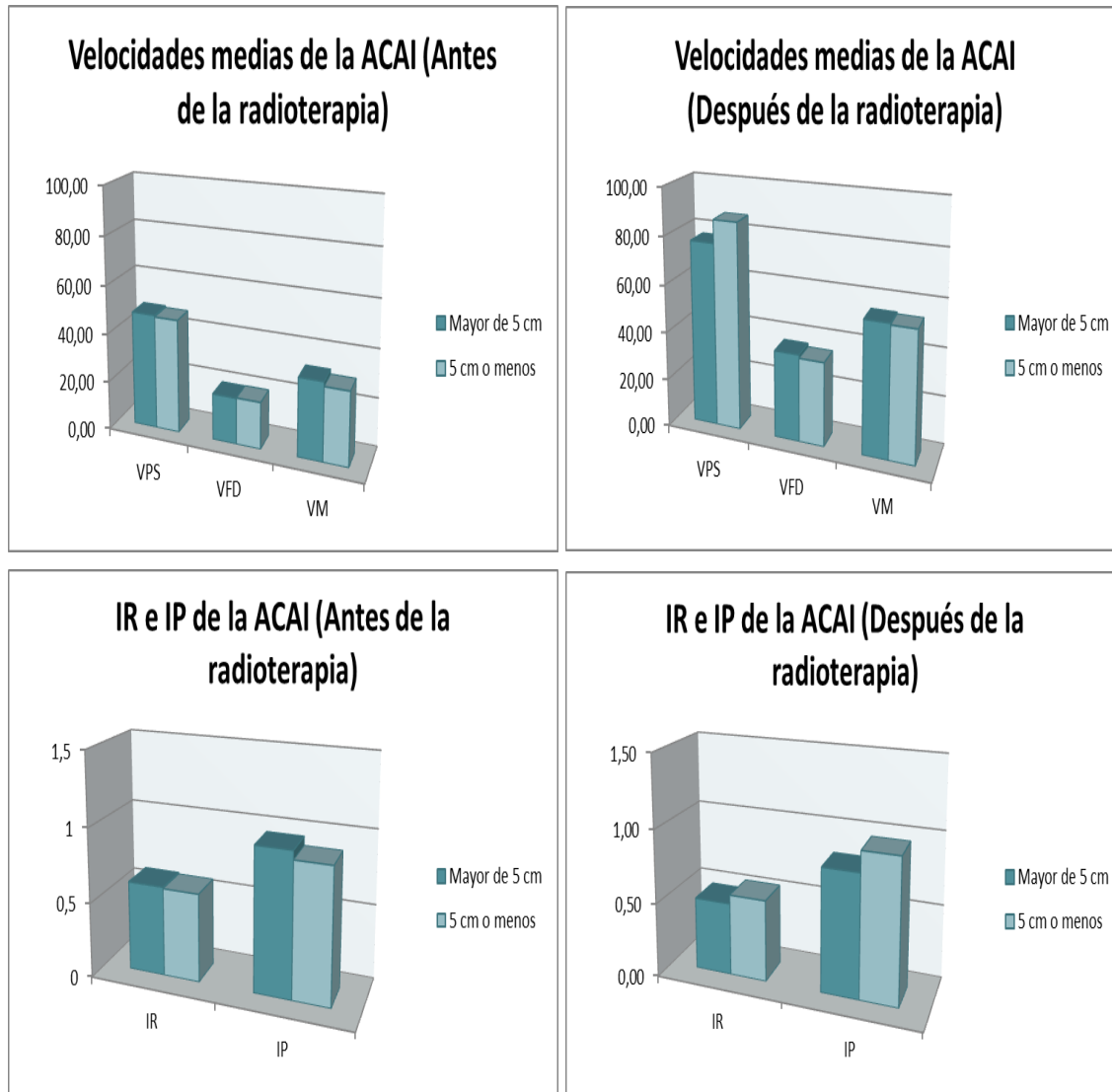
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 $\alpha=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/p=0,925 VFD/p=0,512 VM/p=0,349 IR/p=0,322 IP/p=0,499

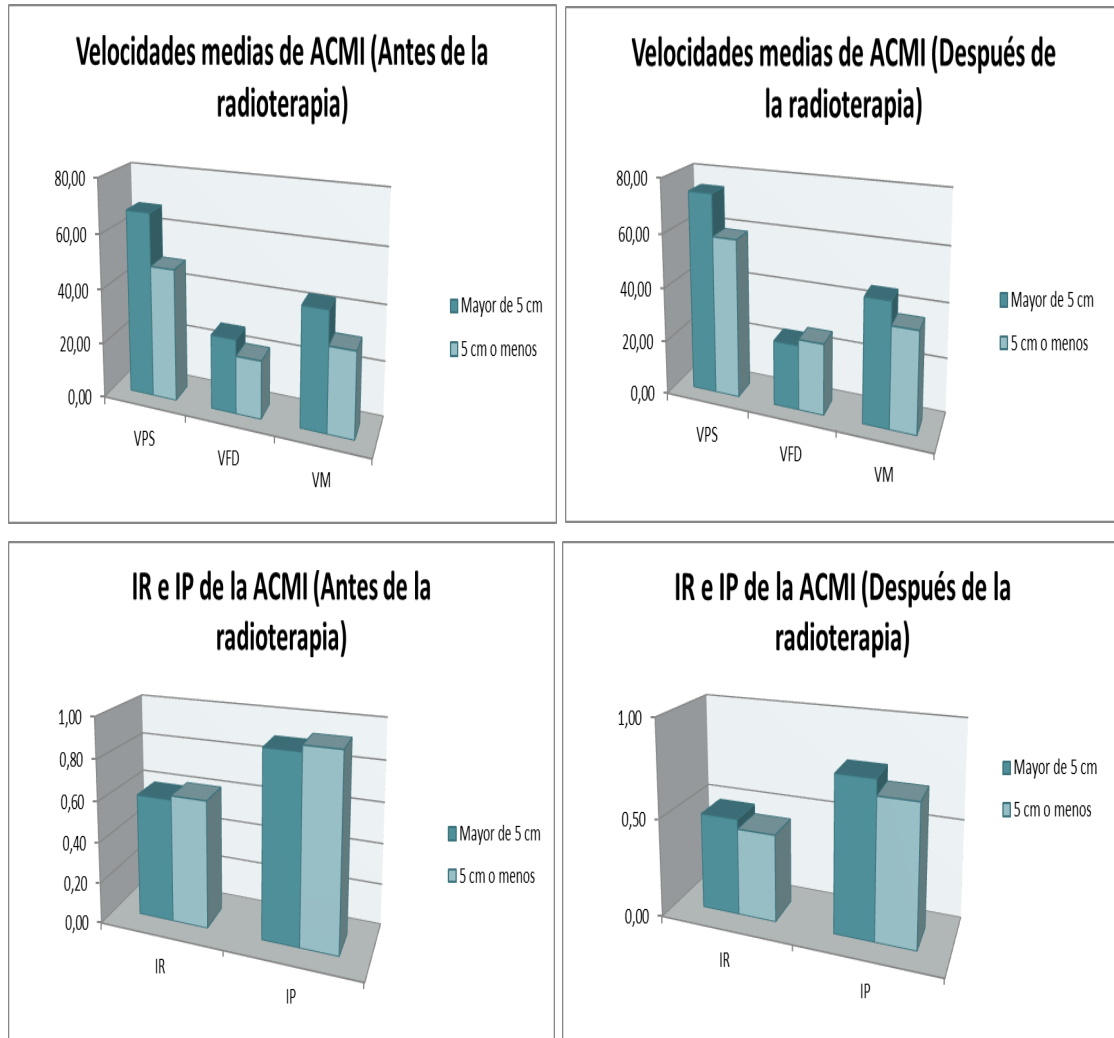
Arterias de hemisferio izquierdo parámetros hemodinámicos antes-después vs tamaño tumoral.

Figura 3.29: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Anterior Izquierda (**ACAI**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados, según el tamaño tumoral.



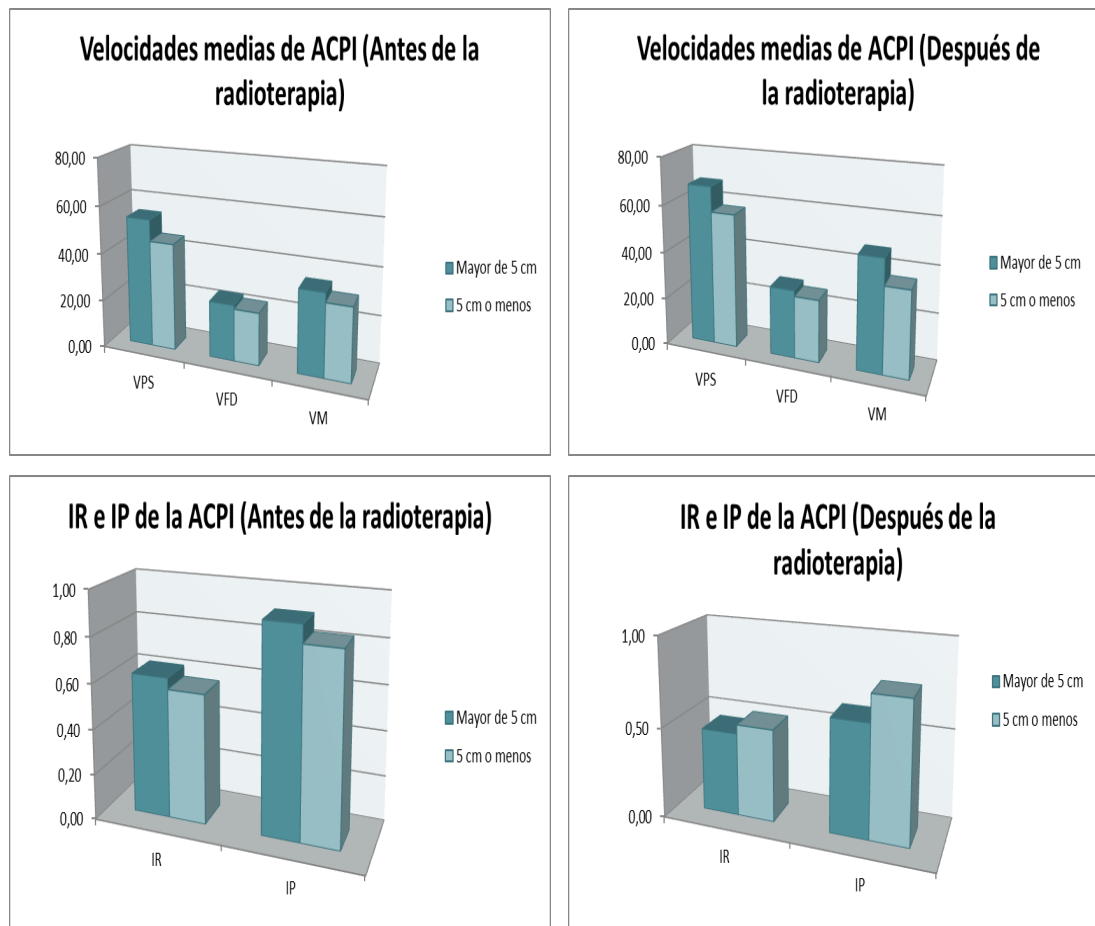
Prueba: U de Mann-Whitney n=18 $\alpha=0.05$
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,708 VFD/p=0,743 VM/p=0,574 IR/p=0,423 IP/p=0,319

Figura 3.30: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral Media Izquierda (**ACMI**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados según el tamaño tumoral.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 $\alpha=0.05$
 Velocidades expresadas en cm/s
 VPS/p=0,223 VFD/p=0,779 VM/p=0,512 IR/p=0,778 IP/p=0,431

Figura 3.31: Modificaciones de los parámetros hemodinámicos de la Arteria Cerebral posterior Izquierda (**ACPI**) de pacientes con tumores cerebrales antes de la RT y 4 años después de irradiados, según el tamaño tumoral.



Prueba: U de Mann-Whitney n=18 $\alpha=0.05$

Velocidades expresadas en cm/s

VPS/p=0,574 VFD/p=0,925 VM/p=0,134 IR/p=0,511 IP/p=0,740

En relación con el tamaño tumoral los pacientes que tuvieron tumores mayores de 5 cm tuvieron modificaciones significativas del IR en todas las arterias cerebrales de ambas hemisferios, de todas las velocidades, (sistólicas, diastólicas y medias) en la ACP der e Izq y la ACA izq, de las velocidades sistólicas de la ACA derecha y de las velocidades medias de ACA y ACM derechas, mientras que las modificaciones del IP Aunque disminuyo en la mayoría de las arterias no fueron significativas, solo para la ACP de ambos lados.

Correlaciones ..**Modificaciones en parámetros de velocidades de flujo sanguíneo en las distintas arterias cerebrales, vasos del cuello y oftálmicas después de la irradiación cerebral.**

Para ver la relación que existe entre la velocidad del flujo sanguíneo en las arterias cerebrales en los diferentes momentos evaluados en relación con la radioterapia, se realizó una prueba de Correlación y Regresión Lineal de Pearson con un nivel de significación de 0,01 (tabla 3.18). Las correlaciones resultaron significativas para las velocidades sistólicas de la ACA, la ACP, oftálmica derechas, y de la arteria carótida, no comportándose de la misma manera para la Arteria Cerebral Media en la cual no existe una correlación lineal significativa para la velocidad sistólica ($p=0,01$).

Tabla 3.18. Cálculo de la Correlación Lineal de Pearson para las Velocidades en las arterias cerebrales, oftálmicas y carótidas.

Variable	Pearson Correlation (r)	Sig. (2-tailed)	Nivel de Significación
ACADVPS	,466	,000	0,01
ACMDVPS	,024	,790	0,01
ACMDVFD	-,309	,000	0,01
ACPDVPS	,253	,004	0,01
OFTDVPS	,411	,000	0,01
ACDVPS	,471	,000	0,01

p=0.01

Con estos resultados se puede constatar que a medida que va transcurriendo el tiempo tras la Radioterapia fue aumentando progresivamente la velocidad sistólica en la Arteria Cerebral Anterior y la Arteria Cerebral Posterior de los pacientes estudiados. No manifestándose de la misma manera en la Arteria Cerebral Media en la que los cambios en la Velocidad Pico sistólica no fueron significativos con la progresión de tiempo tras recibir la Radioterapia.

Sin embargo las velocidades diastólicas si tuvieron una correlación significativa para un $\alpha = 0,01$. Para este caso la correlación lineal es negativa ya que a medida que aumenta el tiempo después de la Irradiación de los pacientes, disminuyen las velocidades diastólicas de esta arteria.

Esto se puede comprobar observando el Diagrama de Dispersión.

Figura 3.32. Relación entre la velocidad pico sistólica (VPS) del flujo sanguíneo en la Arteria Cerebral Anterior en los diferentes momentos evaluados en relación con la radioterapia.

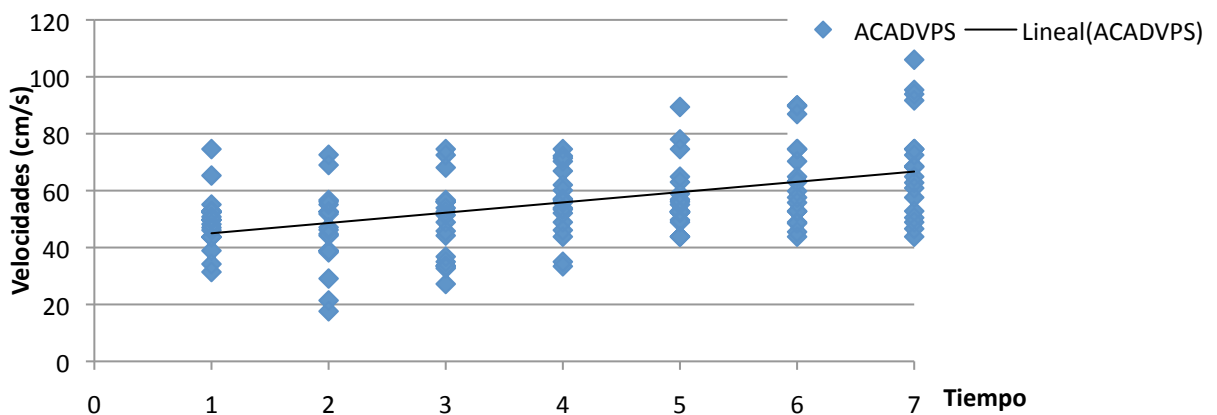


Figura 3.33 Relación entre la Velocidad Final Diastólica de la Arteria Cerebral Media derecha en los diferentes momentos evaluados en relación con la radioterapia.

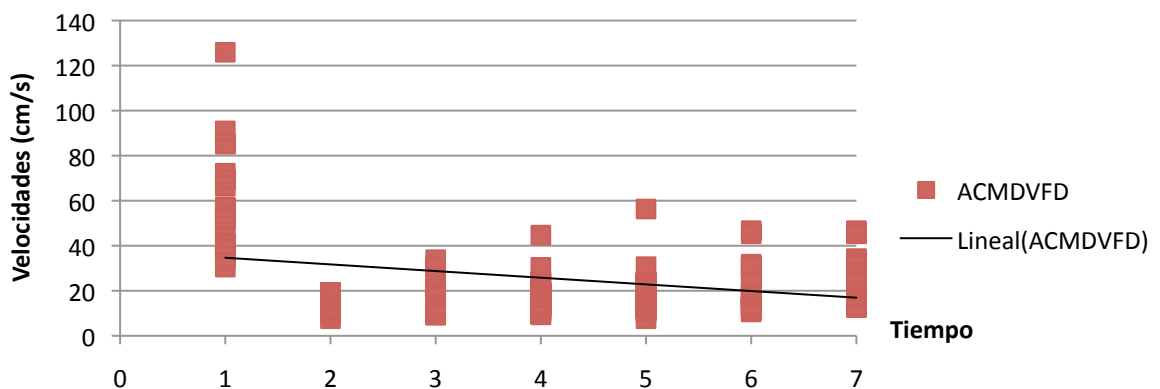
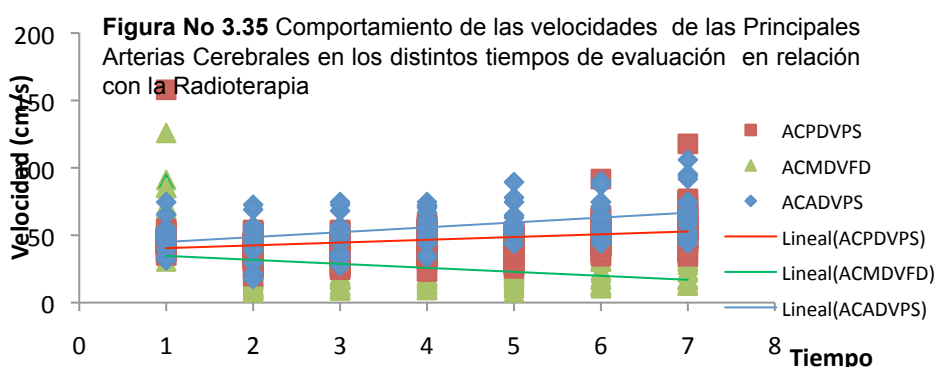
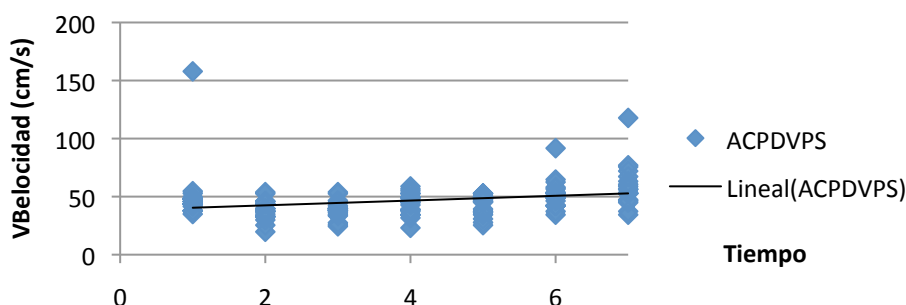


Figura 3.34 Relación entre la Velocidad Final Diastólica de la Arteria Cerebral Posterior derecha en los diferentes momentos evaluados en relación con la radioterapia.



Por comprobar que existe una correlación lineal positiva podemos obtener la Ecuación de la Recta de Regresión Lineal que nos permitirá obtener los valores de Velocidad Pico Sistólica de la ACA, ACP para otros momentos de aplicación de la Radioterapia. Según los datos obtenidos en la tabla siguiente:

Coefficients

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error			
1	(Constant)	41,392	2,754		15,032	,000
	TIEMPO	3,616	,616	,466	5,873	,000

a Dependent Variable: **ACADVPS**

Model		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	(Constant)	38,368	3,167		12,115	,000
	TIEMPO	2,059	,708	,253	2,907	,004

a Dependent Variable: **ACPDVPS**

Ecuación de la Recta de Regresión Lineal

$$Y = a + b X$$

$$Y = 41,392 + 3,616 X \text{ (ACA)}$$

$$Y = 38,368 + 2,059 X \text{ (ACP)}$$

En el caso de las arterias oftálmicas y las arterias carótidas la prueba de correlación lineal de Pearson se comporta de forma similar a las Arterias Cerebrales Anterior y Posterior para un nivel de significación de 0.01 (Tabla 12), manteniendo una correlación lineal positiva ya que a medida que transcurre el tiempo después de la radioterapia las velocidades en estas arterias aumentan.

Figura 3.36.a Velocidad Pico Sistólica en Arteria Oftálmica.

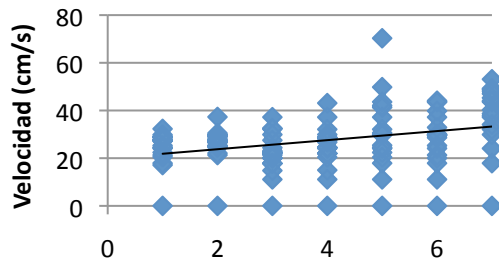
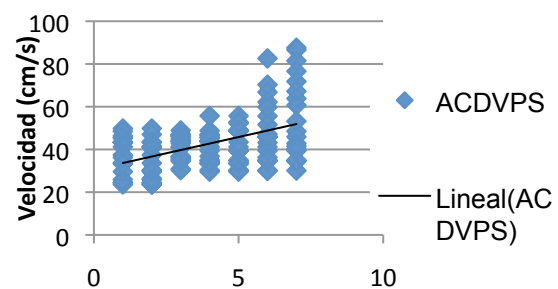


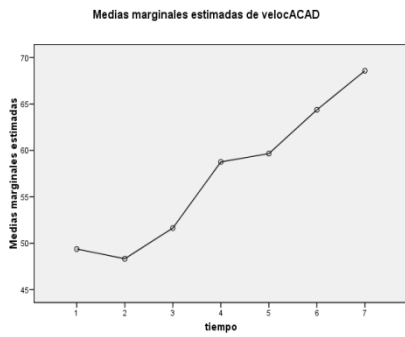
Figura 3.36.b Velocidad Pico Sistólica en Arteria Carótida.



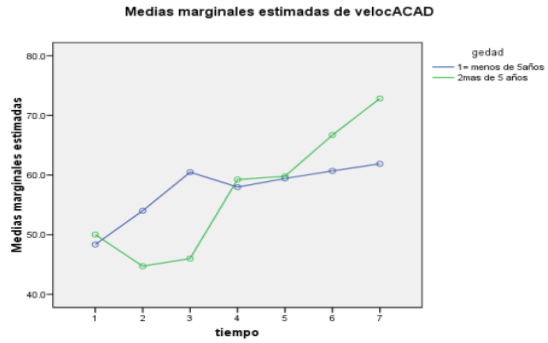
El comportamiento detallado para cada una de las arterias cerebrales estudiadas se muestra a continuación en relación con los siete tiempos de exploración, las dosis de RT, el tamaño tumoral, la edad y la localización tumoral.

Correlaciones. Modelo ANOVA.

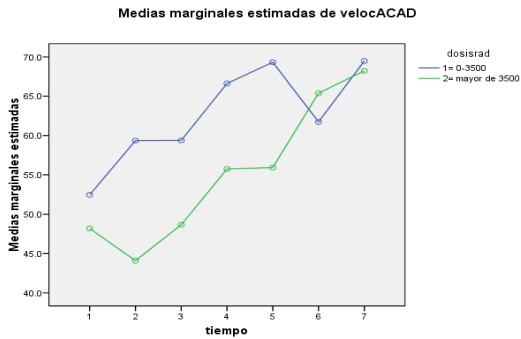
Figura 3.37 Comportamiento de las velocidades pico sistólicas en ACA derecha durante los siete tiempos de evaluación de los pacientes con ecografía Doppler cerebral.



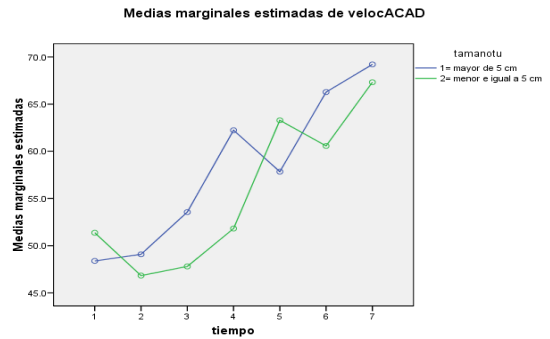
a) en los siete tiempos de observación



b) según edad



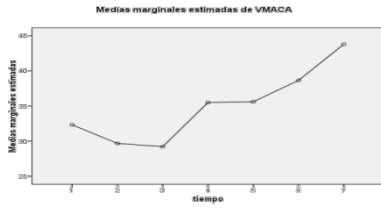
c) según dosis de radioterapia



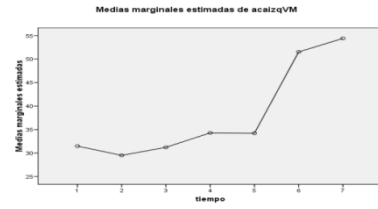
d) Según tamaño tumoral

Modelo ANOVA de medidas repetidas

Figura 3.38 Comportamiento de las velocidades medias en la Arteria Cerebral Anterior derecha e izquierda.

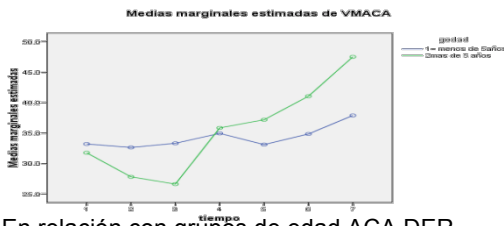


a) ACA DER

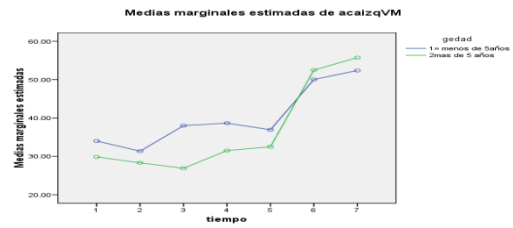


b) ACA Izquierda

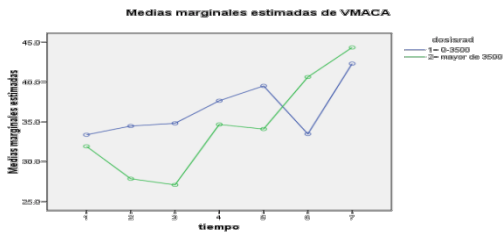
a) y b) En los siete tiempos evaluados en nuestro estudio: 1=antes de la RT, 2=durante RT, 3=3 a 6 meses post RT, 4=1año a 1año y 6m post RT, 5=2años postRT, 6= 3años post RT, 7=4 años post RT.



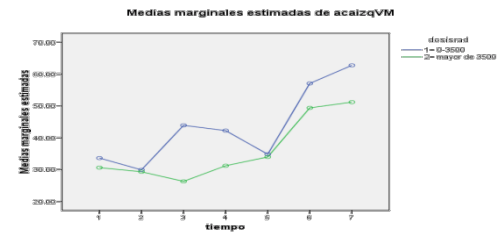
c) En relación con grupos de edad ACA DER



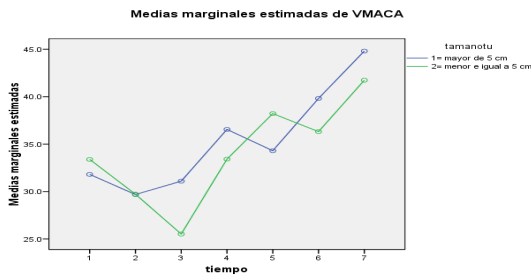
d) ACA IZQ



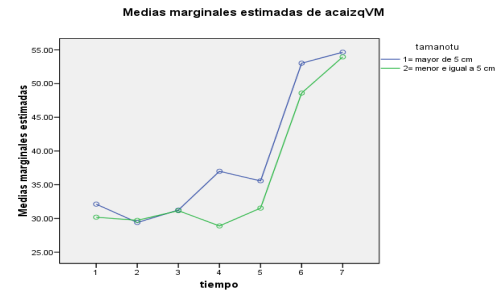
e) En relación con dosis de Radioterapia ACA DER



f) ACA IZQ

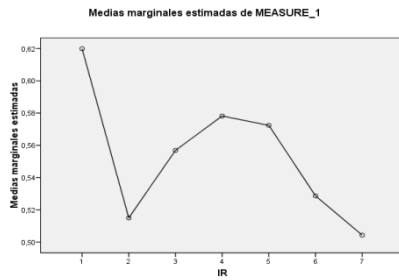


g) En relación con tamaño tumoral ACA DER

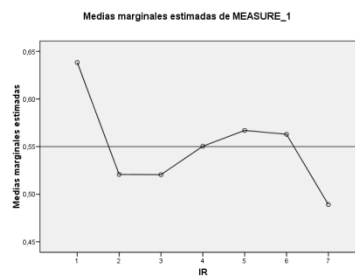


h) ACA IZQ

Figura 3.40 Comportamiento de los IR en la ACA derecho e izquierdo en los siete tiempos (Figura 3.40a), comparaciones del comportamiento del IR en relación con grupos de edades (Figura 3.40b), dosis de RT (Figura 3.40c) y según tamaño tumoral (Figura 3.40d)

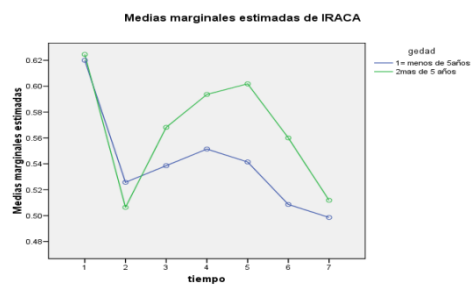


Derecho

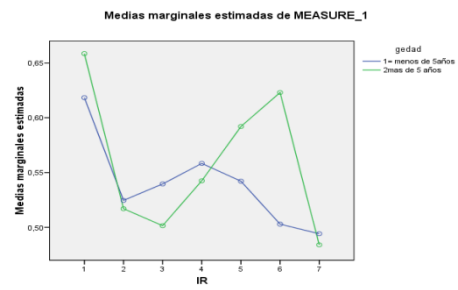


Izquierdo

a) Comportamiento del IR en ACA en los siete tiempos

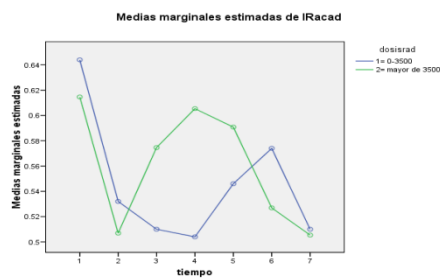


Derecho

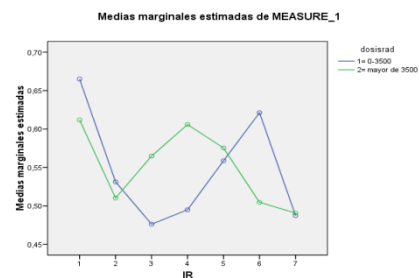


Izquierdo

b) Comportamiento del IR en ACA en los siete tiempos según edad

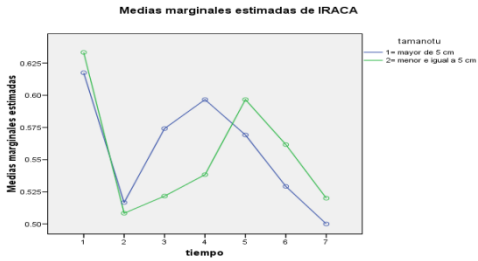


Derecho



Izquierdo

c) Comportamiento del IR en ACA según dosis de radioterapia



Derecho

d) Comportamiento del IR ACA derecho según tamaño tumoral

Figura 3.41 Comportamiento del índice de pulsatilidad IP en ACA der en los siete tiempos.

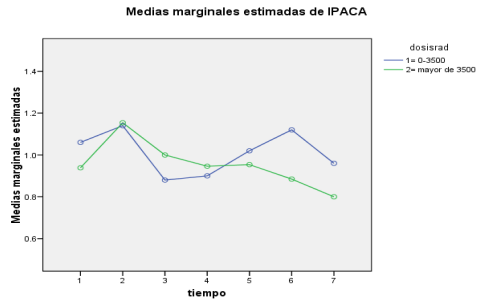
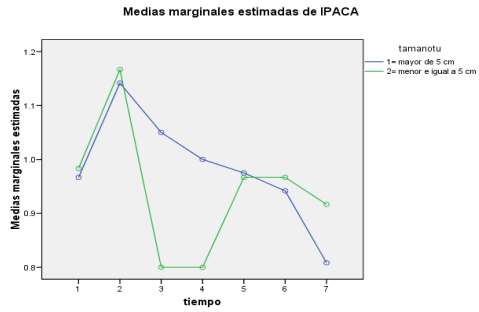
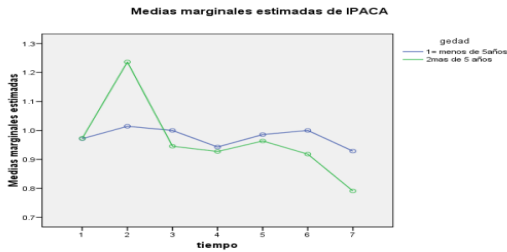
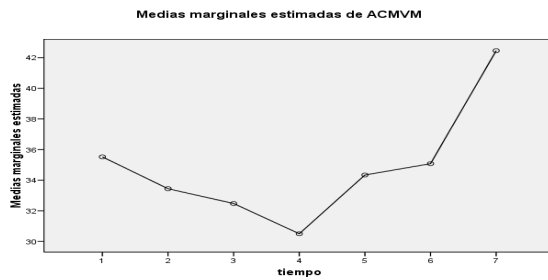
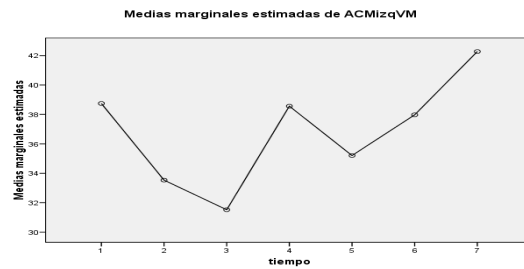


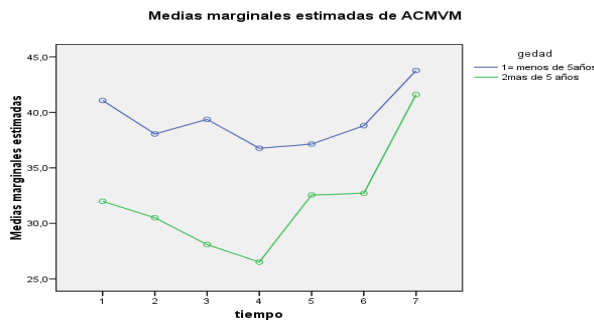
Figura 3.42 Comportamiento de las velocidades medias en la Arteria Cerebral Media derecha e izquierda (ACM VM). Comparaciones



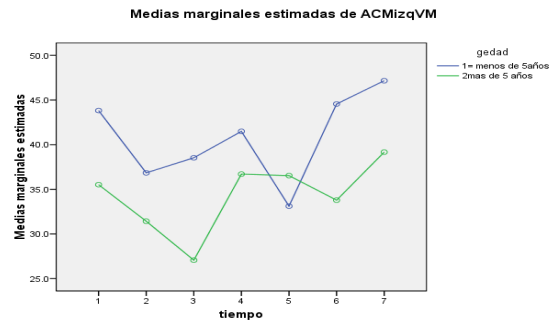
a) en los siete tiempos de este estudio ACM der



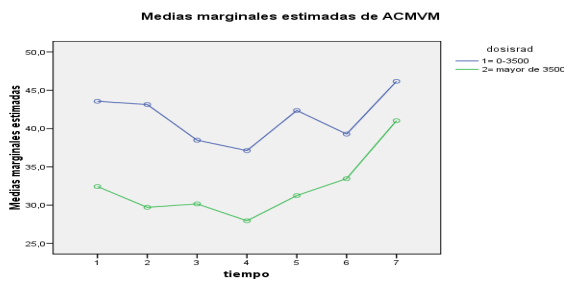
b) ACM izq.



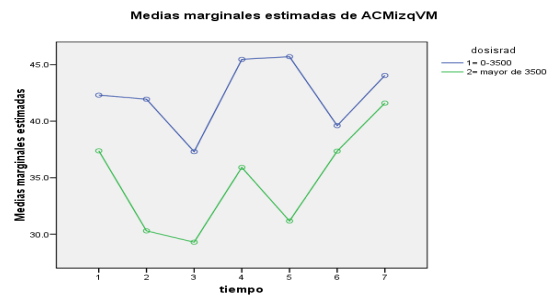
c) en relación con grupos de edad ACM der



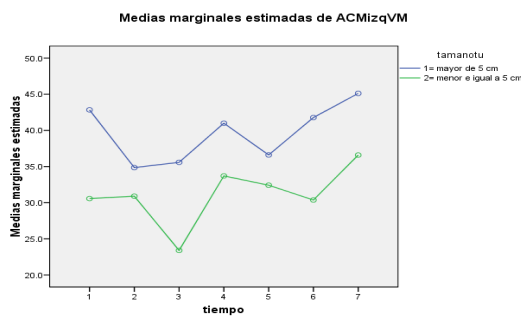
d) ACM izq.



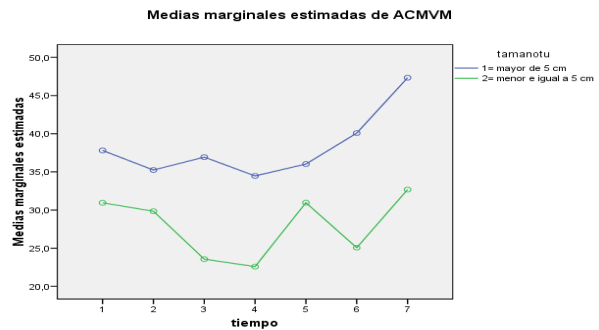
e) en relación con dosis de radioterapia ACM der



f) ACM izq.

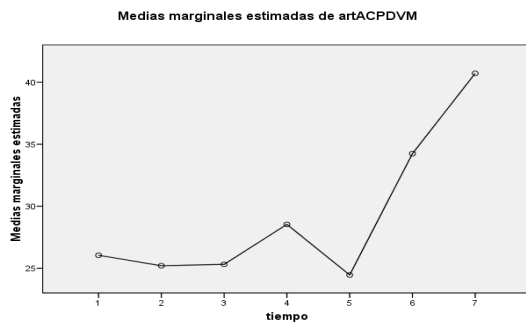


g) en relación con tamaño tumoral ACM der

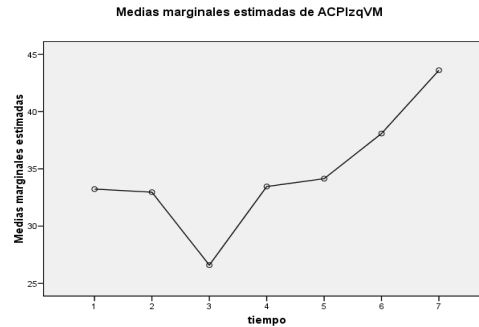


h) ACM izq.

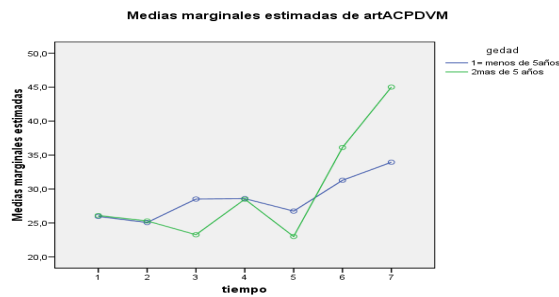
Figura 3.43 Comportamiento de las Velocidades medias en Arteria Cerebral Posterior (ACP VM). Comparaciones



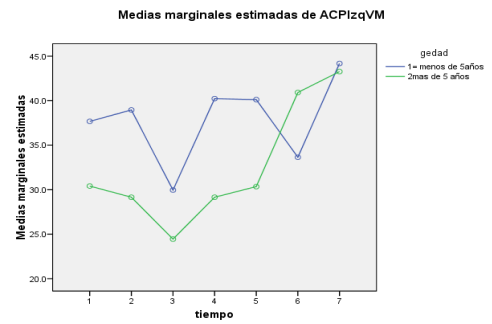
a) en los siete tiempos de este estudio ACP der



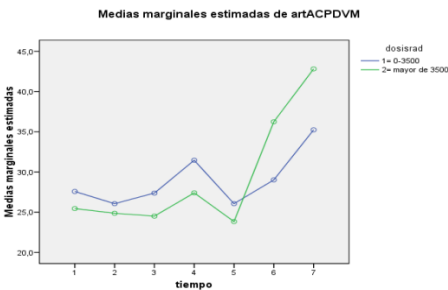
b) ACP izq.



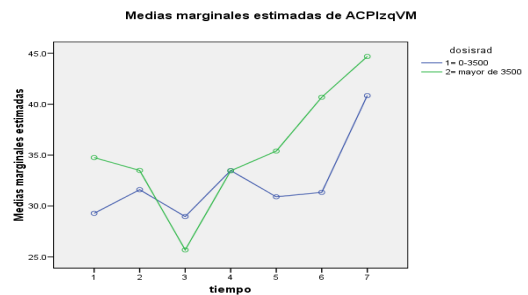
c) en relación con grupos de edad ACP der



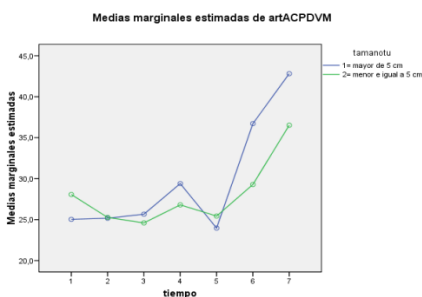
d) ACP izq.



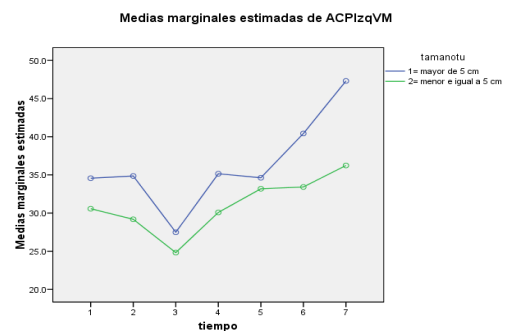
e) en relación con dosis radioterapia der



f) ACP izq.



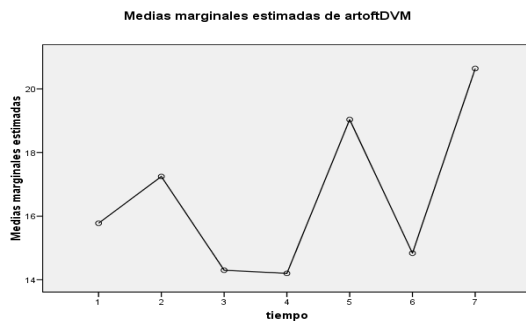
g) en relación con tamaño tumoral der



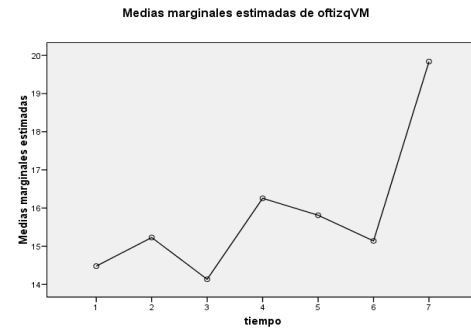
h) ACP izq.

Arterias oftálmicas

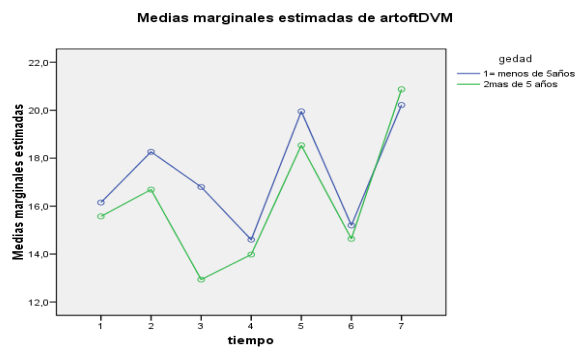
Figura 3.44: Comportamiento de las velocidades medias en Arterias Oftálmicas (AO VM). Comparaciones.



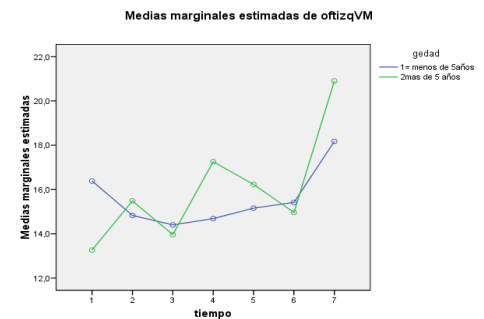
a) En los siete tiempos de este estudio AO der



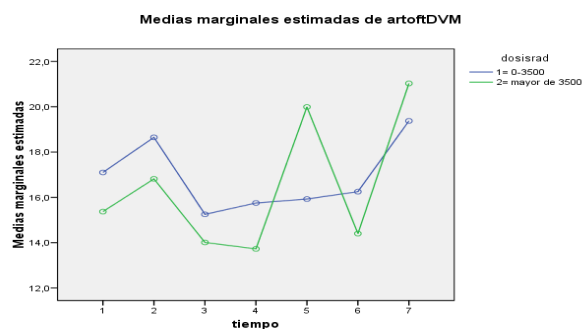
b) AO izq.



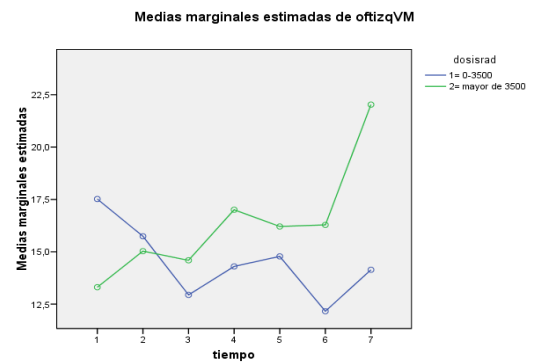
c) En relación con grupos de edad AO der



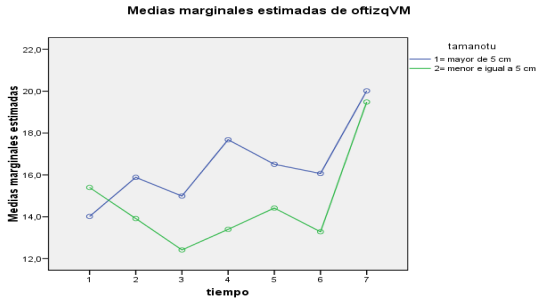
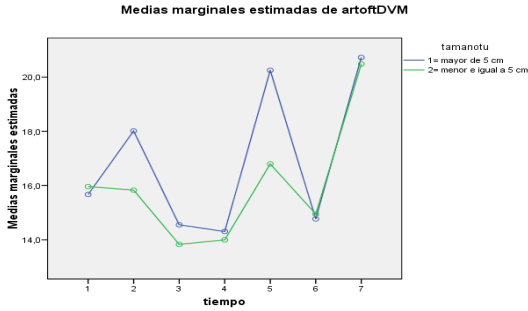
d) AO izq



e) En relación con dosis de radioterapia AO der



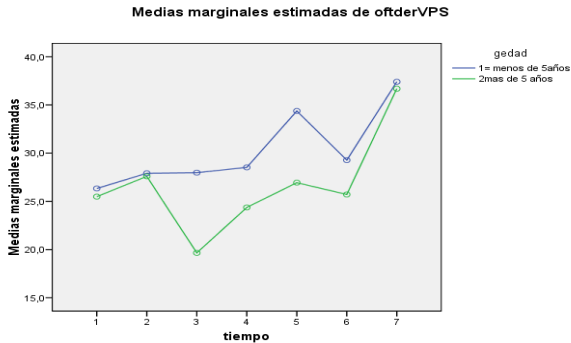
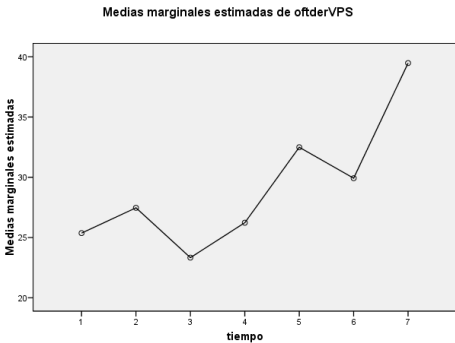
f) AO izq.



g) en relación con tamaño tumoral AO der

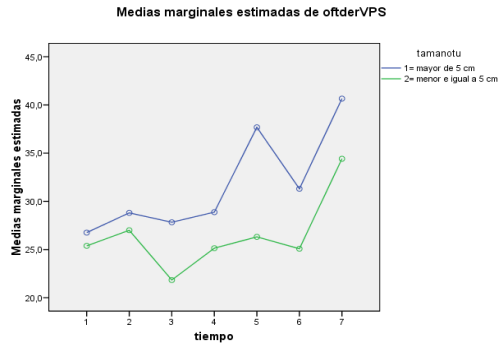
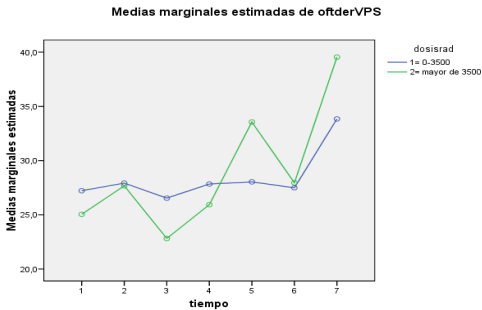
h) AO izq.

Figura 3.45: Comportamiento de las velocidades pico sistólicas en Arteria Oftálmica der e izquierdas (AO VPS). Comparaciones.



a) En los siete tiempos de este estudio VPS AO der

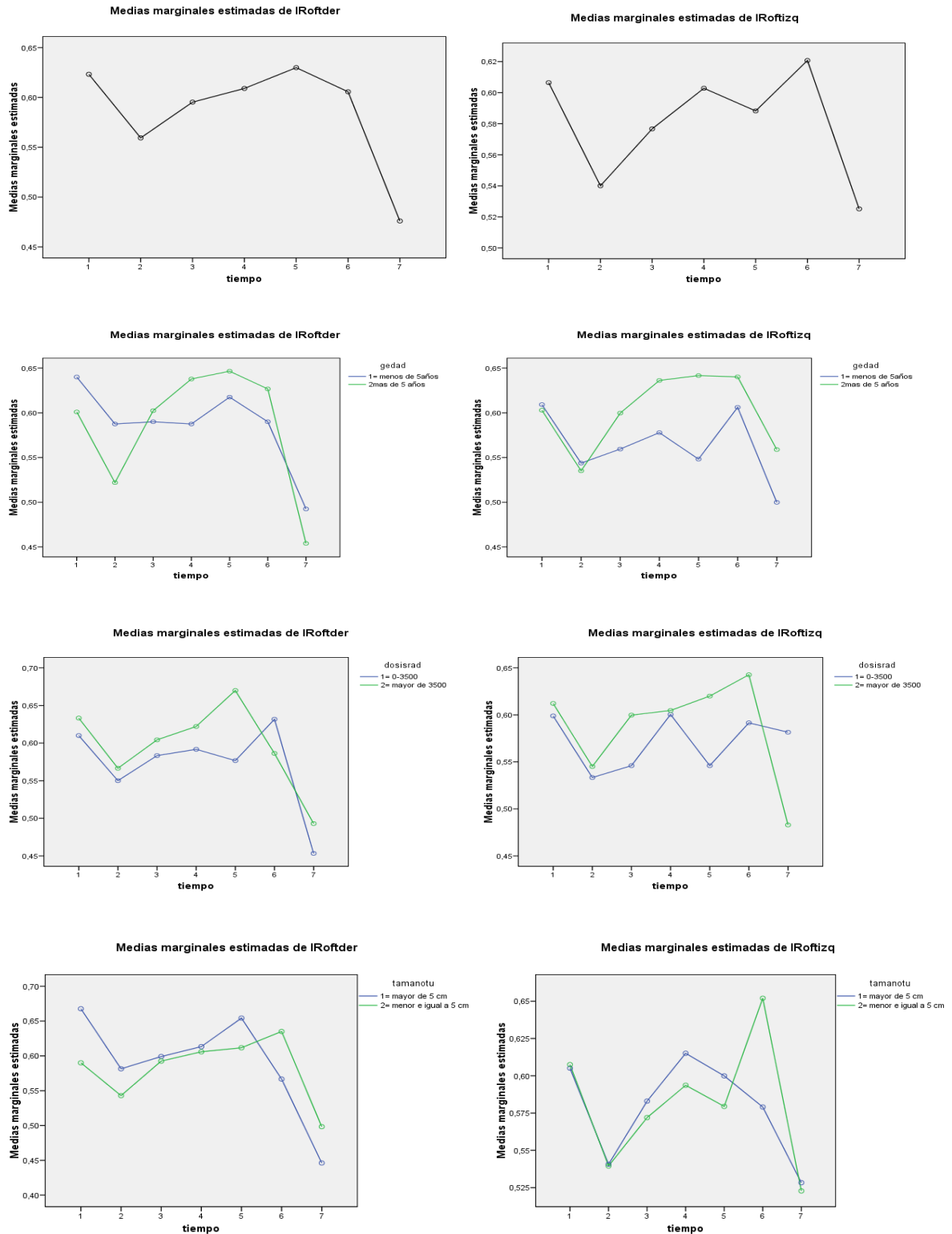
b) En relación con grupos de edad AO der



c) En relación con dosis de radioterapia

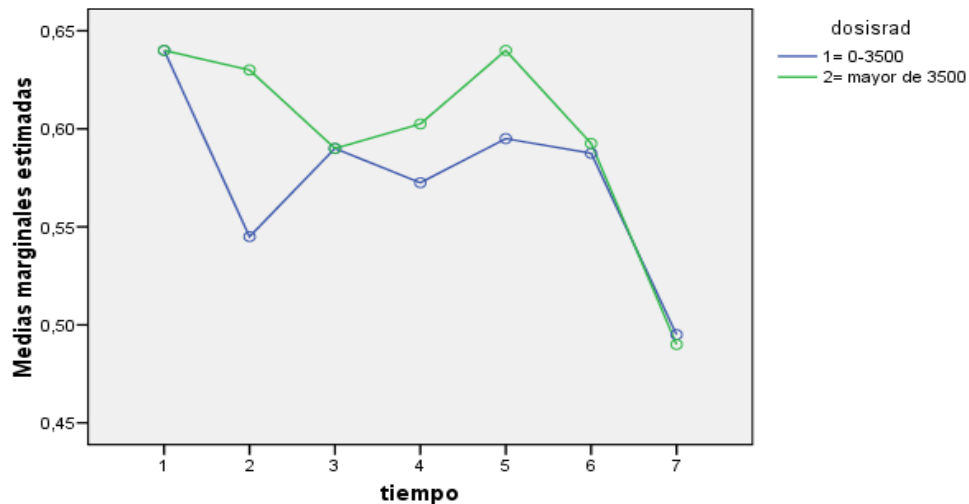
d) En relación con tamaño tumoral

Figura 3.46 Comportamiento del IR en Arteria Oftálmica der e izquierdas.
Comparaciones

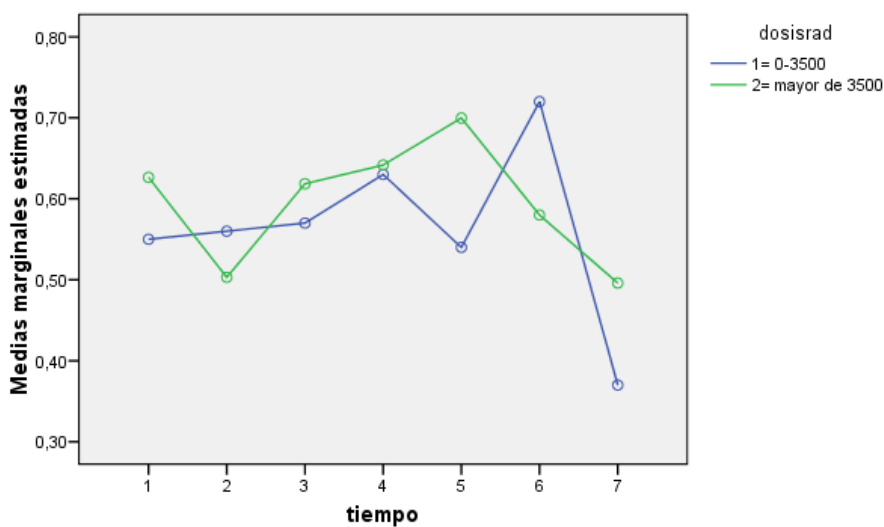


Correlaciones tiempo, dosis radioterapia, grupo edad, tamaño tumoral en las alteraciones de los índices de resistencia y velocidades de arterias extracerebrales

Figura 3.47. Influencia de la edad y dosis total de radioterapia en las modificaciones del IR de arteria oftálmica derecha.

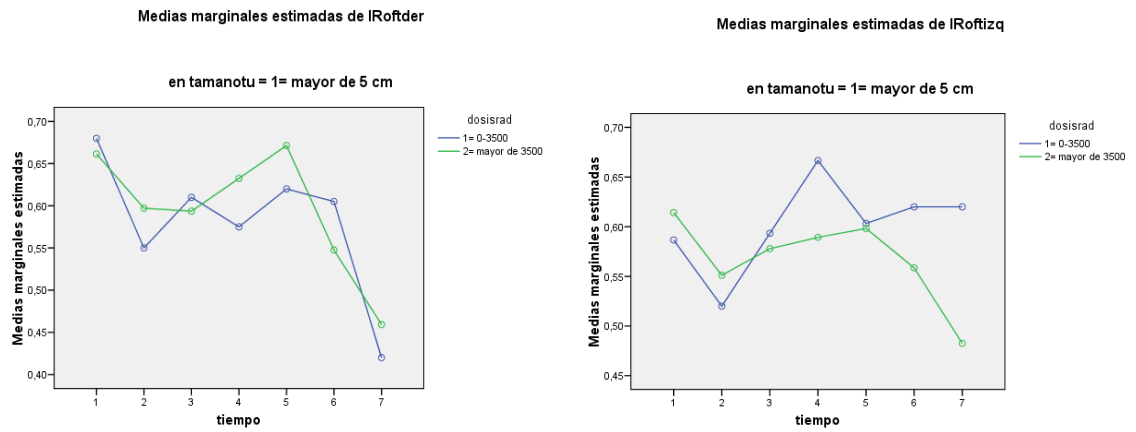


a) En pacientes de edad MENOR de 5 años

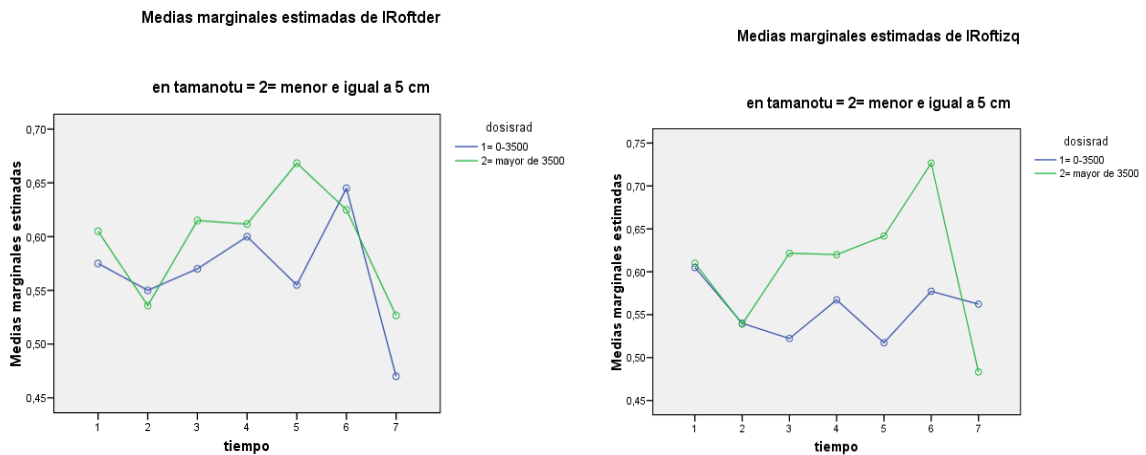


b) en pacientes mayores de 5 años

Figura 3.48 Correlaciones tiempo, dosis RT, tamaño tumoral en las alteraciones de los índices de resistencia y velocidades de arterias oftálmicas derechas e izquierdas



a) En pacientes con tumores de tamaño mayor de 5 cm.



b) En pacientes con tumores de tamaño igual o menor de 5 cm.

Figura 3.49 Correlacion localización tumoral vs. Comportamiento indice de resistencia en arterias oftalmicas

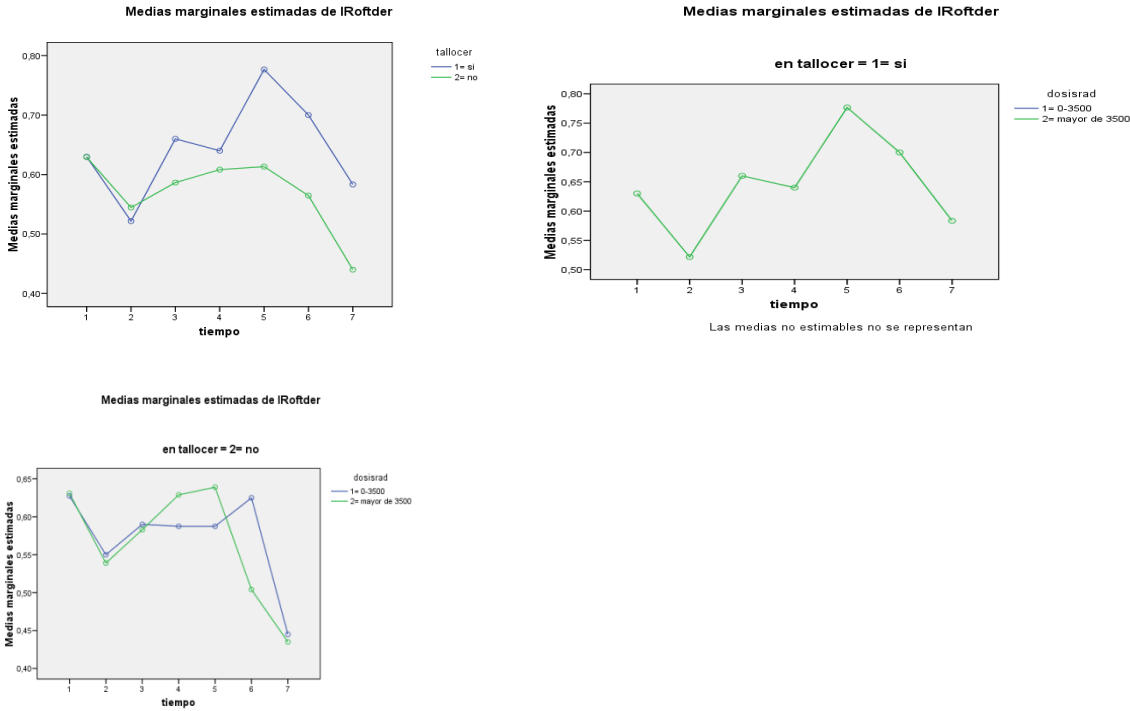


Figura 3.50 Correlación localización tumoral vs comportamiento de velocidades sisólicas y medias e índice de resistencia en arterias carótidas

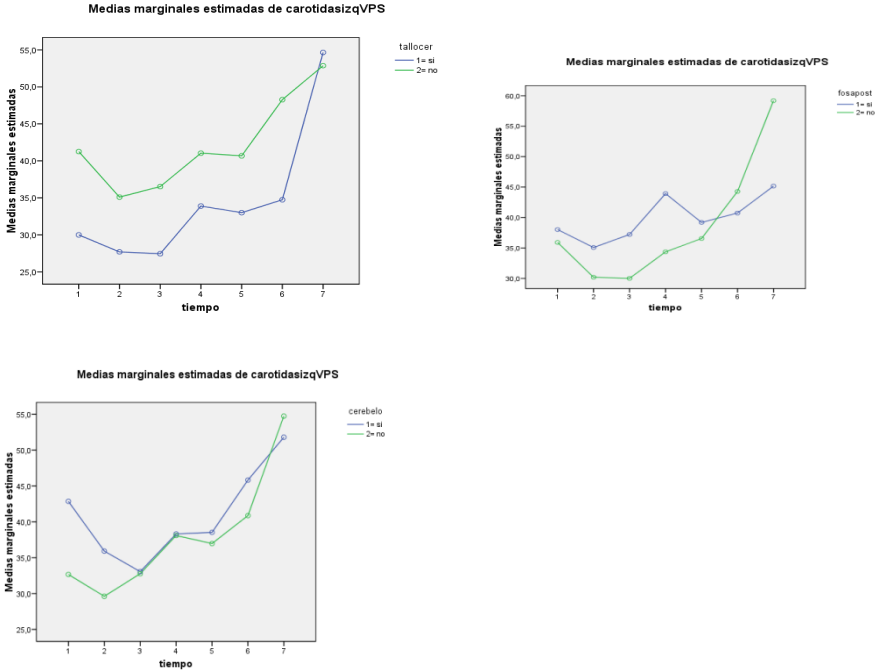


Figura 3.51 Comportamiento de las velocidades medias en la arteria carótida izquierda según localización tumoral.

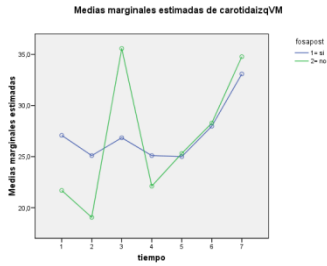
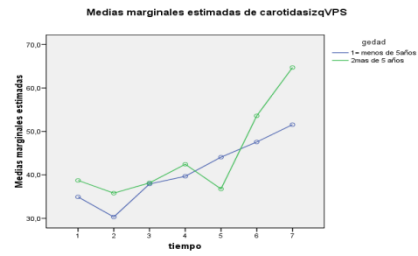
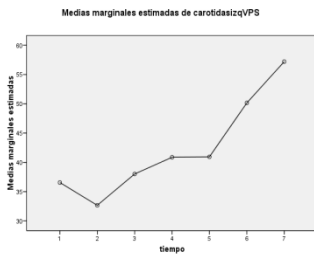
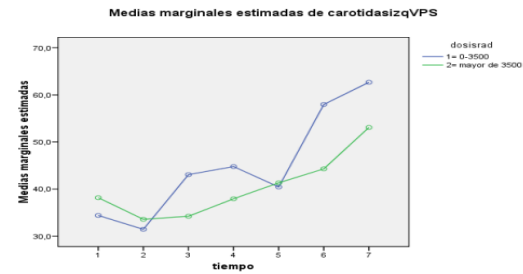


Figura 3.53 Comportamiento de las velocidades pico sistólicas en Arterias Carótidas (AC VPS). Comparaciones.

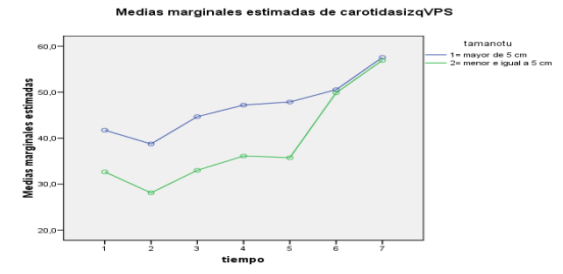


a) en los siete tiempos de este estudio
IZQ

b) en relación con grupos de edad IZQ



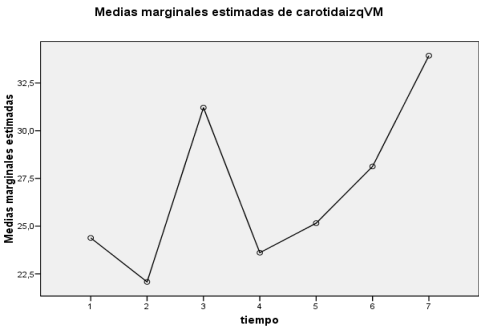
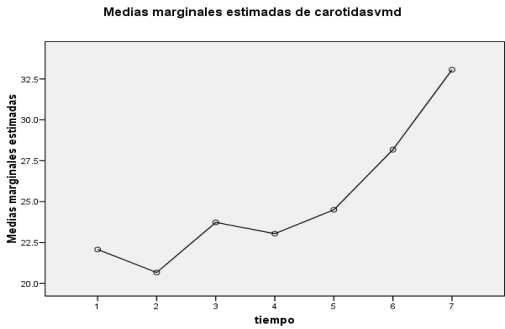
c) en relación con dosis total de radioterapia



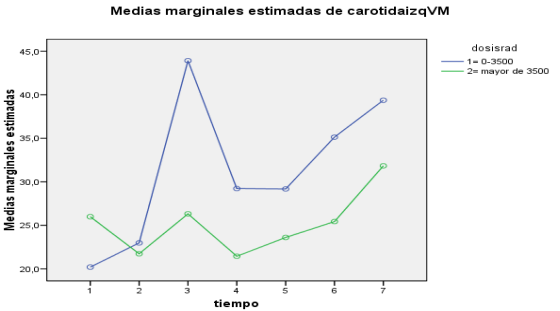
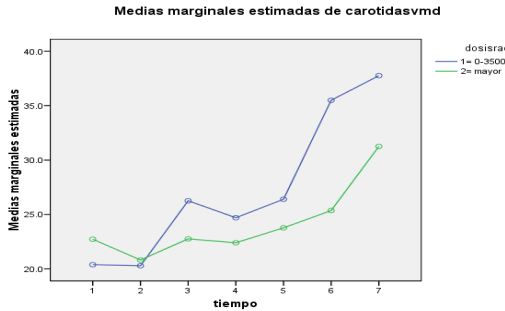
d) en relación con tamaño tumoral

Modelo ANOVA de medidas repetidas

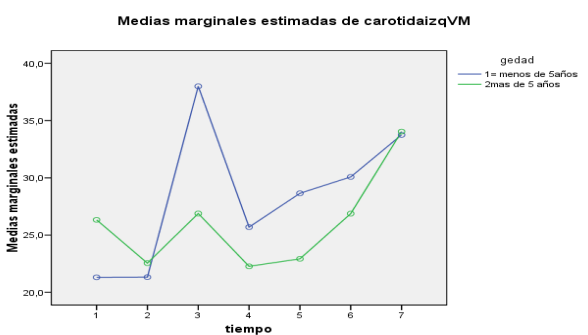
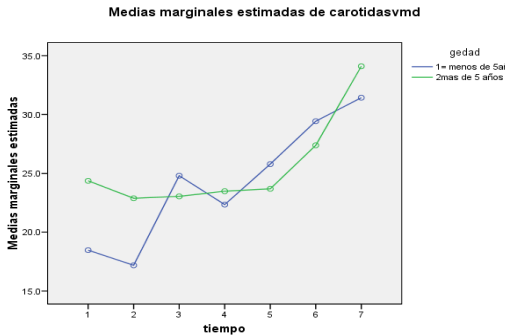
3.54 Comportamiento de las velocidades medias en Arterias Carótidas. Comparaciones



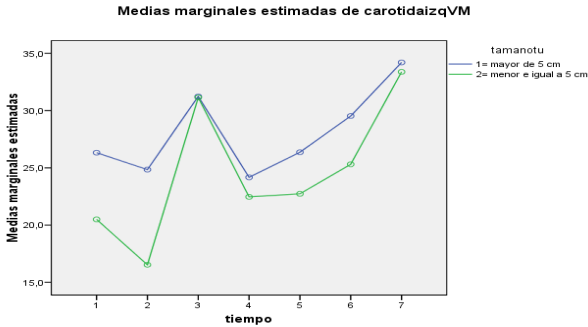
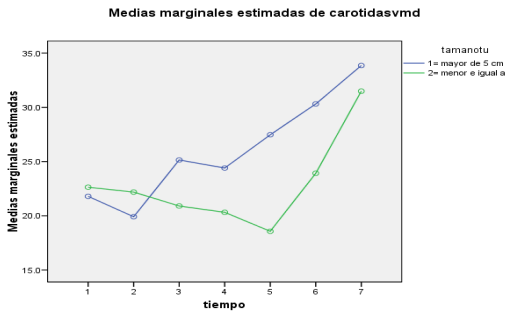
a) En los siete tiempos de este estudio AC der VM b) AC izq. VM



c) En relación con grupos de edad AC der d) AC izq. VM



e) En relación con dosis de radioterapia AC der f) AC izq. VM



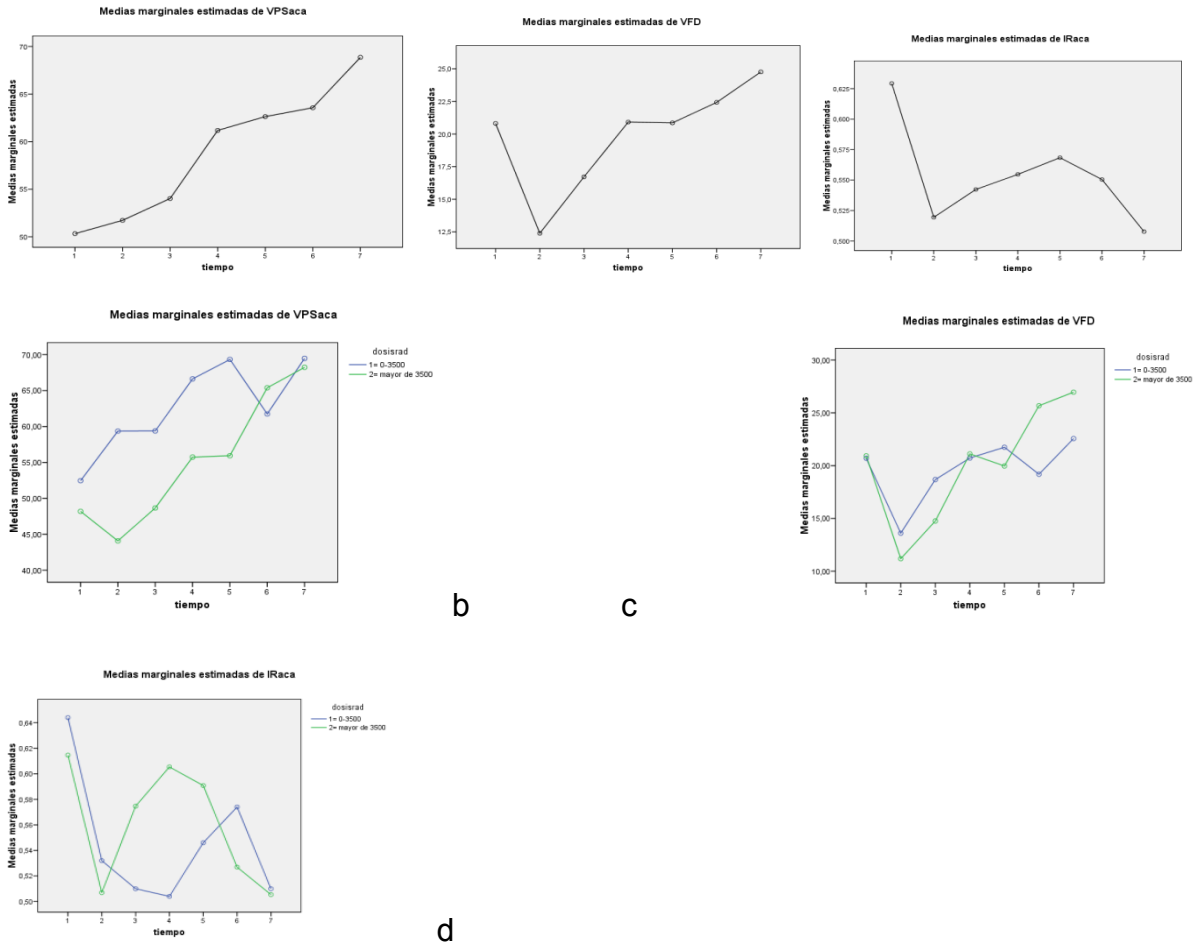
g) En relación con tamaño tumoral AC der VM h) AC izq. VM

Autorregulación cerebral según la modificación de las velocidades sistólicas, diastólicas, medias y el índice de resistencia comportamiento según dosis de RT.

Figura 3.55 comportamiento de las velocidades sistólicas diastólicas medias e ir de la ACA der

Según dosis de radioterapia:

a) Sin relacionarla con RT el comportamiento en general fue: las VPS ascendieron, las diastólicas se modificaron poco, con un ligero ascenso de 21cm/s que estaban al inicio a 25 cm/s 4años después de RT, el IR disminuyó.



b) En esta figura se compara el comportamiento de los parámetros hemodinámicos en la ACA según hayan recibido dosis mayores o menores de 35Gy (3500cGy), se puede observar que las velocidades sistólicas que al inicio estaban en valores

cercanos a 50 cm/s para ambos grupos se mantuvieron ascendiendo gradualmente hasta valores próximos a 70cm/s en ambos grupos. En el grupo que recibió DTT de hasta 3500 cGy (línea azul) las velocidades sistólicas de la ACA se mantuvieron en ascenso aún inmediatamente después de la RT con elevación más marcada a los dos años de irradiados, descenso a los tres años (sexto momento de observación) a valores por debajo del grupo que recibió dosis mayores y luego elevación a los 4 post RT a valores mayores que en el grupo que recibió DTT mayor de 35cGy. En el grupo de los que recibieron dosis mayores de 3500cGy tras el descenso de las velocidades en el segundo momento de observación (3 m postRT) , las velocidades se mantuvieron en ascenso aunque menos que en los pacientes del grupo que recibió dosis menores de 35 cGy, se estabilizaron entre el 4 y el 5 momento de observación y luego continuaron ascendiendo con un pico máximo a los tres años y cierta estabilización entre este momento y la última medición a los 4 años post RT.

Las velocidades diastólicas descendieron en el segundo momento , se recuperaron a valores similares a los del inicio en el cuarto momento de observación para ambos grupos y después tuvieron un comportamiento diferente completamente, los pacientes que recibieron dosis mayores tras un leve descenso entre el cuarto y quinto momento ascendieron a valores mayores que en pacientes que recibieron dosis de RT menores de 35Gy de estos a partir del 4 momento de observación (2 años post RT) las VD ascendieron ligeramente y descienden entre 5 y 6 momento y luego se elevan a valores de aproximadamente 22 cm/ s ligeramente menos que en los que recibieron dosis mayores de RT .

El IR tras el descenso inicial significativo en ambos grupos a valores por debajo de 0.55 se mantuvo más elevado en pacientes que recibieron dosis mayores de 3500 cGy en valores entre 0.58 y 0.60 , estos son valores de normalidad, mientras que en el grupo de DTT de hasta 35cGy el IR se mantuvo muy bajo menos de 0.52 hasta el 4 momento de observación en el que empezó a ascender colocándose entre los 2 y 3 años postRT (quinto y sexto tiempo de observación) en valores de 0.54 a 0.58 para descender en el último momento de observación a valores próximos a 0.52 pero

por encima del grupo q recibió DTT mayores de 35 Gy, que se mantuvo en descenso desde el tiempo 5 de observación y hasta el último tiempo evaluado (4 años o más) en el que descendió en estos casos cerca de 0.50.

En resumen: en la ACA ascienden las velocidades sistólicas para ambos grupos a valores mas altos q al inicio(,recordar que al inicio algunos de estos pacientes ya estaban operados) , ascienden también las velocidades diastólicas ligeramente para el grupo que recibió dosis mayores de RT y casi sin variación para el grupo que recibió dosis de menos de 3500 cGy, cae más el IR en los que recibieron menos dosis de RT o cuesta más la recuperación del IR en este grupo.

Otros Resultados de la Investigación. Eventos de interés.

En el presente estudio encontramos modificaciones de los parámetros de velocidades de flujo en las distintas arterias cerebrales y vasos del cuello en distintos momentos de la radioterapia, y además se pudieron observar alteraciones parenquimatosas cerebrales por ecografía Doppler que se correlacionaron con los hallazgos en otras técnicas de imagen. A continuación se relacionan algunos de estos datos. **Tabla**

IV RADIONECROSIS Y RECIDIVA TUMORAL

Radionecrosis: en nuestra serie se desarrolló radionecrosis **de algún tipo** en el 61% de los casos (13 pacientes) de ellos el 84,6% (11pacientes) habían recibido dosis mayores de 3500 frente al 40% que habían recibido dosis menores de 3500 (2 pacientes)

En la mayoría de los pacientes hubo una caída del IR a menos de 0.50 en la ecografía Doppler antes de que se diagnosticara la RN por otros estudios de imágenes.

se vio en tres pacientes, por otros métodos de imagen se interpretó como lesión tumoral, en ecografía no se identificaron vasos de neoformación, además el seguimiento secuencial de estos pacientes previo a la sospecha por TAC de lesión orientaba a la caída de la vascularización cerebral en las áreas del portal de

irradiación y también a otros niveles , otros estudios de imágenes (incluyendo RM) fueron dudosos o sugirieron recidiva tumoral (figura.) por ecografía se pudo afirmar que no existían vasos de neoformación a la exploración con Doppler y el aspecto de la lesión hipocogénica difusa no vascularizada orientaba a la sospecha de radionecrosis, en estos casos se sugirió realizar SPECT cerebral y en uno de los pacientes logró realizar ERM (figura espectroscopia) comprobándose el resultado sugerido en ecografía, en este caso se realizó nueva RM en otro centro especializado y se comprobó radionecrosis por imagen y por la evolución clínica posterior.

Recidiva tumoral

Se detectó la presencia de vasos de neoformación tumorales dentro del lecho quirúrgico antes que con otro método de diagnóstico por imágenes sugiriendo restos tumorales o progresión tumoral (en 1 paciente) o recidiva tumoral en 2 pacientes (Figs. 5, 6, 7 Daniela).

Por RM o TAC se consideró recidiva tumoral (aparición de un nuevo foco en una localización distinta a la inicialmente tratada) o progresión local del tumor (persistencia dentro o en contacto directo con la zona previamente tratada) cuando en los estudios de seguimiento se observaba realce vascular tras la inyección del contraste que se explica por la persistencia de tumor viable, en el área lesional tratada que puede no ser detectada inicialmente pero que se pone de manifiesto a lo largo del seguimiento,

Alteraciones vasculares cerebrales silentes.

En otros pacientes se identificaron signos ecográficos de edema cerebral tanto por las alteraciones en modo B como por los parámetros hemodinámicos al Doppler, progresión de la hidrocefalia por disfunción de catéteres o hidrocefalia estabilizada.

- alteraciones vasculares extracraneales. En 6 casos
- alteraciones vasculares intracerebrales: asintomáticas en -10- casos
- En dos casos se detectaron alteraciones que sugirieron isquemia,

- En tres pacientes se detectaron alteraciones vasculares antes de comenzar la RT.
- Infartos silentes: En nuestra serie encontramos 4 pacientes con infartos silentes que se sospecharon por ecografía Doppler por aumento de la velocidad de flujo en arterias
- Vasculitis, oclusión, estenosis

Calcificaciones o ecogenicidades focales parenquimatosas

Se vio en 7 pacientes puede tratarse de lesiones desmielinizantes o de causa vascular

En 3 casos no se encontraron alteraciones específicas o inequívocas de vasculopatía intracerebral o extracraneal (TSA) pero la ausencia de alteraciones cerebrales en modo B en morfología y parámetros hemodinámicos vasculares intracerebrales y de vasos del cuello también aportó información para el seguimiento.

A partir de las alteraciones vasculares encontradas en la ecografía Doppler se realizaron test psicométricos y cognitivos individualizados para la edad, lo cual ayudó a detectar alteraciones en las esferas cognitivo afectiva que no se habían explorado y se sugirió la realización de SPECT perfusión para corroborar alteraciones del flujo regional que pudieran explicar desde el punto de vista funcional afectación en territorios vasculares irrigados por estas arterias y su relación con áreas cerebrales relacionadas con el trastorno funcional encontrado a partir de lo cual se orientó manejo específico de estos casos por cuidadores y maestros.

Vasculopatía mineralizante

Se produce por depósito de material basófilo en paredes vasculares: se observa como áreas lineales y ecogénicas en tálamos y ganglios basales que siguen la distribución de las arterias lentículo estriadas

Atrofia cerebral y cerebelosa

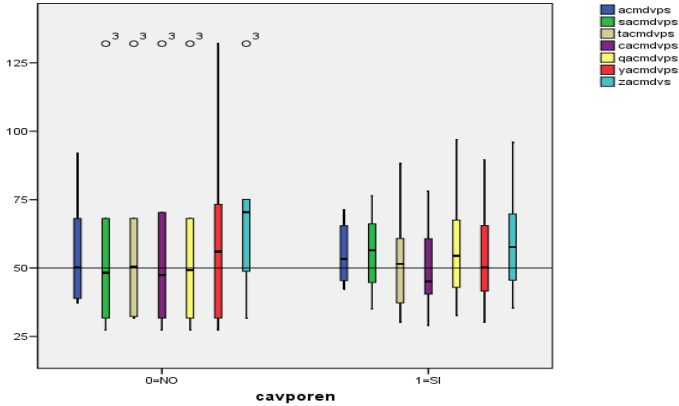
Cavidades porencefálicas.

Para ver que variables influyeron en la tasa de ocurrencia de este evento se realizaron correlaciones entre dosis de RT, edad, localización tumoral, separando los pacientes en dos grupos los que tuvieron cavidades porencefálicas y los que no.

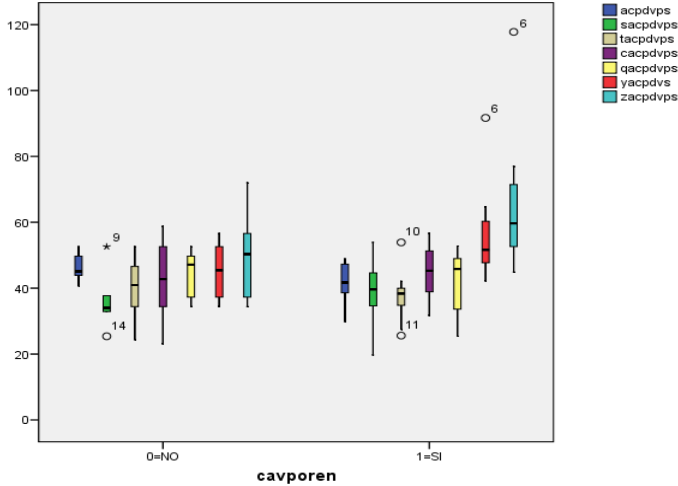
Se realizaron correlaciones también entre los parámetros hemodinámicos (VPS, VFD, IR) en las grandes arterias ACA, ACM, ACP en los 7 tiempos y los grupos de pacientes con o sin cavidades porencefálicas (**Figura 3.56**), para explorar las variables de la hemodinámica vascular cerebral que pudieran estar relacionadas con este evento. La ocurrencia de cavidad porencefálica fue significativa para la edad mayor de 5 años ($p=0.004$) y la localización en fosa posterior y/o cerebelo ($p=0.004$). Del total de pacientes, 12 desarrollaron cavidades porencefálicas, el 83,3% de ellos (10 pacientes) habían recibido dosis de RT mayores de 35 Gy y el 16,7% (2 pacientes) dosis menores o iguales a 35 Gy, el 75,0% (9 pacientes) tuvieron la lesión tumoral inicial en fosa posterior y/o cerebelo ($p=0.004$), el 16,7 % en corteza y el 8,3 % tenían el tumor primario en tallo cerebral. La cavidad en todos los casos apareció dentro del área de localización tumoral o dentro del portal de irradiación. El 83,3% de los casos que tuvieron cavidad porencefálica eran mayores de 5 años (10 pacientes) y solo 2 eran menores de 5 años.

En cuanto al tiempo de aparición de las cavidades porencefálicas: En la mayoría de los casos la cavidad porencefálica apareció entre un año y seis meses y 2 años post RT (T4 y T5) (66,6% 8 pacientes) y a 3 años post RT (T7) en 3 pacientes.

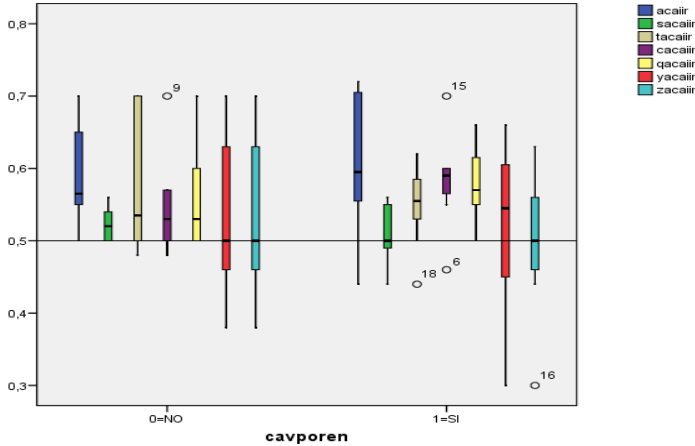
Figura 3.56 Correlaciones de los parámetros hemodinámicos de velocidades e IR de las arterias cerebrales y extracerebrales en relación con la aparición de cavidades porencefálicas.



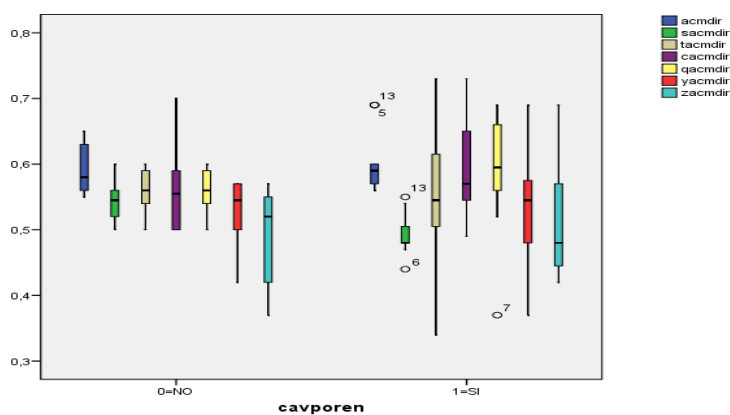
a) Comportamiento de las VPS en la arteria ACM en los 7 tiempos de evaluación del estudio en relación con los pacientes que desarrollaron encefalomalacia quística (cavidades cerebrales) y en los que no ocurrió .



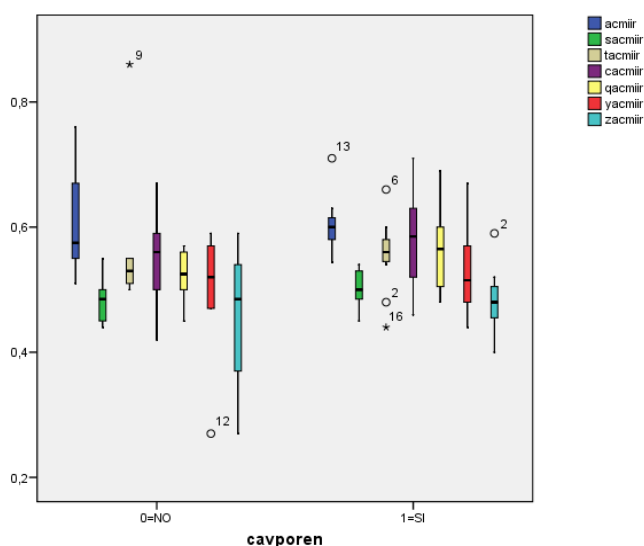
b) Comportamiento de VPS en la ACP



c) Comportamiento del IR en ACA izquierda.



d)



e)

figuras 3.56 d y e) Comportamiento del IR en ACM der e izquierda en relación con en evento formación de cavidad porencefálica, en los siete tiempos de evaluación de los pacientes.

Enfermedad Cerebrovascular ECV resultados

Se pudo detectar la presencia de alteraciones en arterias carótidas internas extracraneales (ACE) en 12 de los pacientes estudiados (66,6%), predominando las alteraciones en la arteria C izquierda las irregularidades y tortuosidades vasculares, la disminución de la luz vascular fue leve en la mayoría de los casos (30-50% de la luz arterial) y moderada (50-70% de la luz arterial) en relación con los valores iniciales y grave (mayor del 70% de la luz arterial) en un solo caso (1%). Predominando la localización en orden de frecuencia en arterias carótidas extracraneales, arterias cerebelosas y arterias cerebrales o ambas, encontramos en

el 77% de los pacientes (14pacientes) complejo intima media engrosado mayor de 0,8mm. (Figura caso 13). Lo cual fue un hallazgo precoz, y tambien pudimos determinar con la realización de ecografia Doppler en que pacientes antes de iniciar la RT ya existian alteraciones vasculares. El hallazgo de vasos dilatados progresivamente que tenían calibre normal al inicio del estudio fue un hallazgo importante de este estudio , la mayoría localizados en estructuras vasculares del tejido cerebral del portal de irradiacion, predominando la dilatación en las arterias de circulacion posterior del sector posterior y en pacientes q recibieron dosis de RT mayores que 35 Gy (gráficos

Modificaciones vasculares cerebrales y extracerebrales

Calibres vasculares de Arterias del cuello y oftálmicas

Carótida der: Al inicio: Calibres normales.

Al final: 8 pacientes (44,4%) calibres estrechados.

1 paciente (5,6%) calibres dilatados.

Carótida izq: Al inicio: Calibres normales.

Al final: 11 pacientes (61,1%) calibres estrechados.

1 paciente (5,6%) calibres dilatados.

CIM:

14 pacientes (77,8%) CIM engrosados.

4 pacientes (22,2%) CIM normales.

Cerebelo:

AB: Al inicio: Calibres normales.

Al final: 3 pacientes (16,7%) calibres estrechados.

2 pacientes (11,5%) calibres dilatados.

AV Int der: Al inicio: Calibres normales.

Al Final: 3 pacientes (16,7%) calibres estrechados.

AV Int izq: Calibre normal tanto al principio como al final.

PICA der: Al inicio: Calibres normales.

Al final: 3 pacientes (16,7%) calibres estrechados.

PICA izq: Al inicio: Calibres normales.

Al final: 5 pacientes (27,8%) calibres estrechados.

2 pacientes (11,1%) calibres dilatados.

AICA der: Al principio: Calibres normales.

Al final: 6 pacientes (33,3%) calibres estrechados.

1 paciente (5,6%) calibres dilatados.

AICA izq: Al principio: Calibres normales.

Al final: 5 pacientes (27,8%) calibres estrechados.

3 pacientes (16,7%) calibres dilatados.

Calibres vasculares en Arterias cerebrales

ACA DER: Calibres normales.

6 pacientes que representan el 33,3% presentaron estrechamiento del calibre.

ACA IZQ: Calibres normales al inicio.

5 pacientes que representan el 27,8% presentaron estrechamiento del calibre.

1 paciente que representa el 5,6% presentó dilatación del calibre.

ACM DER: Calibres normales al principio.

1 paciente que representa el 5,6% presentó estrechamiento del calibre.

ACM IZQ: Calibre normal.

4 pacientes que representan el 22,2% presentaron estrechamiento del calibre.

1 paciente que representa el 5,6% presentó dilatación del calibre.

ACP DER:

Inicio: 1 paciente que representa el 5,6% presentó estrechamiento del calibre.

Último tiempo:

- 3 pacientes que representan el 16,7% presentaron estrechamiento del calibre.

- 4 pacientes que representan el 22,2% presentaron dilatación del calibre.

ACP IZQ:

Inicio: 3 pacientes que representan el 16,7% presentaron calibre estrechado.

Último tiempo:

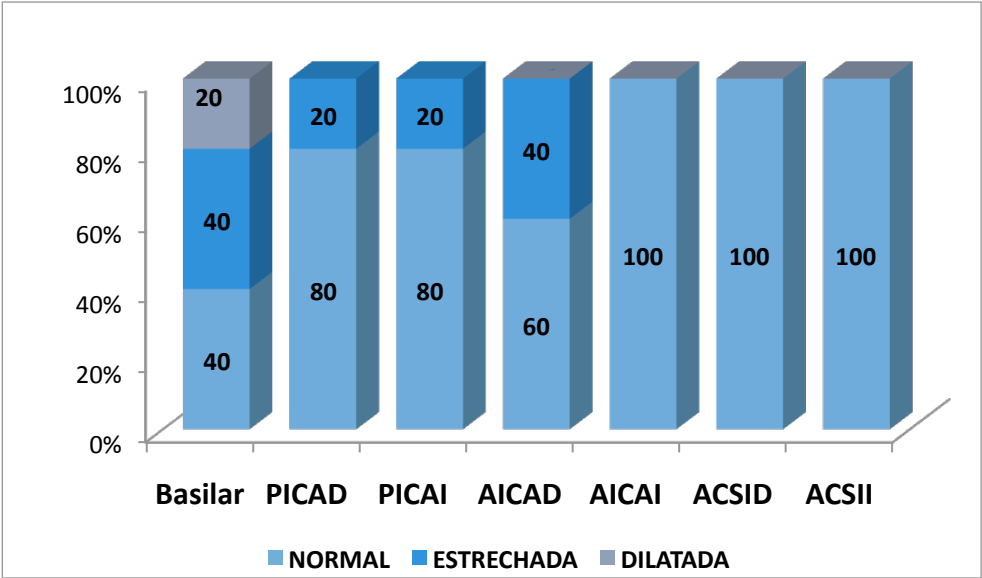
- 5 pacientes que representan el 27,8% presentaron calibre estrechado.

- 2 pacientes que representan 11,1% presentaron calibre dilatado.

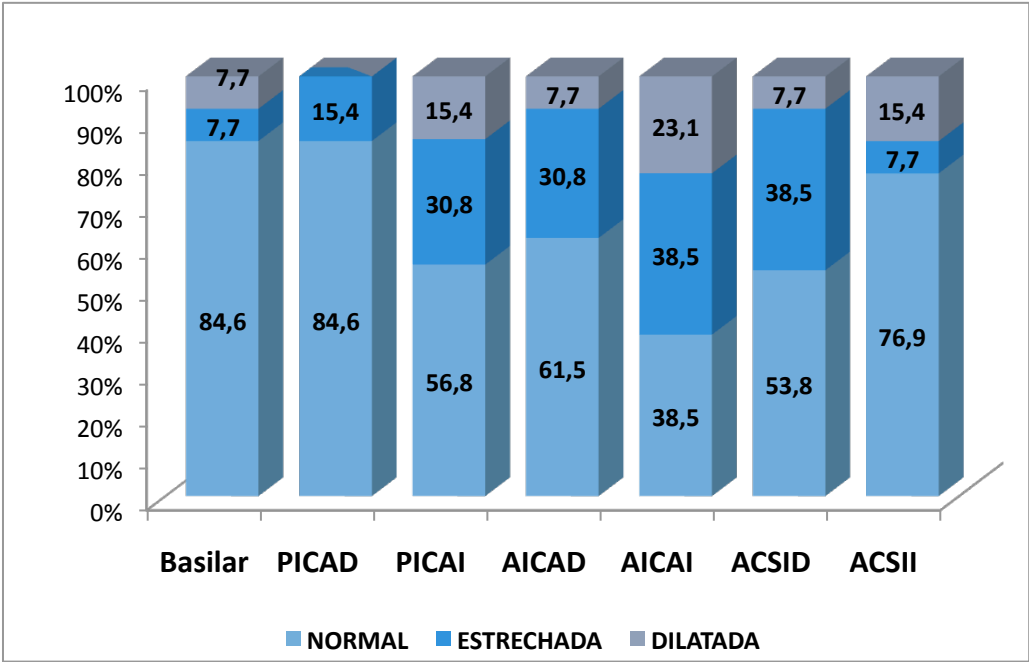
Calibres vasculares en Arterias cerebelosas

Figura 3.57 y 3.58: Calibres en Arteria basilar y arterias cerebelosas de pacientes 4 años después de irradiados en relación con dosis de radioterapia.

3.57 Dosis de irradiación menores de 3500 cGy



3.58 Dosis de irradiación mayores de 3500cGy



Diferenciales de los parámetros hemodinámicos obtenidos 4 años postRT y antes de la RT

A continuación se representa en figuras el comportamiento de las arterias cerebrales de hemisferios derecho e izquierdos para velocidades e índices de resistencia, se establecieron valores diferenciales entre los valores obtenidos en la última observación realizada en estos pacientes 4 años después de la radioterapia y los resultados obtenidos en la primera observación antes de iniciarse la radioterapia (Δ Valor = Valor final - Valor inicial). Para establecer la significación estadística de los resultados se aplicó prueba de correlación de Spearman y tau b de Kendall como se muestra en la tabla 3.26

Correlaciones derecha-izquierda.

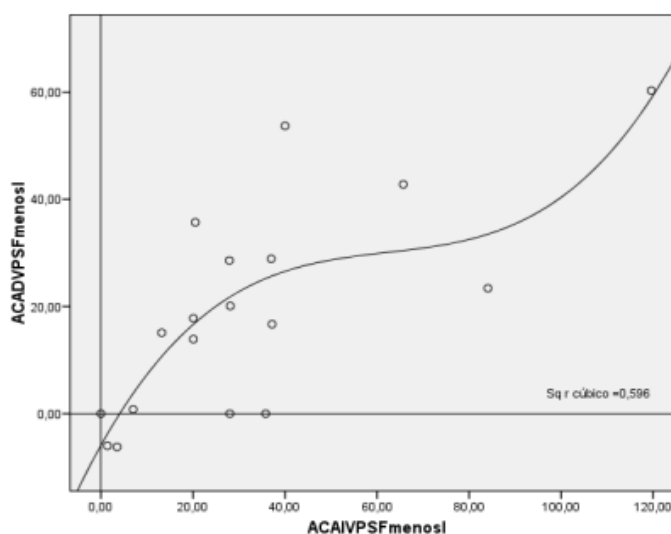
Tabla 3.26. Correlación entre diferenciales de velocidad e índice de resistencia de arterias derechas e izquierdas en cuanto a valores iniciales antes de irradiarse y cuatro años después de irradiados. Se señala en negrita cuando $p < .01$ y subrayado cuando $p < .05$.

Grupos comparados n=18	Prueba estadística		
	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman	
ACAD Δ VPS vs. ACAI Δ VPS	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	.563 .001	.733 .001
ACAD Δ IR vs ACAI Δ IR	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	.473 .007	.641 .004
ACMD Δ VPS vs ACM I Δ VPS	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	.542 .002	.676 .002
ACPD Δ VPS vs Δ ACPI	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	.190 .272	.300 .226
ACPD Δ IR vs ACPI Δ IR	Coefficiente de correlación Sig. (bilateral)	.538 .002	.699 .001
ACAI Δ VPS vs Δ IR	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	-.080 .648	-.073 .772
ACMD Δ VPS vs Δ IR	Coefficiente de Correlación Sig. (bilateral)	-.151 .383	-.201 .423
ACMI Δ VPS vs Δ IR	Coefficiente de Correlación	-.039	-0.85

	Sig. (bilateral)	.820	.738
ACPD Δ VPS vs Δ IR	Coefficiente de correlación	-.229	-.282
	Sig. (bilateral)	.185	.257
ACPI Δ VPS vs Δ IR	Coefficiente de correlación	-.341	-.454
	Sig. (bilateral)	<u>.049</u>	.058

Diferenciales de los Valores obtenidos antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados para velocidades índices de resistencia e índices de pulsatilidad. (Δ Valor =Valor final - Valor inicial).

Figura 3.59.1 : Relación de diferenciales de las VPS de Arteria Cerebral Anterior derecha e izquierda.



Δ VPS=VPS final - VPS inicial

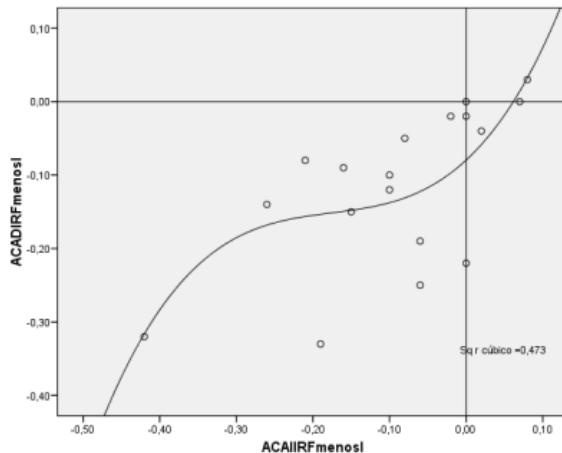
Δ VPS ACAD vs Δ VPS ACAI

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	.563(**)	.733
Sig. (bilateral)	.001	.001

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En la figura 1 se relaciona el diferencial de las velocidades sistólicas (Δ VPS=VPS final - VPS inicial) de la ACA der e izquierda. Se aplicó prueba de correlación de Spearman, la correlación fue significativa $p=0.001$. El comportamiento general en ambos lados fue similar: las velocidades pico sistólicas ascendieron. El incremento en la mayoría de los casos fue de 40cm/s, los incrementos de velocidad más importantes ocurrieron en la ACA izquierda, en la ACA derecha 3 casos recuperaron la misma VPS inicial (antes de la radioterapia) y en dos casos, las velocidades descendieron discretamente a valores más bajos que los que tenían antes de irradiarse.

Figura 3.59.2: Relación de diferenciales de índices de resistencia en Arteria Cerebral Anterior derecha e izquierda antes de la radioterapia y cuatro años después de irradiados los pacientes.

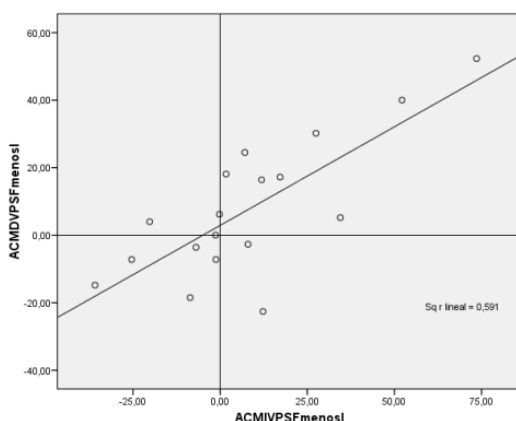


Coef.e de Correlación ,473(**) .641
 Sig. (bilateral) .007 .004
 ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Kendall Spearman
 $\Delta IR = IR \text{ final} - IR \text{ inicial}$
ACAD ΔIR vs ACAI ΔIR

En la Figura 2 se compara el diferencial de los valores de índice de resistencia ($\Delta IR = IR \text{ final} - IR \text{ inicial}$) En ambos lados disminuyó el índice de resistencia, la comparación fue significativa para una $p=0,007$, en tres casos aumento el IR en ACA izquierda, en uno de ellos también aumento el IR en el lado der y en otro se mantuvo igual, hubo un caso en el que aumentó el IR de la ACA der e izquierda, IR final mayor que el IR inicial, y en un caso no hubo diferencias entre el IR del inicio y el último tiempo observado (4 años después de la Radioterapia).

Figura 3.59.3: Relación de diferenciales de Velocidades Sistólicas en Arteria Cerebral Media derecha e izquierda: VPS final (cuatro años después de irradiados) menos VPS inicial (antes de la radioterapia).



$\Delta VPS \text{ ACM} = VPS \text{ final} - VPS \text{ inicial}$

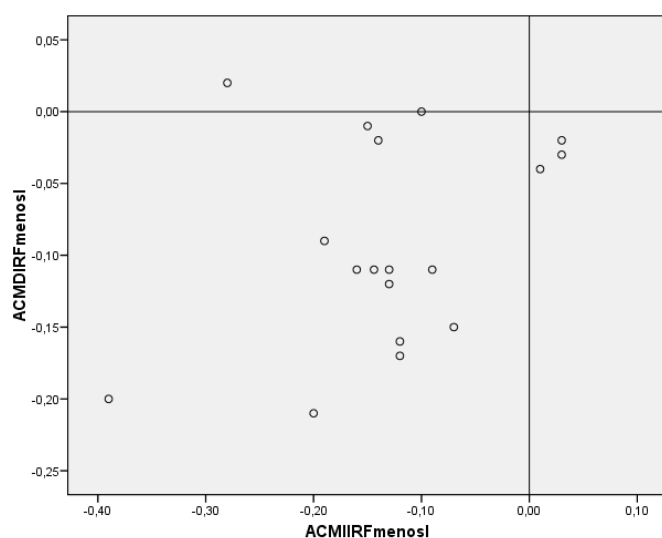
ACMD ΔVPS vs ACMI ΔVPS

Tau_b de Kendall Rho de Spearman
 Coeficiente de Correlación ,542(**) .676
 Sig. (bilateral) .002 .002
 ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

En esta figura se correlacionan los diferenciales de las velocidades pico sistólicas (ΔVPS) en arterias cerebrales medias derecha e izquierda, para la mayoría de los casos ascendieron las velocidades pico sistólicas derechas e

izquierdas con respecto al valor inicial, la correlación fue significativa para una $p=0.002$. En 5 niños las velocidades sistólicas en ACM tanto de un lado como del otro disminuyeron. En dos niños la VPS de ACM der disminuyó y subió la izquierda discretamente. En dos niños subió VPS der, en uno de ellos la velocidad sistólica de ACM contralateral bajo y en el otro se mantuvo en el mismo valor del inicio.

Figura 3.59.4: Correlación de diferenciales de índices de resistencia (Δ IR) en Arteria Cerebral Media derecha e izquierda: IR final (cuatro años después de irradiados) menos IR inicial (antes de la radioterapia).



Δ IR ACM=IR final – IR inicial

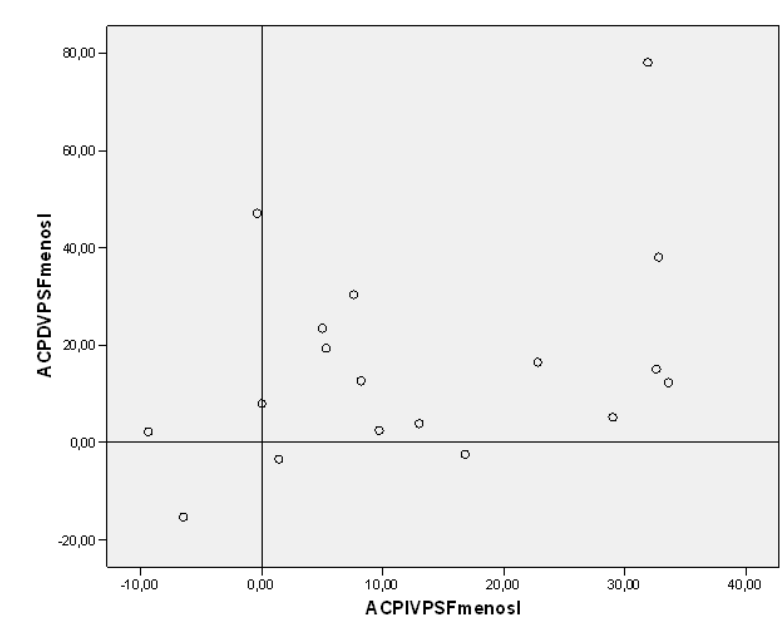
Δ IR ACMD vs Δ IR ACMI

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	,106	,162
Sig. (bilateral)	,544	,520

En la mayoría de los casos el IR disminuyó tanto para ACM derecha como izquierda, más en esta última, aunque la correlación de diferenciales del IR en ACM no fue significativa estadísticamente con respecto a la forma en que cambió para un lado y otro. En tres pacientes el IR de ACM izquierda subió descendió el IR de su homóloga contralateral, en un caso aumentó el IR de la arteria der y bajó en la izquierda (IR disminuyó en 0.30-0.20). Los valores de IR iniciales estaban en 0.55-0.69 para la ACM derecha y 0.52- 0.76 para ACM izquierda.

Figura 3.59.5: Correlación de velocidades sistólicas en Arteria Cerebral Posterior derecha e izquierda con respecto a diferenciales de Velocidades Sistólicas (Δ VPS

ACP): VPS final (cuatro años después de irradiados) menos VPS inicial (antes de la radioterapia).



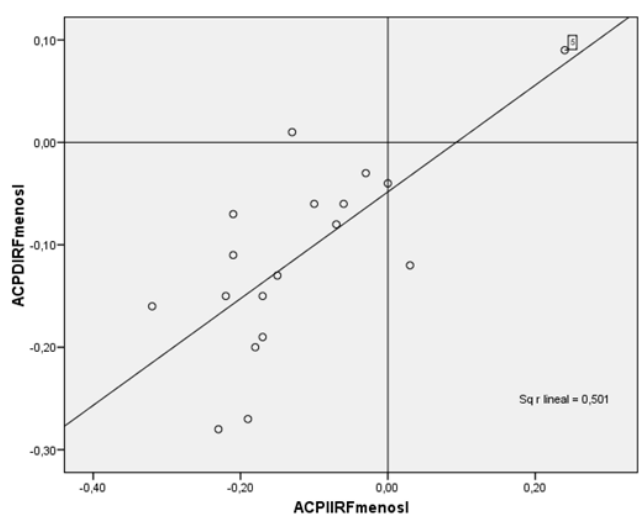
Δ VPS ACP=VPS final – VPS inicial ACP

ACPD Δ VPS vs ACPI Δ VPS

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	.190	.300
Sig. (bilateral)	.272	.226

El cambio en las velocidades pico sistólicas de la ACP de un lado y otro no tiene una correlación significativa, existieron casos que incrementaron mucho las velocidades en el lado derecho, mucho mayores que en la izquierda (incremento en 40-80 cm/s) a pesar de que en la mayoría de los casos la velocidad pico sistólica tanto en ACP derecha como izquierda aumentaron en 10-20cm /seg. En un paciente disminuyeron velocidades pico sistólicas de ambas arterias, en otro disminuyó la velocidad en ACP izquierda y se mantuvo igual en la derecha, en dos casos se mantuvo igual la velocidad sistólica derecha y aumento la VPS izquierda.

Figura 3.59.6: Correlación de diferenciales de índices de resistencia en Arteria Cerebral Posterior derecha e izquierda: IR final (cuatro años después de irradiados) menos IR inicial (antes de la radioterapia).



Δ IR ACPD vs Δ IR ACPI
 Δ IR ACP=IR final – IR inicial

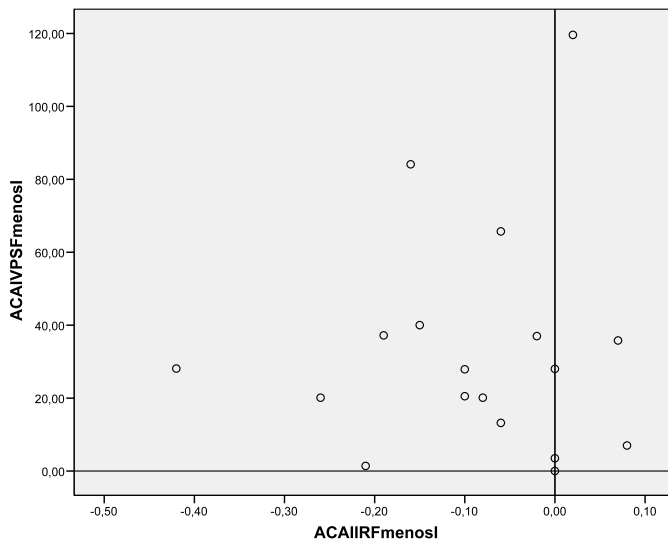
	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	,538(**)	.699
Sig. (bilateral)	.002	.001

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

La correlación de IR es significativa ($p=0.001$). En la mayoría de los casos disminuyó el IR de la ACP en ambos lados. En un paciente aumentó discretamente el IR en la derecha y disminuyó en la izquierda, en otro caso el IR aumentó de manera importante en ambas ACP*, y en otros dos pacientes disminuyó en el lado der y se mantuvo en la izquierda y aumentó en la derecha y disminuyó en la ACP izquierda respectivamente.

Correlaciones Izquierdas: Comportamientos de VPS con relación a índices de resistencias.

Figura 3.59.7: Correlación de Velocidades Sistólicas vs IR en Arteria Cerebral Anterior izquierda. Diferencial de la velocidad = VPS final menos VPS inicial vs diferencial del IR= IRfinal (cuatro años después de irradiados) menos IRinicial (antes de la radioterapia).



ΔVPS vs Δ IR en ACA izquierda

ΔVPS=VPS final- VPS inicial

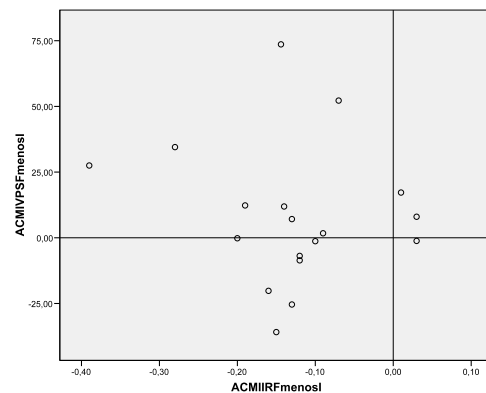
Δ IR= IRfinal- IR inicial

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	-.080	-.073
Sig. (bilateral)	.648	.772

En este caso no hubo una correlación estadísticamente significativa entre lo que ocurrió entre la VPS y el IR en la ACA izquierda pero en la mayoría de los casos disminuyeron los IR y en todos los casos subieron las velocidades pico sistólicas, en tres casos subieron los índices de resistencia y también velocidades pico sistólicas y tres casos recuperaron el mismo IR inicial.

Figura 3.59.8: Correlación entre el diferencial de la velocidad pico sistólica y diferencial del índice de resistencia en ACM izq en cuanto a tiempo inicial de observación antes de la radioterapia y tiempo final de observación 4 años después de la radioterapia.

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coef. de Correlación	-.039	-0.85
Sig. (bilateral)	.820	.738



ΔVPS vs Δ IR en ACMI

En la ACM izquierda se pueden identificar mejor 3 patrones de comportamiento de los casos en cuanto a las velocidades de las arterias cerebrales:

Patrón1: VPS ↑ / IR↓

Patrón2: VPS ↓ o → / IR↑

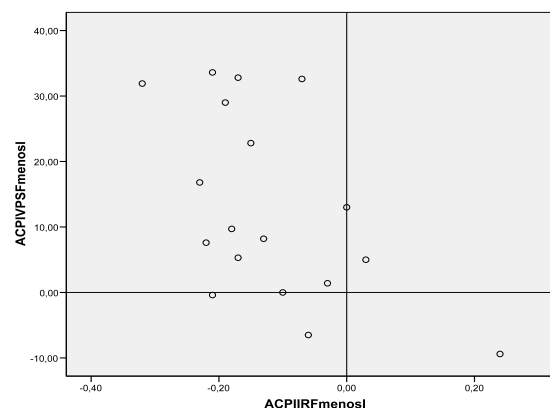
Patrón3: VPS↑o →/ IR↑

En general en la mayoría de los casos en ACM izquierda la VPS aumentó y el IR disminuyó, (7 casos % de los casos). En el 6 casos % de los casos la VPS disminuyó o se mantuvo estable y el IR disminuyó y en 3 casos % de los casos la VPS aumentó o se mantuvo estable y el IR aumentó.

Figura 3.59.9: Correlación entre el diferencial de la velocidad pico sistólica y diferencial del índice de resistencia en ACM izquierda en cuanto a tiempo inicial de observación antes de la radioterapia y tiempo final de observación 4 años después de la radioterapia.

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,341(*)	-,454
Sig. (bilateral)	,049	,058

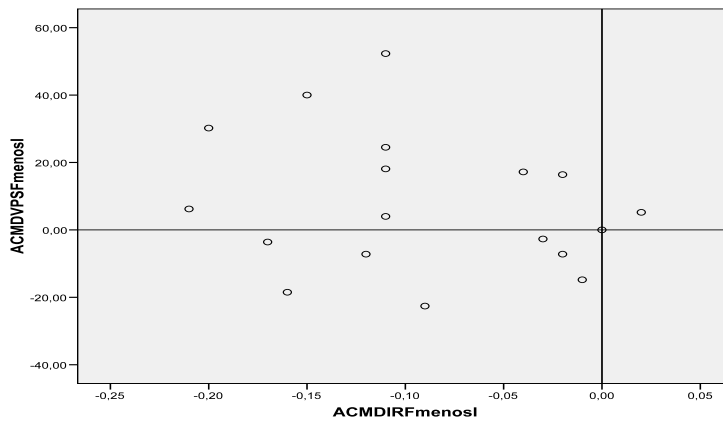
* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).



ΔVPS vs Δ IR en ACPI

Correlaciones derechas:

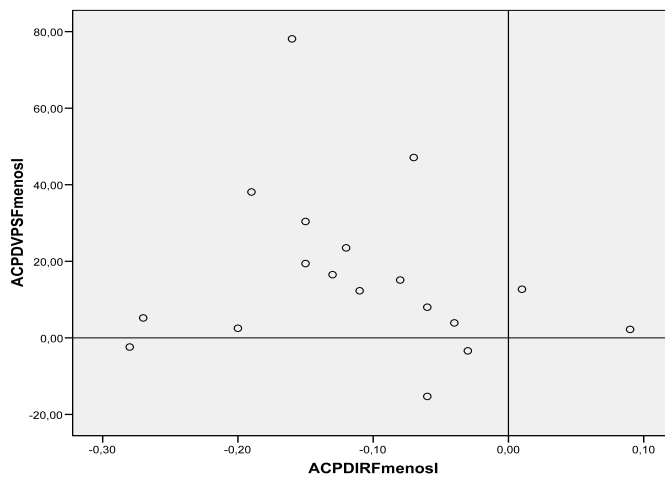
Figura 3.59.10 : Correlación entre el diferencial de la velocidad pico sistólica y diferencial del índice de resistencia en ACM derecha en cuanto a tiempo inicial de observación (antes de la radioterapia) y tiempo final de observación (4 años después de la radioterapia).



ΔVPS vs Δ IR ACM derecha

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	-.151	-.201
Sig. (bilateral)	.383	.423

Figura 3.59.11: Correlación entre el diferencial de la velocidad pico sistólica y diferencial del índice de resistencia en ACP derecha en cuanto a tiempo inicial de observación antes de la radioterapia y tiempo final de observación 4 años después de la radioterapia.



ΔVPS vs Δ IR en ACP derecha

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-.229	-.282
Sig. (bilateral)	.185	.257

La correlación del cambio que se produjo en las velocidades pico sistólicas de la ACP con el cambio en el IR y en la propia arteria entre la etapa inicial y final fue significativa, en la mayoría de los casos aumentaron las VPS y disminuyó el IR, en otros aumentaron ambos parámetros y en otros dos pacientes disminuyeron ambos parámetros, disminuyó el IR y las velocidades en el lado derecho, mucho mayores que en la izquierda (incremento en 40-80 cm/seg) a pesar de que en la mayoría de los casos la velocidad pico sistólica tanto en ACP derecha como izquierda aumentaron en 10-20cm /seg. En un paciente disminuyeron velocidades pico sistólicas de ambas arterias, en otro disminuyó la velocidad en ACP izquierda y se mantuvo igual en la derecha, en dos casos se mantuvo igual la velocidad sistólica derecha y aumentó la VPS izquierda.

Comportamiento de velocidades diastólicas en arterias cerebrales

Figura 3.59.12 : Correlación de Δ VFD vs Δ IR en ACA Derecha e Izquierda.

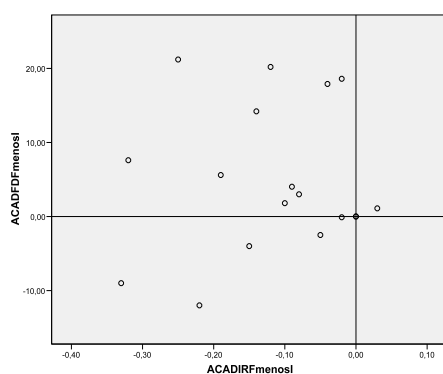


Fig. a) Δ VFD vs Δ IR en ACA derecha

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coef. de Correlación	-,020	-,040
Sig. (bilateral)	,909	,874

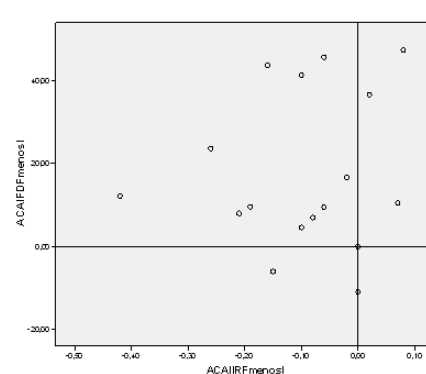


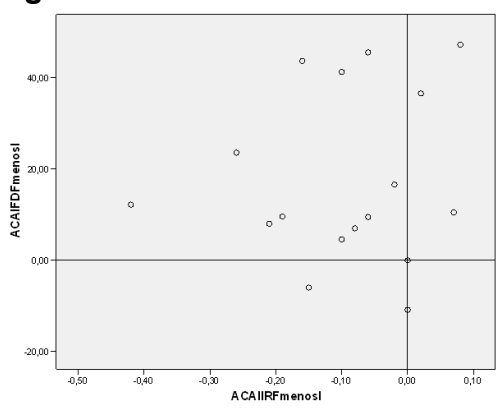
Fig. b) Δ VFD vs Δ IR en ACA izquierda

Figura a) La correlación no fue significativa para la modificación de una variable con respecto a otra pero se puede definir que en la mayoría de los casos la VFD tienen tendencia a ascender y el IR a disminuir en dos casos no varían con respecto al inicio y en dos disminuyen ambos parámetros.

b) En la ACA izquierda la mayoría de los pacientes se redujo el IR y aumentó la VFD. La correlación no es significativa magnitud de los valores en que se mueve, pero existe un patrón de comportamiento que se puede definir bien en la mayoría de los pacientes el IR disminuyó y la VFD aumentó en 3 casos IR aumentó y VFD disminuye (5, 6, 7) en dos casos no se modificó VFD ni IR y en 2 pacientes la VFD disminuye.

Correlaciones velocidades, IR, en Arterias cerebrales anteriores, media y posterior

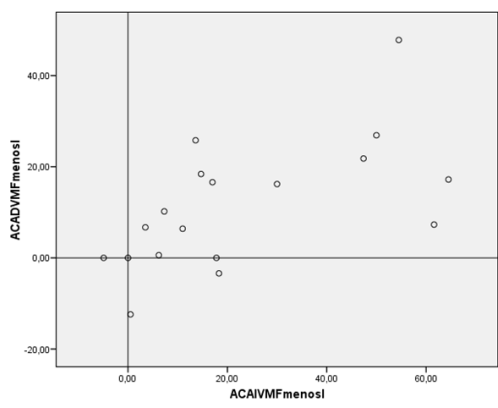
Figura 3.59. 13 : Correlación de Δ VFD vs Δ IR en Arterias cerebrales anteriores.



Δ VFD vs Δ IR en ACA izquierda

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	909	,874
Sig. (bilateral)		

a)

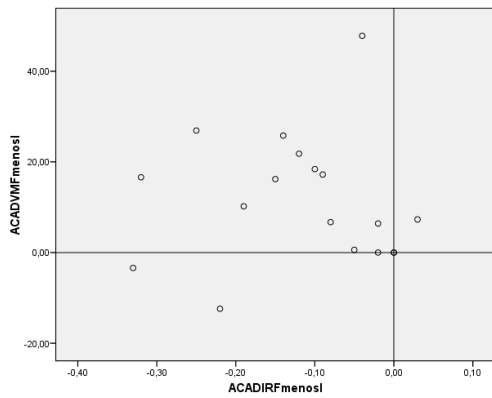


b)

Δ VMF ACA derecha vs Δ VMF ACA izquierda

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coef. de Correlación	,436(*)	,593(**)
Sig. (bilateral)	,012	,010

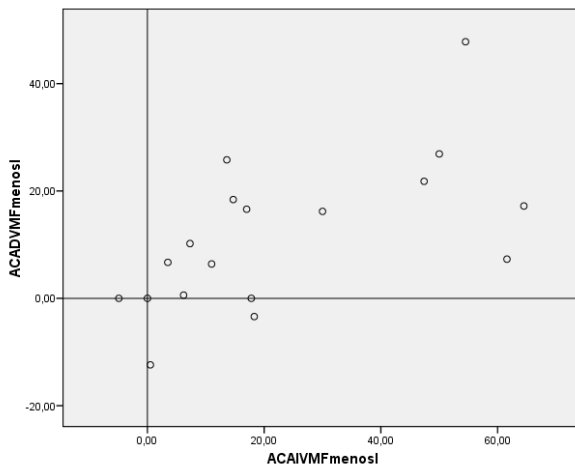
* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).
 ** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



c) 9Figura 3.59. 15

ΔVMF ACA derecha vs ΔIR ACA derecha

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,179	-,190
Sig. (bilateral)	,304	,449



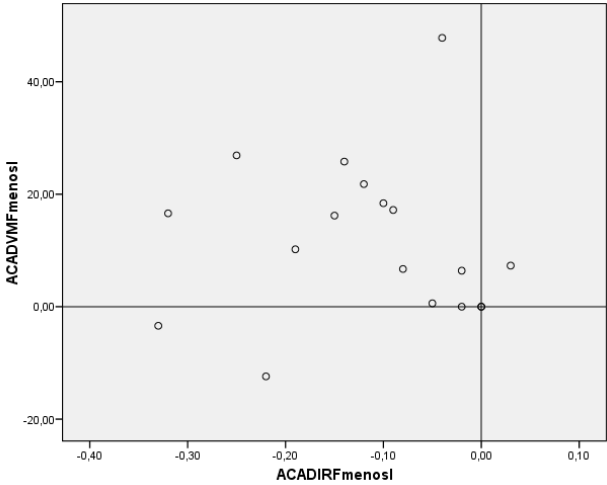
d)Figura 3.59. 16

ΔVMF ACA derecha vs ΔVMF ACA izquierda

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	,436(*)	,593(**)
Sig. (bilateral)	,012	,010

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

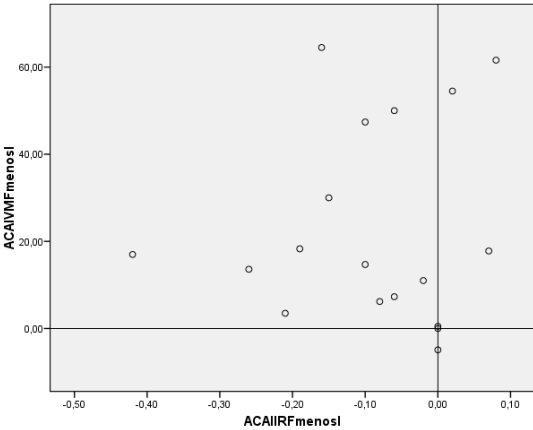
** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).



e)

Δ VM ACAD vs. Δ IR ACAD

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,179	-,190
Sig. (bilateral)	,304	,449

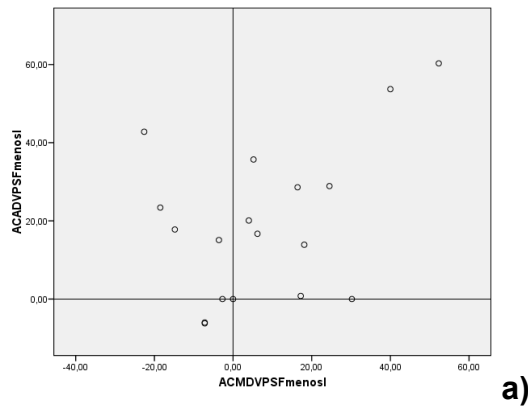


f)

Δ VM ACAI vs. Δ IR ACAI

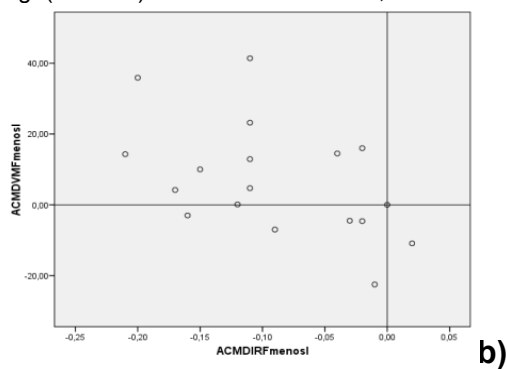
	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,020	-,023
Sig. (bilateral)	,909	,929

Figura 3.59. 14 a,b Correlaciones de los diferenciales de las VPS, VM, IR en ACM



Δ VPS ACAD vs. Δ VPS ACMD

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	,198	,276
Sig. (bilateral)	,255	,267

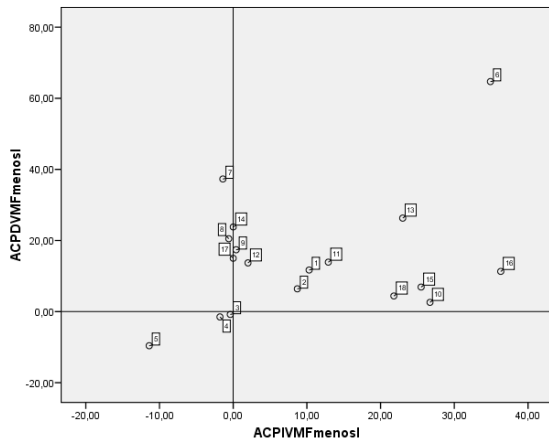


Δ VM ACMD vs. Δ IR ACMD

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,322	-,479(*)
Sig. (bilateral)	,063	,044

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

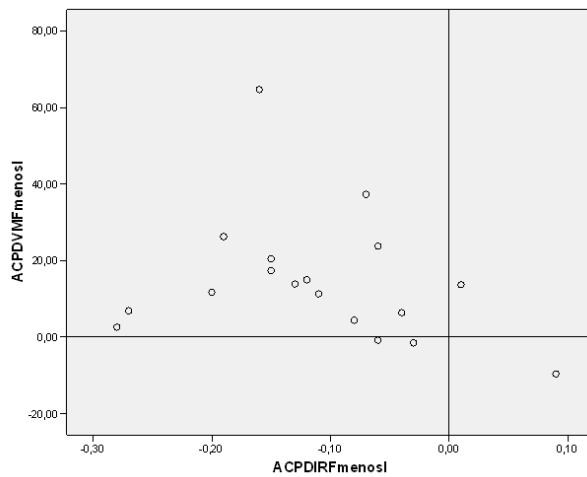
Figura 3.59. 14 a,b,c: Correlaciones de los diferenciales de las VPS, VM, IR en ACP.



a)

Δ VM ACPD vs. VM ACPI

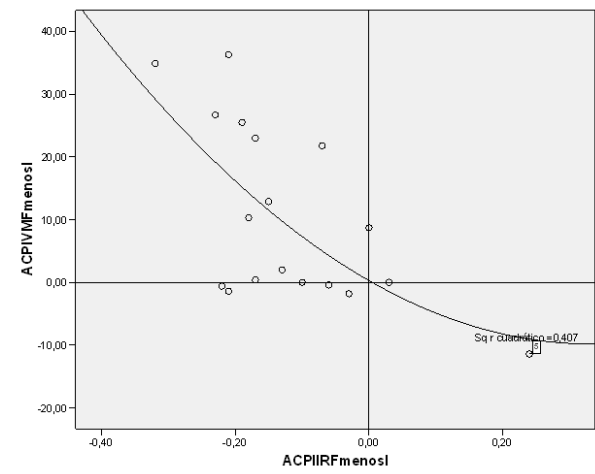
	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	,052	,147
Sig. (bilateral)	,762	,562



b)

ΔVM ACPD vs. ΔIR ACPD

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,255	-,346
Sig. (bilateral)	,140	,160



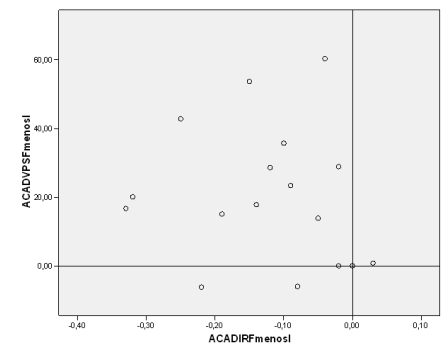
c)

ΔVM ACPI vs. ΔIR ACPI

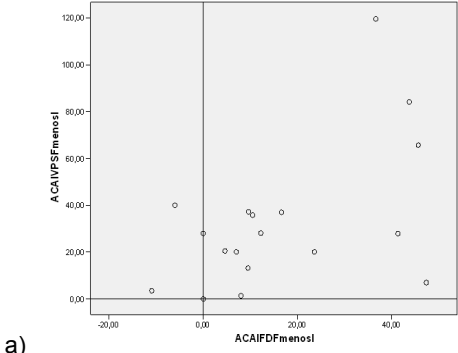
	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,441(*)	-,532(*)
Sig. (bilateral)	,011	,023

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

3.59. 15 Comportamiento de los diferenciales de las Velocidades e IR de arterias cerebrales anteriores derechas e izquierdas



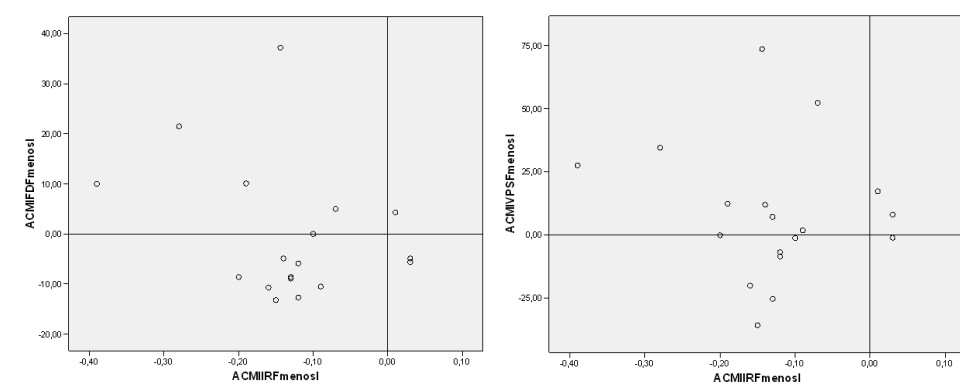
ΔVPS ACAD vs. ΔIR ACAD



a) **ΔVPS ACAI vs. ΔDFD ACAI** b)

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación		

Figura 3.59.16 Comportamiento de los diferenciales de las Velocidades e IR de arterias cerebrales medias izquierdas.



a) Tau_b de Kendall Rho de Spearman
Coeficiente de correlación

b)

a) ACM Izquierda diferencial VFD vs. Diferencial del IR

b) ACM Izquierda diferencial de la VPS vs. Diferencial del IR

En estos graficos se puede ver que el comportamiento al final del estudio fue similar para las velocidades diastólicas en la mayoría de los pacientes : las velocidades diastolicas disminuyeron y el IR disminuyó, mientras que para las velocidades sistólicas hubo tendencia al aumento en la mayoría de los pacientes y disminución del IR.

Patrones de flujo

Patrones de comportamiento de las velocidades en las arterias cerebrales e IR

En el hemisferio izquierdo (estructuras vasculares izquierdas) particularmente ACM izquierda se pudieron identificar mejor 3 patrones de comportamiento de los casos en cuanto a las velocidades y el IR de las arterias cerebrales:

Patrón 1: VPS ↑ / IR↓

Patrón 2: VPS ↓ ó → / IR↑

Patrón 3: VPS↑ó→/ IR↑

Patrón 1: VPS aumentada / IR disminuido en todas las arterias cerebrales

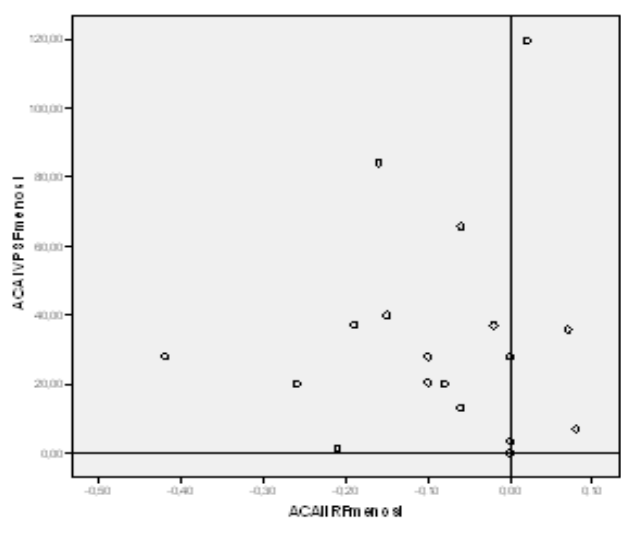


figura 3.60.1

a) ACA Izquierda ΔVPS vs ΔIR

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	-.080	-.073
Sig. (bilateral)	.648	.772

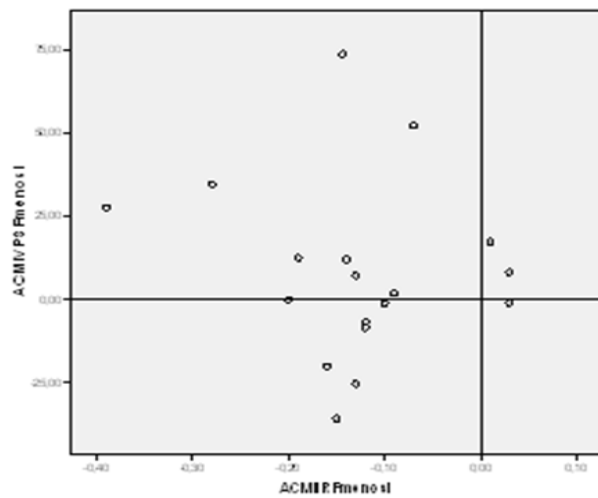


figura 3.60.2

b) ACM Izquierda Δ VPS vs ΔIR

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	-.039	-0.85
Sig. (bilateral)	.820	.738

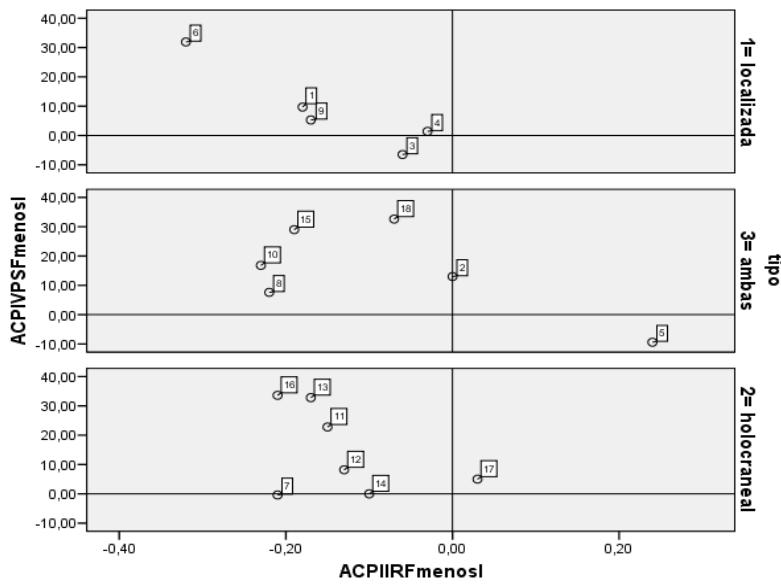
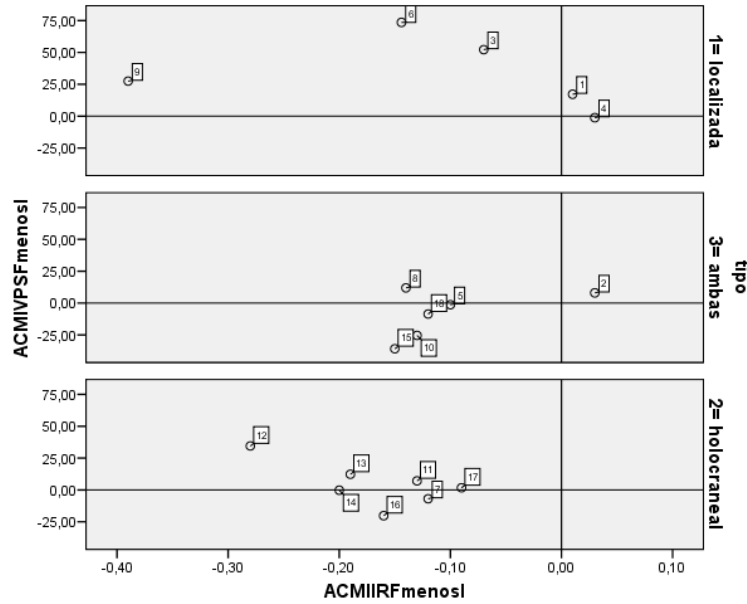


figura 3.60.3

c) ACP Izquierda Δ VPS vs Δ IR

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de correlación	-,341(*)	-,454
Sig. (bilateral)	.049	,058

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).



ACMI Δ VPS vs Δ IR

	Tau_b de Kendall	Rho de Spearman
Coefficiente de Correlación	-.039	-0.85

Sig. (bilateral) .820 .738

figura 3.60.4

Comportamiento de IR en arterias cerebrales y extracerebrales derechas en los siete momentos de exploración con ecografía Doppler tras la RT.

Se realizó Anova bifactorial de medidas repetidas para explorar los parámetros hemodinámicos de las arterias cerebrales, medidos en 7 momentos.

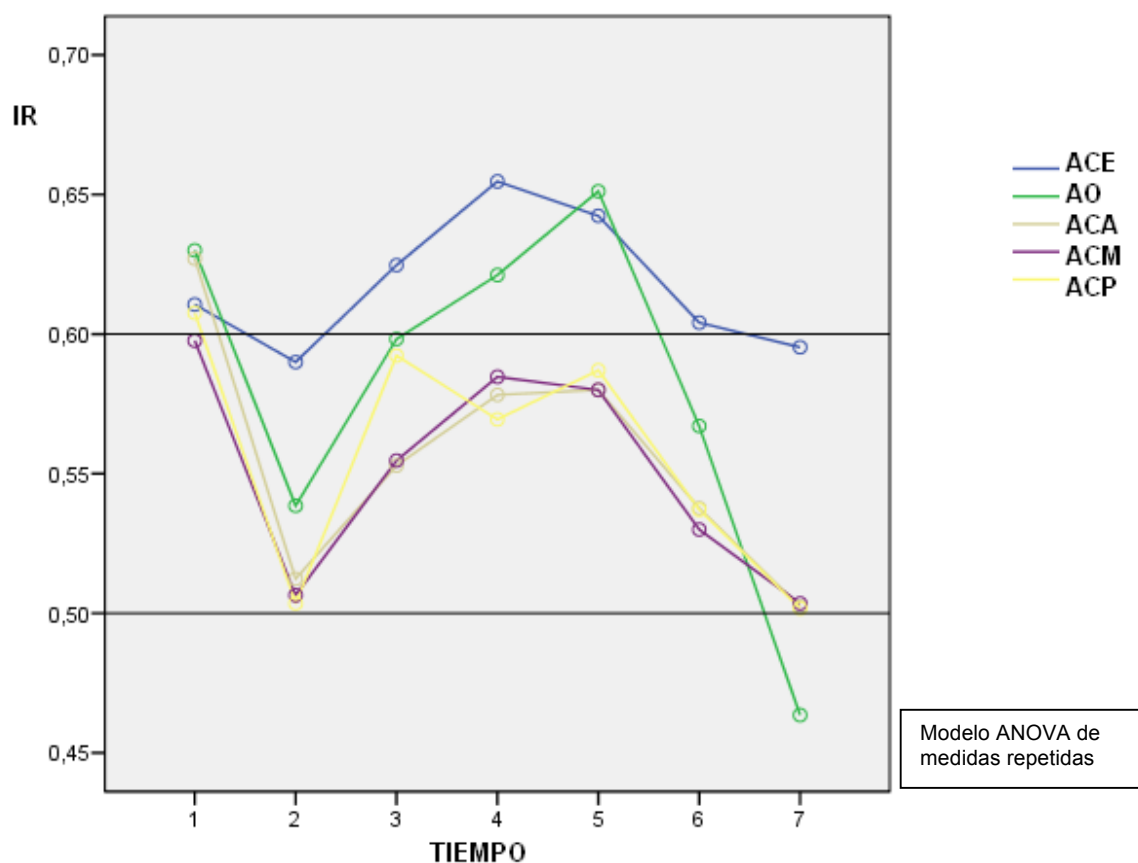
A continuación se presentan los resultados del Anova de medidas repetidas para evaluar el comportamiento del índice de resistencia en las arterias derechas. Se evaluó si existieron diferencias en dicho parámetro dependientes de la arteria medida (Oftálmica, Carótida, Cerebral Anterior, Media y Posterior) y del momento en que se realizó la evaluación.

Se comprobó el supuesto de esfericidad a través del estadístico W de Mauchly, criterio que se cumplió para la variable tipo de arteria y dado su incumplimiento para la variable tiempo, se utilizó el corrector Epsilon en su versión Greenhouse-Geisser. Se encontró un efecto significativo del factor tipo de arteria ($p=0.000$), del factor tiempo ($p=0.000$) y de la interacción tipo de arteria-tiempo ($p=0.019$). El modelo cuadrático se ajustó bien para el tipo de arteria, el tiempo y la interacción arteria-tiempo.

Como se aprecia en la figura siguiente, los valores iniciales del índice de resistencia para todas las arterias de este lado fueron muy cercanos en el primer momento evaluado (antes de la RT) situándose entre 0.60 y 0.64, en el segundo momento (durante la RT) todas mostraron una caída del IR, siendo menos intensa para la arteria Carótida (1), posteriormente se observó en general una tendencia al ascenso entre el cuarto y quinto momento explorado y una subsiguiente caída del IR que se ve con más intensidad en la arteria oftálmica. La carótida muestra valores de IR, más altos que las restantes arterias prácticamente en casi todos los momentos evaluados. En todas las arterias, el IR al final del estudio obtuvo valores más bajos que en la evaluación inicial situándose en o por debajo de 0.50.

Figura 3.61: Patrón de comportamiento del IR en las principales arterias cerebrales. Medias marginales estimadas de IR para arterias cerebrales y

extracerebrales derechas en los siete momentos de exploración con ecografía Doppler Doppler



Efecto tipo de arteria $F=6.615$ 4 g.l ($p=0.000$)
 Efecto tiempo $F=11.854$ 3.123 g.l ($p=0.000$)
 Interacción tipo de arteria-tiempo $F=1.723$ 24 g.l ($p=0.019$)

Arteria Carótida Interna Izquierda Extracraneal (ACE)
 Arteria Oftálmica Izquierda (AO)
 Arteria Cerebral Anterior (ACA)
 Arteria Cerebral Media (ACM)
 Arteria Cerebral posterior (ACP)

En esta figura se muestran las medias estimadas para el IR de las arterias cerebrales y extracerebrales durante los siete momentos de exploración con ecografía Doppler de los pacientes estudiados. Los valores que más cayeron fueron los de la arteria oftálmica por debajo de 0.50. La ACA, ACM, ACP mantienen valores dentro de la normalidad (entre 0.55 y 0.60) desde el T3 al T5, tras el cual el IR comienza a descender para la mayoría de los pacientes situándose en el T6 y T7 en valores próximos a 0.50. Valores finales de IR expresados en Media y Desviación típica: ACA 0.50 ± 0.09 , ACM 0.50 ± 0.08 , ACP 0.50 ± 0.06 .

Se realizaron comparaciones múltiples observándose que el índice de resistencia de las arterias cerebrales Anterior, Media y Posterior fue significativamente más bajo que el de las arterias Carótida y Oftálmica ($p < 0.05$). El valor del IR presentó en el primer momento valores significativamente más altos que en el segundo, sexto y séptimo momentos ($p < 0.05$). En el segundo tiempo, los valores del IR fueron significativamente más bajos que en los momentos 1, 3, 4 y 5. Al final del estudio, también fue significativamente más bajo que en el momento 1, 3, 4, 5 y 6.

En la arteria Carótida Interna Extracraneal (ACE) solo presentaron diferencias significativas el momento 4 y 7. En la Oftálmica el IR en el segundo momento presenta diferencias significativas con los momentos 1, 4 y 5. En las cerebrales Anterior y Media se observa similar patrón. En tanto en la Posterior el momento 2 se diferencia significativamente del 1, 3, 4 y 5. Menos en la carótida, las restantes arterias presentaron valores de IR significativamente más bajos al final del estudio respecto al primer momento evaluado.

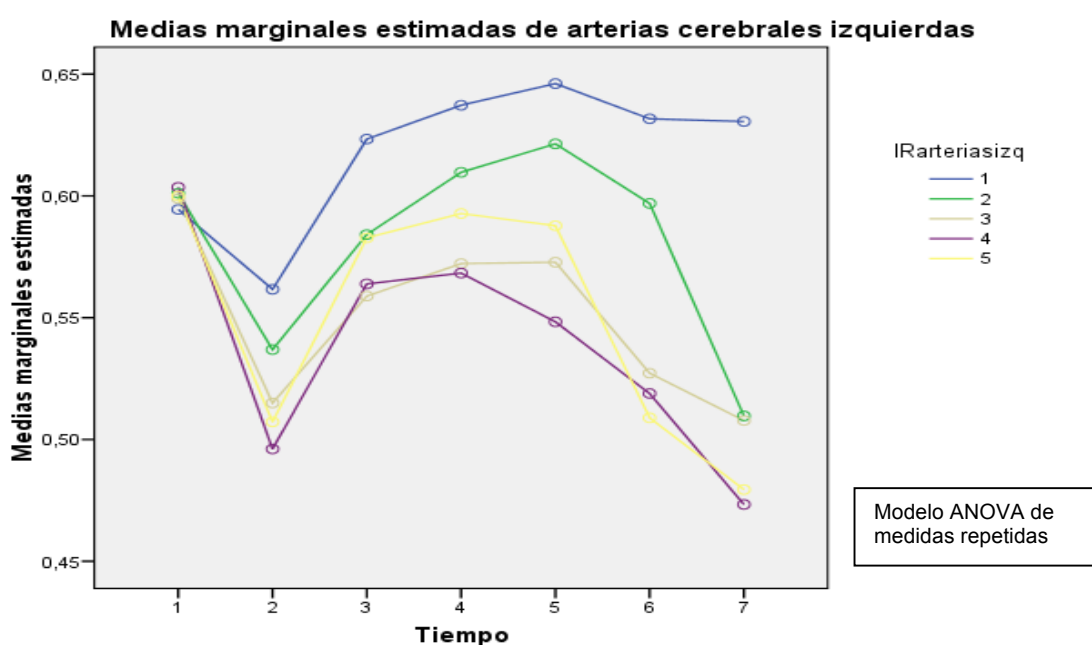
Comportamiento del IR en arterias cerebrales y extracerebrales izquierdas en los siete momentos de exploración con Ecografía Doppler

Con relación al IR de las arterias izquierdas, se cumplió el supuesto de esfericidad para el factor tiempo. Para el tipo de arteria se utilizó la aproximación Greenhouse–Geisser. El efecto, similar a lo observado en las arterias derechas, fue significativo para el factor tipo de arteria ($p = 0.000$), el factor tiempo ($p = 0.000$) y la interacción tipo de arteria-tiempo ($p = 0.000$). El modelo cuadrático se ajustó bien para el tipo de arteria, el tiempo y para la interacción arteria-tiempo, un polinomio de orden 4.

La figura siguiente permite apreciar el comportamiento de este parámetro. En las izquierdas también los valores iniciales del índice de resistencia para todas las arterias fueron muy próximos en el primer momento evaluado, cayendo al igual que las derechas en el segundo tiempo, siendo menos intenso el descenso para la arteria carótida (1), posteriormente se observó en todas una tendencia al ascenso hasta el cuarto momento o quinto momento para volver a descender, estos últimos

cambios fueron muy discretos en la carótida que también presentó valores de IR más altos que las restantes arterias en la mayoría de los momentos evaluados.

Figura 3.62 Medias marginales estimadas de IR para arterias cerebrales y extracerebrales izquierdas en los siete momentos de exploración con ecografía Doppler



Nota:

- 1- Arteria Carótida Interna Izquierda Extracraneal (ACE)
- 2- Arteria Oftálmica Izquierda (AO)
- 3- Arteria Cerebral Anterior (ACA)
- 4- Arteria Cerebral Media (ACM)
- 5- Arteria Cerebral Posterior (ACP)

Efecto tipo de arteria $F=10.038$ 2.601 g.l ($p=0.000$)

Efecto tiempo $F=14.082$ 6 g.l ($p=0.000$)

Interacción tipo de arteria-tiempo $F=2.673$ 24 g.l ($p=0.000$)

Al realizar comparaciones múltiples se observa que el índice de resistencia de las arterias cerebrales Anterior y Media y fue significativamente más bajo que el de las arterias Carótida y Oftálmica ($p<0.05$). La Carótida tuvo valores significativamente más altos que las restantes arterias. La ACP solo presentó diferencias significativas respecto a la carótida. En cuanto a los tiempos o momentos evaluados, el valor del

IR presentó en el primer momento (antes de RT) valores significativamente más altos que en el segundo, sexto y séptimo momentos al igual que ocurrió con las arterias derechas ($p < 0.05$). En el segundo tiempo, los valores del IR fueron significativamente más bajos que en los restantes momentos excepto en el séptimo. En este último, también fue significativamente más bajo que en T1 y que en los siguientes momentos de evaluación del T3 al T6.

Solo en la arteria Carótida, el IR final alcanzó valores significativamente más altos que en el primer y segundo momento evaluado, las restantes arterias cerebrales y la oftálmica presentaron valores de IR significativamente más bajos al final del estudio respecto al primer momento evaluado. En el segundo momento, el IR de la Carótida difirió significativamente de los restantes tiempos. En la arteria Oftálmica el IR tuvo valores significativamente más bajos en el segundo momento que en el 1, 3, 4 y 5, comportamiento que también se aprecia en las cerebrales Anterior, Media y Posterior. Situándose al final del estudio en valores en o por debajo de 0.50.

V. ALTERACIONES COGNITIVAS, SENSORIALES, MOTORAS Y SU RELACIÓN CON MODIFICACIONES DE VELOCIDAD E ÍNDICES DE RESISTENCIA EN LAS ARTERIAS CEREBRALES.

Con el objetivo de relacionar las alteraciones de los parámetros hemodinámicos vasculares de las arterias cerebrales con las alteraciones cognitivas encontradas en los casos de nuestra serie

se exploraron trastornos de memoria, trastornos del aprendizaje y del lenguaje para ello se aplicaron, como se explica en material y métodos test cognitivos, exploración neuropsicológica y oftalmológica y además se realizó interrogatorio sobre la percepción de estos déficit en los pacientes por ellos mismos o sus cuidadores

TRASTORNOS DE MEMORIA

Al término de nuestro estudio el 72,22 % de los pacientes tuvo trastornos de memoria, el 69,23% de estos casos tenía tumor localizado en fosa posterior y edad mayor de 5 años al comienzo de la enfermedad, en su mayoría (76,92%) habían recibido dosis mayores de 3500 cGy como tratamiento radiante.

Tabla 3.26. Relación del trastorno cognitivo "pérdida de memoria" con la localización de la lesión, dosis de radioterapia, grupo de edad y la elevación del índice de resistencia.

		memoria						
		NO PERDIDA DE MEMORIA		PERDIDA DE MEMORIA				
Localización	Fosa posterior	No.	%	No.	%	Total	%	p=0.029*
	1= si	0	0	9	100	9	100	
	2= no	5	55,56	4	44,44	9	100	
	Total	5	27,78	13	72,22	18	100	
Dosis rad	1= 0-3500	2	40,00	3	60,00	5	100	p=0.583
	2= mayor de 3500	3	23,08	10	76,92	13	100	
	Total	5	27,78	13	72,22	18	100	
Elevación del IR	0=IR mayor de 50 y hasta 60(no se eleva)	3	30,0	7	70,0	10	100	p=0.588
	1=IR se eleva por encima de 0,60	2	25,0	6	75,0	8	100	
	Total	5	27,78	13	72,22	18	100	
Grupo edad	1= menos de 5 años	3	42,86	4	57,14	7	100	p=0,326
	2=más de 5 años	2	18,18	9	81,82	11	100	
	Total	5	27,78	13	72,22	18	100	

Prueba: Estadístico exacto de Fisher *p ≤ 0,05

La edad, la dosis total de radioterapia recibida, la elevación del índice de resistencia no fueron estadísticamente significativas al relacionarlas con la pérdida de memoria, pero si la localización de la lesión en fosa posterior ($p=0.029$).

En la figura -5- se correlaciona el IR final en arterias ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas con el trastorno cognitivo pérdida de la memoria. En el 50% de los casos que tuvieron pérdida de memoria el IR estuvo por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales. Los valores mínimos de IR registrados se produjeron en la ACM izquierda y las oftálmicas. El valor mínimo del IR fue de 0.30. El valor máximo del IR (0.80) se registró en las arterias cerebral posterior izquierda (ACP) y oftálmica derecha, correspondieron a un **outlier** del grupo de casos con trastornos de la memoria. Los casos sin trastornos de memoria tuvieron índices de resistencias (IR) bajos solo en una o dos arterias cerebrales (ACM derecha e izquierda) y valores normales (entre 0.55 y 0.60) para la ACA y la ACP. Los pacientes en los que el IR solo cayó en una arteria evolucionaron más favorablemente sin trastornos cognitivos.

Figura 3.63 : Comparación del IR al final del estudio en arterias ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas entre los grupos con y sin pérdida de memoria al final del estudio.

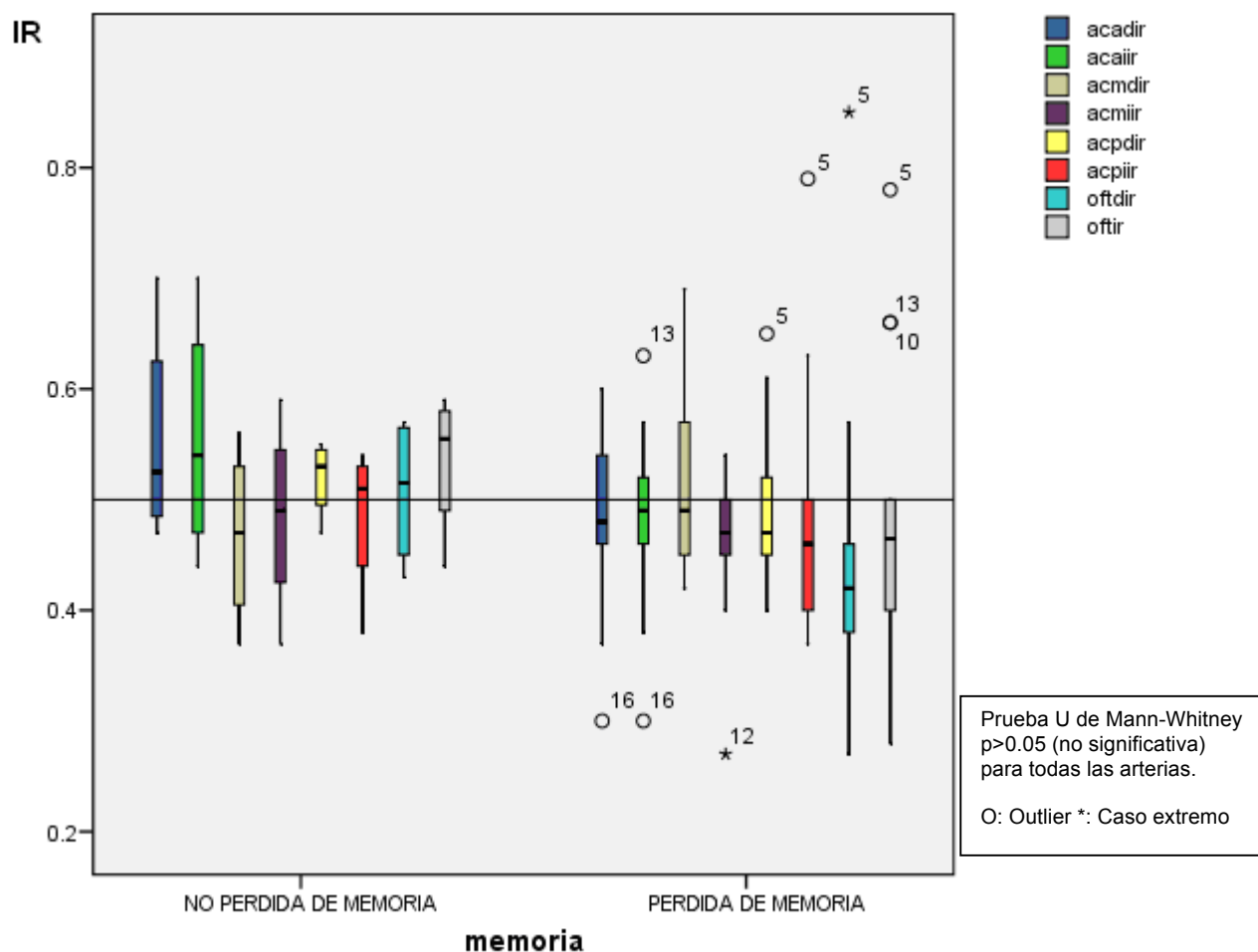


Figura 5. Cambios producidos en el Índice de Resistencia (IR) de arterias cerebrales ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas 4 años después de la radioterapia y su relación con trastornos de la memoria. Resultados expresados en mediana, rango intercuartil (percentil 25 y 75) y valor mínimo y máximo. EL IR para los casos con trastornos de la memoria presentó un valor de la mediana menor de 0.50 para todas las arterias cerebrales. En los casos sin trastornos de memoria, la mitad de los pacientes tuvieron índices de resistencias (IR) por debajo de 0.50 en la ACM der e izq, observándose valores normales (entre 0.55 y 0.60) para la ACA, ACP y oftálmicas. Los valores mínimos de IR registrados se produjeron en la ACM izquierda y las oftálmicas (0.30). El valor mínimo (no extremo) del IR correspondió a un **outlier**. El valor máximo del IR (0.80) se registró en las arterias cerebral posterior izquierda (ACP) y oftálmica derecha, también correspondieron a un **outlier** del grupo de casos con trastornos de la memoria.

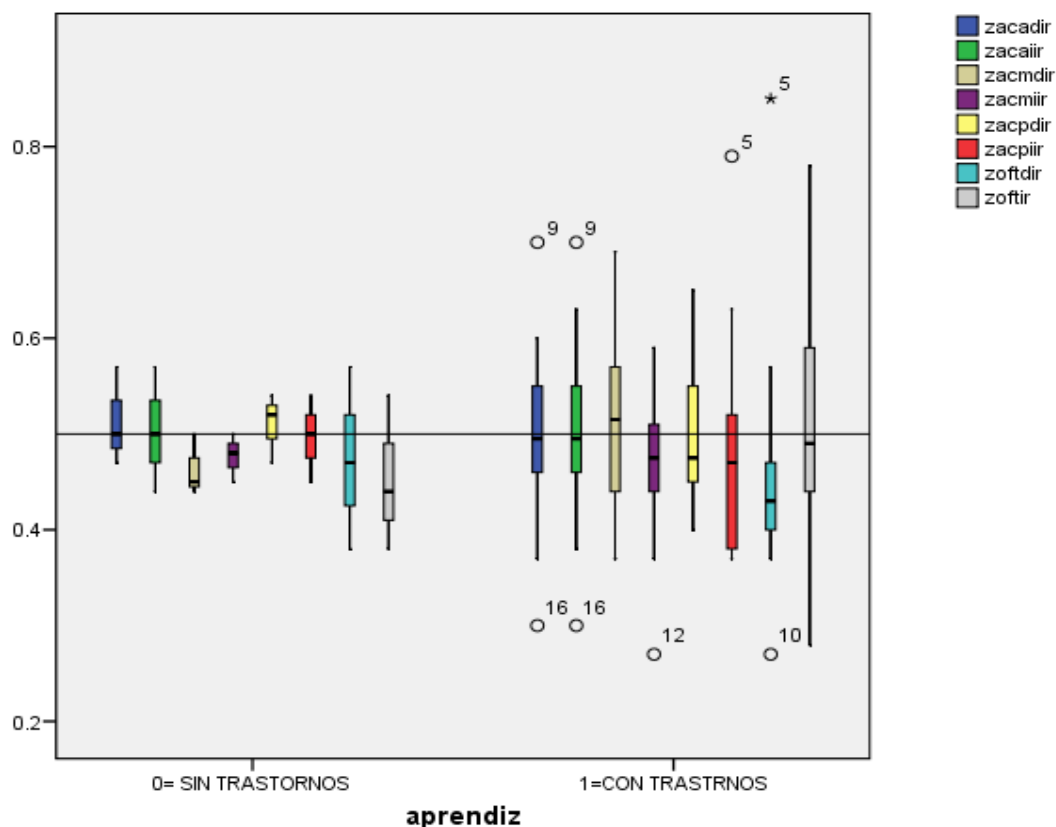
O Outlier: Casos con valores entre 1,5 y 3 longitudes de caja desde el borde superior o inferior de la caja (en inglés se denominan outliers). *** Casos extremos:** Casos con valores superiores a 3 longitudes de caja desde el borde superior o inferior de la caja. La longitud de la caja es la amplitud intercuartil.

Llama la atención que aunque estadísticamente no hubo significación en el valor final del IR en las distintas arterias cerebrales clínicamente si resulta significativo que los pacientes que tuvieron pérdida de memoria tenían un valor del IR final por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales frente a los que no tuvieron pérdida de memoria que solo tenían disminuido el IR de una o dos arterias.

TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

El 77,78 %de los pacientes tuvo trastornos del aprendizaje, el 69,23% de estos casos tenia tumor localizado en fosa posterior ($p=0.029$) y edad mayor de 5 años al comienzo de la enfermedad, en su mayoría (76,92%) habían recibido dosis mayores de 3500 cGy como tratamiento radiante, el trastorno comenzó para la mayoría de los casos entre el año y medio y tres años después de la radioterapia. (Tabla APRENDIZAJE)

Figura 3.64 : Comparación del IR al final del estudio en arterias ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas entre los grupos con y sin trastornos del aprendizaje.



Prueba U de Mann-Whitney $p > 0.05$ (no significativa) para todas las arterias.

O: Outlier * : Casos extremos

Figura 6. Trastornos del aprendizaje y su relación con modificaciones producidas en el Índice de Resistencia (IR) de arterias cerebrales ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas a los 4 años después de la radioterapia y su relación con trastornos del aprendizaje. Resultados expresados en mediana, rango intercuartil (percentil 25 y 75) y valor mínimo y máximo. **O: Outlier:** Casos con valores entre 1,5 y 3 longitudes de caja desde el borde superior o inferior de la caja (en inglés se denominan outliers). *** Casos extremos:** Casos con valores superiores a 3 longitudes de caja desde el borde superior o inferior de la caja. La longitud de la caja es la amplitud intercuartil.

Llama la atención que aunque estadísticamente no hubo significación en el valor final del IR en las distintas arterias cerebrales clínicamente si resulta significativo que los pacientes que tuvieron pérdida de memoria tenían un valor del IR final por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales frente a los que no tuvieron pérdida de memoria que solo tenían disminuido el IR de 1 ó 2 arterias.

El 77,78 % de los pacientes tuvo trastornos del aprendizaje, el 69,23% de estos casos tenía tumor localizado en fosa posterior ($p=0.029$) y edad mayor de 5 años al comienzo de la enfermedad, en su mayoría (76,92%) habían recibido dosis mayores de 3500 cGy como tratamiento radiante. (Tabla memoria).

Figura 3.65: Relación del IR final en arterias ACA, ACM y ACP y oftálmicas derechas e izquierdas en los trastornos del aprendizaje.

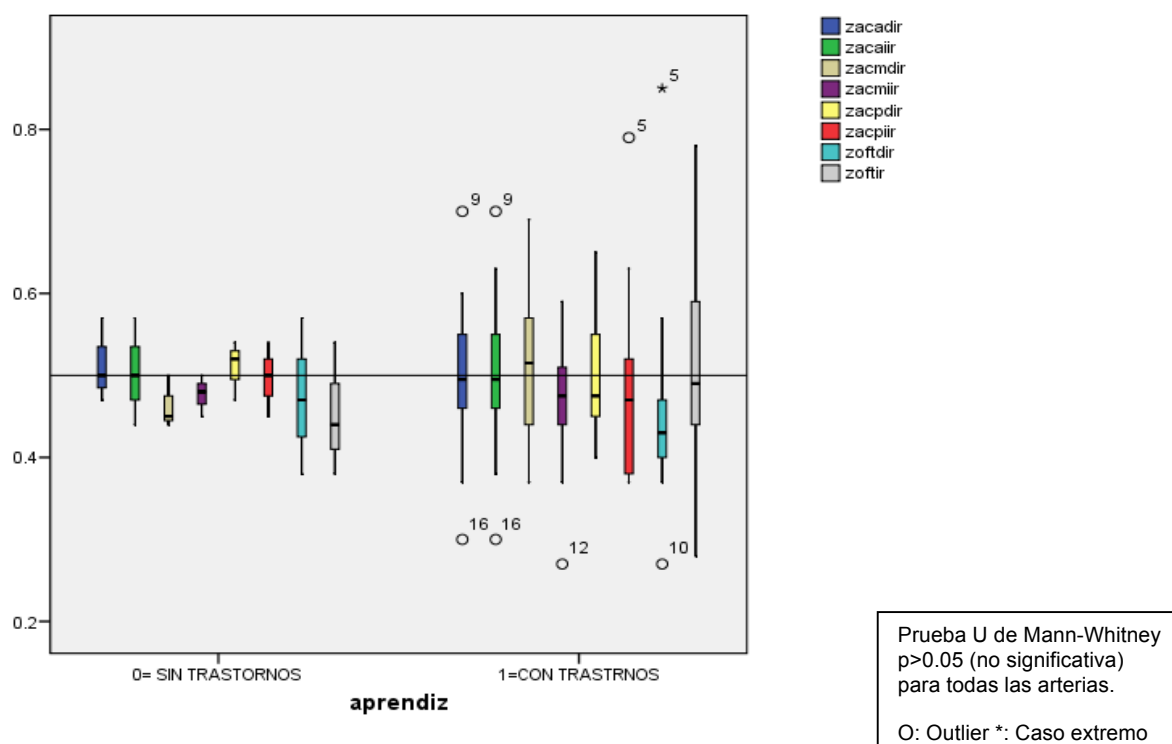


Figura 6. Trastornos del aprendizaje y su relación con modificaciones producidas en el Índice de Resistencia (IR) de arterias cerebrales ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas a los 4 años después de la radioterapia y su relación con trastornos del aprendizaje. Resultados expresados en mediana, rango intercuartil (percentil 25 y 75) y valor mínimo y máximo.

Tabla 3.28 : Influencia de la localización de la lesión, edad, dosis de radioterapia y la elevación del índice de resistencia de ACA, ACM, ACP y Oftálmicas en los trastornos de aprendizaje.

		Aprendizaje				Total	%	
		Sin trastornos de aprendizaje		Con trastornos de aprendizaje				
Localización	Tallo cerebral	No.	%	No.	%			p=1.000
	1= si	0		3	100	3	100	
	2= no	4	26,66	11	73,33	15	100	
		4	22,22	14	77,78	18	100	
	Fosa posterior							
	si	1	11,11	8	88,89	9	100	
	no	3	33,33	6	66,67	9	100	
	Total	4	22,22	14	77,78	18	100	
Dosis Total de Radioterapia	1= 0-3500	2	40,00	3	60,00	5	100	p=0.533
	2= mayor de 3500	2	15,38	11	84,62	13	100	
	Total	4	22,22	14	77,78	18	100	
Elevación del IR	0=IR mayor de 50 y hasta 60(no se eleva)	3	30,0	7	70,0	10	100	p=0.588
	1=IR se eleva por encima de 0,60	1	12,50	7	87,50	8	100	
	Total	4	22,22	14	77,78	18	100	
Grupo edad	1= menos de 5 años	2	28,57	5	71,43	7	100	p=0,326
	2=más de 5 años	2	18,18	9	81,82	11	100	
	Total	4	22,22	14	77,78	18	100	

Prueba: Estadístico exacto de Fisher

Figura 3.66 : Relación del IR final en arterias ACA, ACM y ACP y oftálmicas derechas e izquierdas en los trastornos del lenguaje.

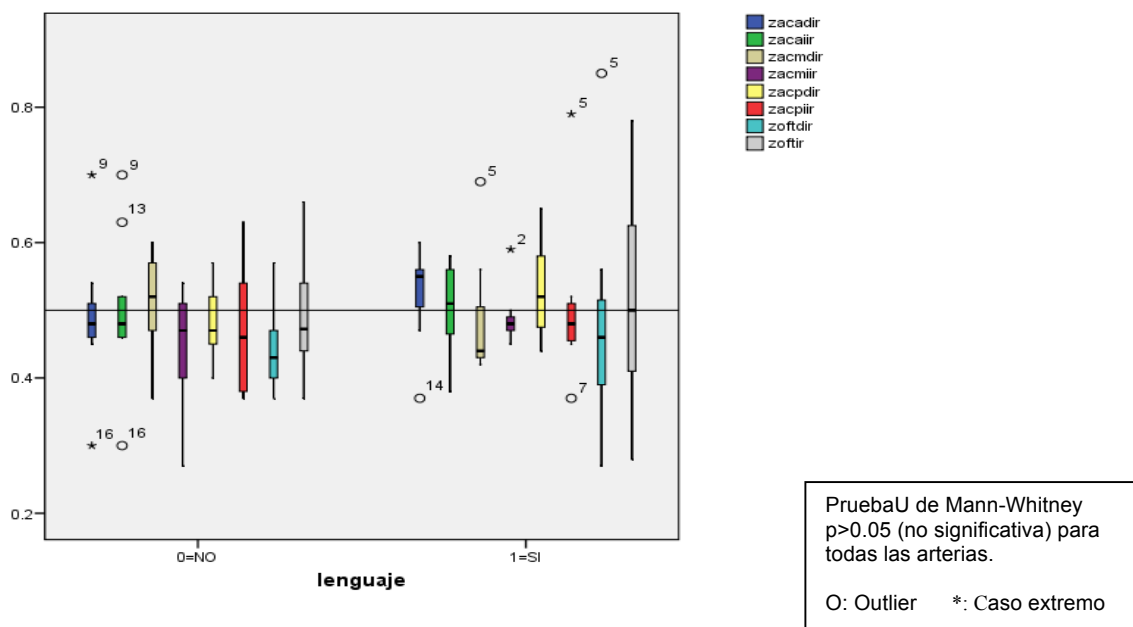


Figura 7. Cambios producidos en el Índice de Resistencia (IR) de arterias cerebrales a los 4 años después de la radioterapia y su relación con trastornos del lenguaje. Resultados expresados en mediana, rango intercuartil (percentil 25 y 75) y valor mínimo y máximo.

Tabla 3.29. Relación del trastorno del lenguaje con la localización de la lesión, dosis de radioterapia, grupo de edad y la elevación del índice de resistencia.

		LENGUAJE				Total	%	Valor de p*
		Sin trastornos del lenguaje		Con trastornos del lenguaje				
Localización	Tallo cerebral	No.	%	No.	%	18	100	P=1.000
	1= si	2	66,67	1	33,33			
	2= no	9	60,00	6	40,00			
	Total	11	61,11	7	38,89			
Dosis Total de radioterapia	1= 0-3500	4	80,00	1	20,00	13	100	p=0.596
	2= mayor de 3500	7	53,85	6	46,15			
	Total	11	61,11	7	38,89			

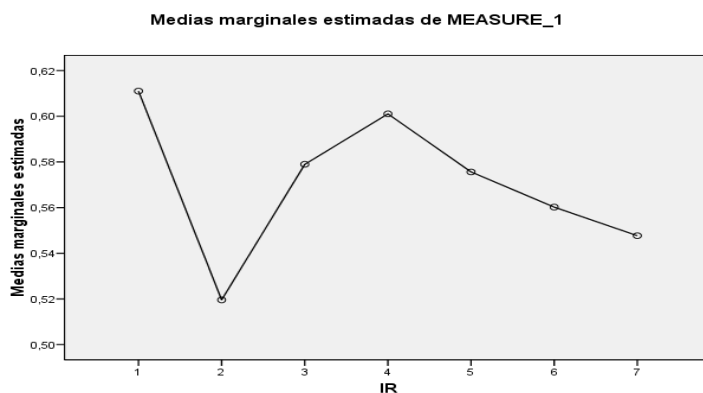
Dosis Total	1= 0-3500	4	80,00	1	20,00	5	100	p=0.596
	2= mayor de 3500	7	53,85	6	46,15	13	100	
	Total	11	61,11	7	38,89	18	100	
Elevación del IR	0=IRmayor de 50 y hasta 60(no se eleva)	7	70,0	3	30,0	10	100	p=0.630
	1=IRse eleva por encima de 0,60	4	50,0	4	50,0	8	100	
	Total	11	61,11	13	38,89	18	100	

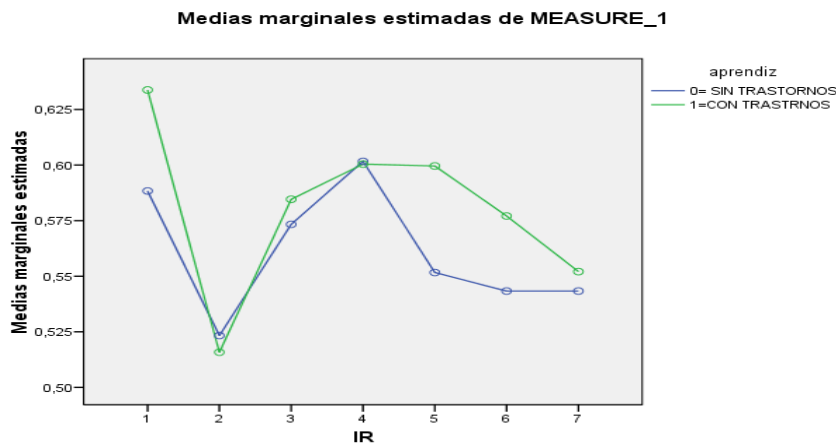
*Prueba estadístico exacto de Fisher

Trastornos cognitivos: alteraciones del aprendizaje y su relación con modificaciones producidas en el índice de Resistencia (IR) de arterias cerebrales ACA, ACM, ACP y oftálmicas derechas e izquierdas en los 7 momentos de observación de nuestra investigación hasta 4 años después de la radioterapia.

Figura 3.67 : Relación de caída del IR en las distintas arterias cerebrales con los trastorno cognitivos encontrados

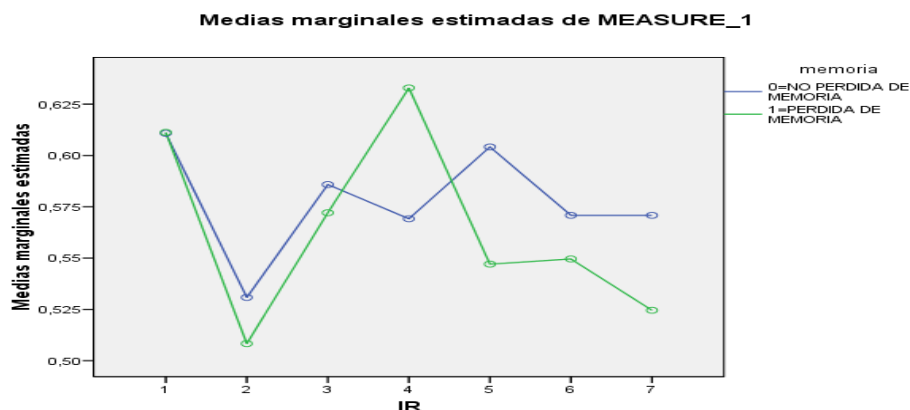
a)IR en ACA en los 7 tiempos de evaluación con ecografía Doppler





b) IR en ACA y su relación con trastornos del aprendizaje

Después de la RT los dos subgrupos tuvieron un comportamiento similar del IR en la ACA hasta 2 años post RT (T₄). En los niños que no tuvieron trastornos del aprendizaje (línea azul) la media del IR de la ACA IR comenzó por encima de 0.57 , cayó durante la radioterapia(0.52), se recuperó a los 6 meses a valores cercanos a los valores iniciales y se mantuvo ascendiendo ligeramente dentro de la normalidad hasta aproximadamente 1 a y 6 meses tras la RT a 0.60 (T₄) después de lo cual (T₅=2 años post RT)cae el IR por debajo de 0.55manteniendose en este rango (0,52-0,55) hasta la última observación de nuestro estudio 4 años tras el tratamiento radiante. En los que tuvieron trastornos del aprendizaje el IR comenzó (T₁) más alto pero dentro de la normalidad (0,62), descendiende durante la RT por debajo de lo que lo hacen en niños sin trastornos se recupera a valores normales en T₃ y se mantiene dentro de la normalidad hasta 3 años post RT en que comienza a disminuir pero menos que en niños sin trastornos quedando en valores medios de 0,55. Lo cual es coherente con la hipótesis de que al mantener valores más altos de IR tuvieron mala regulación cerebral o adaptabilidad a los trastornos de perfusión cerebral.



c) IR en ACA y su relación con pérdida de memoria

En esta figura se representan las modificaciones que se produjeron en el índice de resistencia de la ACA en los distintos momentos de observación de nuestro estudio y se relaciona con trastornos en la memoria. Se dividieron los casos en dos grupos: con trastornos de memoria (línea verde) o sin trastornos de memoria (línea azul). En ambos grupos la media del IR antes de la RT comenzó por encima de 0.60 y descendió durante la radioterapia a valores por debajo de 0.55, (0,51-0.53) aunque descendió más (0,50) en niños que tuvieron posteriormente trastornos de memoria. En ambos grupos hubo una recuperación del IR a valores normales(0.57) en la ecografía realizada entre los 3 y 6 meses tras la radioterapia (T3) y continuó aumentando en el grupo de niños con trastornos de memoria hasta T4(entre 1 año y 1 año y 6m tras la RT) a partir de este momento en estos niños el IR descendió a valores próximos a 0.55 y a partir del T6 (3 años postRT) descendieron aún más manteniéndose en valores bajos de 0.52 hasta la última observación de nuestro estudio(4 a post RT). En los niños que no tuvieron trastornos de memoria (línea azul) la media del IR de la ACA, descendió ligeramente cerca de 0,57 (T4), ascendió discretamente a los 2 años post RT (T5) y se mantuvo en valores normales, 0.57 a partir de los 3 años tras la irradiación (T6) y hasta el último momento de observación de nuestro, 4 años post RT (T7).

Esta estabilidad en el IR posiblemente favorezca la perfusión cerebral y correlaciona bien con la ausencia de trastornos de memoria y otras disfunciones cognitivas.

Tabla 3.33. Características de los pacientes incluidos en la segunda parte de esta investigación

Paciente	Sexo	EC	Diagnóstico/ Loc lesión	Qx/QT/RT	DTT(Gy)	V	S/A	SV	EI
1	F	3	TNEP Retino Pineal	x/o/x	≤35Gy	V	A	<5	S/A
2	F	3	GM /corteza frontal I	x/x/x	> 35Gy	†	S	2	Recurrencia tumoral/ECV
3	M	3	TNEP derecho	o/x/x	≤35Gy	†	S	0,4	Recidiva tumoral/LE
4	M	3	Glioma corteza frontal derecha	x/x/x	≤35Gy	V	S	2,5	ECV/LE
5	M	9	T tallo cerebral (glioma)	o/x/x	> 35Gy	†	S	1,6	Progresión T/LE/RN
6	M	6	TNEP-MB fosa posterior	x/x/x	> 35Gy	V	A	>5	ECV/LE/ RN
7	M	6	TNEP-MB fosa posterior	x/x/x	> 35Gy	†	S	4	ECV/ RN
8	M	8	TA cerebelo APJ	x/o/x	> 35Gy	V	A	5	LE/ ECV/RN
9	F	10	T tallo cerebral	x/x/x	> 35Gy	V	S	5	Vasculopatía antesRT/LE
10	M	4	TNEP-MB fosa posterior	x/x/x	≤35Gy	V	S	5	ECV/LE/RN
11	F	11	TA cerebelo, APJ, HD	x/o/x	> 35Gy	V	A	5	Vasculopatía / LE
12	F	2	T tallo	o/x/x	> 35Gy	V	S	4	ECV/ LE
13	M	8	Disgerminoma pineal	o/x/x	> 35Gy	V	S	5	Vasculopatía RI / L
14	F	3	TA parietotemporal derecha	x/o/x	> 35Gy	V	S	5	ECV/LE
15	M	5	TNEP-MB fosa posterior	x/x/x	> 35Gy	V	A	>5	ECV/LE
16	F	6	sarcoma cerebelo	x/x/x	> 35Gy	V	A	>5	ECV/LE
17	F	8	TA cerebelo; APJ	x/o/x	> 35Gy	V	A	>5	ECV/LE
18	F	16	TA parietotemporal D	x/x/x	35Gy	V	S	4	Recidiva tumoral / AIT

A: asintomático; S: sintomático; F: femenino; M: masculino; MB :Meduloblastoma EC: edad de comienzo de la enfermedad; LL: localización de la lesión; D: derecho; I: izquierdo; V: vivo al termino del estudio; EI: Evento de Interés; ECV: signos de enfermedad cerebrovascular; LE : leucoencefalopatía Qx: cirugía; QT: Quimioterapia; RT: radioterapia; DTT: dosis total de radioterapia recibida expresada en Gy; TA: Tumor Astrocítico; Qs: Quístico ;TNEP: T neuroectodérmico primitivo; RI : radioinducido; APJ : astrocitoma pilocítico juvenil; T: no filiado. LE:leucoencefalopatía, RN: Radionecrosis

Tabla 3.35. Complicaciones de los pacientes al termino de la investigación

n 18	No.	%
Radionecrosis/LE	13	72,2
Disfunción cognitiva	12	66,6
Vasculopatía radioinducida	14	77,7
Disfunción endocrina	4	22,2
Mielopatía	9	50,0

VI SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO de la Ecografía Doppler cerebral a través de craniectomías con respecto a otras técnicas de imagen.

Los diagnósticos de eventos como ECV, RN, LE post Radioterapia, Vasculopatías, que ocurren habitualmente en los pacientes tratados por tumores cerebrales son muy difíciles de diagnosticar clínica o imagenológicamente, y ningún método de imagen por si solo es útil en el diagnóstico, aunque está referenciado que método de imagen es considerado el mejor para la aproximación al diagnóstico correcto de cada uno de ellos como se explicó en material y métodos.

En nuestra investigación para establecer el estadio clínico verdadero se combinaron los datos obtenidos: del interrogatorio clínico, examen físico, exámenes complementarios (analítica), estudios de imágenes: TAC, RM, SPECT, análisis histológico si se hubiera realizado y evolución del paciente para constituir la conclusión final del diagnóstico en ausencia de una prueba única que sirve como patrón de oro .

Asimismo, todas las discrepancias entre la ecografía Doppler, TAC, RM y SPECT cerebral fueron evaluadas durante el seguimiento del paciente para valorar si existía modificación de la lesión indicando, retrospectivamente, si dichas lesiones se debían

o no a la sospecha diagnóstica sugerida por ecografía Doppler Cerebral , orbitaria y de TSA (confirmación por la evolución del paciente).

Esta metodología ha sido utilizada previamente por otros autores para establecer el estadio clínico verdadero ().

Se determinó la precisión en la impresión diagnóstica sugerida por los resultados de la Ecografía Doppler cerebral a través de craniectomía , TSA y orbitaria comparando los resultados de los estudios ECO Doppler cerebral con TAC , RM, SPECT cerebral entre sí y con el **patrón oro o estado clínico verdadero**, definido anteriormente, los resultados para cada técnica de diagnóstico por imagen se clasificaron como positivo (1), o negativo (0) para radionecrosis, enfermedad cerebrovascular , recidiva tumoral, leuco encefalopatía postradioterapia, etc.

Finalmente se determinó el estado clínico real de cada paciente. Los resultados con estas cuatro técnicas de imagen fueron comparados con el *estadio clínico verdadero*, considerado el patrón de oro como fue descrito anteriormente.

Tabla 3.36. Sensibilidad y Especificidad del US Doppler con respecto a otras técnicas de diagnóstico por imagen.

	DOPPLER		SPECT		TAC		
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	
E C V	S	92,31	88,37-96,24	7,69	3,76-11,63	45,45	40,73-50,
	E	80,00	69,79-90,21	80,00	69,79-90,21	85,71	78,41-93,
	IV	88,89	86,02-91,75	27,78	24,87-30,68	61,66	58,20-64,
	VP+	92,31	88,37-96,24	50,00	24,58-75,42	83,33	74,82-91,
	VD-	80,00	69,79-90,21	25,00	21,75-28,25	50,0	45,66-54,
	P	72,22	69,32-75,13	72,22	69,32-75,13	61,11	58,20-64,
	IY	0,72	0,72-0,73	-0,12	-0,13- -0,12	0,31	0,31-0,3
	RV+	4,62	4,57-4,66	0,38	0,38-0,39	3,18	3,14-3,2
	RV-	0,10	0,10-0,10	1,15	1,15-1,16	0,64	0,63-0,6

	DOPPLER		SPECT		TAC		
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	
Recidiva Tumoral	S	90,91	86,26-95,56	80,00	69,79-90,21	80,00	69,79-90,
	E	85,71	78,41-93,01	92,31	88,37-96,24	38,46	34,45-42,
	IV	88,89	86,02-91,75	88,89	86,02-91,75	50,00	47,08-52,
	VP+	90,91	86,26-95,56	80,00	69,79-90,21	33,33	29,00-37,
	VD-	85,71	78,41-93,01	92,31	88,37-96,24	83,33	74,82-91,
	P	61,11	58,20-64,03	27,78	24,87-30,68	27,28	24,87-30,
	IY	0,77	0,76-0,77	0,72	0,72- 0,73	0,18	0,18-0,1
	RV+	6,36	6,29- 6,43	10,40	10,28-10,52	1,30	1,30-1,3
	RV-	0,11	0,10- 0,11	0,22	0,21-0,22	0,52	0,51-0,5

	DOPPLER		SPECT		TAC	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
S	92,86	89,20-96,51	50,00	24,58-75,42	83,33	74,82-91
E	50,00	37,20-62,80	43,75	40,48-47,02	83,33	79,04-87

Resultados

	DOPPLER		SPECT		TAC	
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC
S	92,86	89,20-96,51	50,00	24,58-75,42	83,33	74,82-91,85
E	50,00	37,20-62,80	43,75	40,48-47,02	83,33	79,04-87,77
IV	83,33	80,45-86,22	44,44	41,53-47,36	83,33	80,45-86,22
VP+	86,67	83,23-90,10	10,00	4,89-15,11	71,43	64,08-78,77
VD-	66,67	49,68-83,66	87,50	81,11-93,89	90,91	86,26-95,93

	DOPPLER		SPECT		TAC		
	Valor	IC	Valor	IC	Valor	IC	
Radio necrosis	S	91,67	87,41-95,93	90,91	86,26-95,56	18,18	13,50-22,91
	E	83,33	74,82-91,85	71,43	64,08-78,77	85,71	78,41-93,14
	IV	88,89	86,02-91,75	83,33	80,45-86,22	44,44	41,53-47,36
	VP+	91,67	87,41-95,93	83,33	79,04-87,63	66,67	49,68-83,33
	VD-	83,33	74,82-91,85	83,33	74,82-91,85	40,00	36,52-43,25
	P	66,67	63,76-69,58	61,11	58,20-64,03	61,11	58,20-64,03
	IY	0,75	0,75-0,75	0,62	0,62- 0,63	0,04	0,04-0,04
	RV+	5,50	5,44-5,56	3,18	3,16- 3,20	1,27	1,26-1,27
	RV-	0,10	0,10- 0,10	0,13	0,13-0,13	0,95	0,95-0,95

Ecografía Doppler vs RM espectroscopia

Este examen no está ampliamente disponible en nuestro medio, se realizó en dos pacientes, en los resultados fueron concordantes con el Doppler cuando los demás métodos de diagnóstico habituales habían sugerido recidiva tumoral

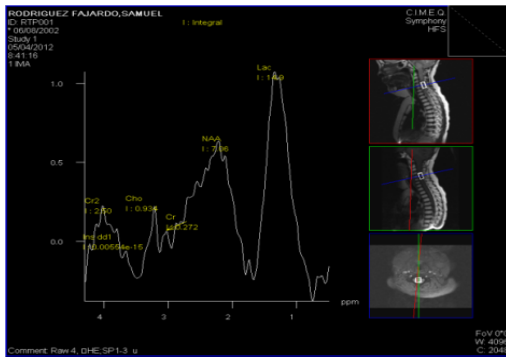


figura 3.68 RME

OBJETIVO 6

Utilidad de los hallazgos en la ecografía Doppler de modificaciones cuantitativas en valores de velocidades, índice de resistencia y pulsatilidad de vasos cerebrales para predecir modificaciones del flujo sanguíneo cerebral antes de que se produzcan cambios estructurales en estos pacientes.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR y su relación con la detección por ecografía Doppler de caída del IR en las arterias cerebrales ACA, ACM, ACP.

Los 15 pacientes que desarrollaron signos hemodinámicos de enfermedad cerebrovascular tuvieron IR por debajo de 0.50 en casi todas las grandes arterias cerebrales ACA, ACM y ACP.

De ellos 11 tuvieron caída del IR por debajo de 0.50 en la ACA, que en la mayoría (10 pacientes) se detectó con la ecografía Doppler entre el año y medio y los 3 años tras la RT (T4, T5), en seis de los casos que desarrollaron signos de ECV se vio precozmente caída del IR en ACA con el Doppler, 5 pacientes ya tenían otros signos de ECV y se detectó caída del IR en la ACA posteriormente, en cuatro pacientes de los que tuvieron otros signos de ECV, el IR en la ACA se mantuvo mayor de 0.50.

En la ACM la caída del IR se concentró entre los tiempos de observación T5 y T6 (entre dos años y tres años tras la RT) y en la ACP entre T4 y T6 (entre 1a y seis meses y tres años tras la RT)

Leucoencefalopatía postRT

Para obtener los resultados en nuestra serie fueron revisados los hallazgos de la ecografía de ventriculomegalia, atrofia, hipo e hiper ecogenicidades focales y fueron correlacionados con los hallazgos de la TAC, Spect, IRM que fue usada esta última como prueba de referencia tal y como se explicó en material y métodos obtenida al final del estudio (4 - 6 años post RT) en secuencias axiales sagitales y coronales T1, T2 y Flair sagital los hallazgos fueron revisados por un radiólogo a ciegas para los resultados de otros

métodos de imagen basados en los criterios de terminología común para eventos adversos (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v3.0)

Grado I Estos cambios comprenden aumento medio del espacio subaracnoideo y /o ventriculomegalia y/o pequeñas hiperintensidades focales en T2 fueron evidentes en 8 de los 12 pacientes y cambios grado II (moderado incremento del espacio subaracnoideo y/o moderada ventriculomegalia y/o hiperintensidades focales en T2 que se extienden al centro oval) fueron encontradas en los restantes casos (Kellie SJ, Chaku J, Lockwood LR, et al. Late magnetic resonance imaging features of leukoencephalopathy in children with central nervous system tumours following high-dose methotrexate and neuraxis radiation therapy. Eur J Cancer 2005; 41: 1588-1596). Todos habían recibido RT craneoespinal con portal de irradiación en base del cráneo y tenían entre 3 y 4 años post RT, la ecografía detectó las ecogenicidades en el parénquima cerebral y mucho antes alteraciones en las velocidades e IR de arterias cerebrales, las lesiones también aparecieron en otros sitios distintos del portal de irradiación, predominando en núcleos basales corteza occipital y cerebelo.

RADIONECROSIS

En nuestra serie tuvieron signos de radionecrosis de algún tipo el 61% de los casos (13 pacientes) de ellos el 84,6% (11pacientes) habían recibido dosis mayores de 3500 frente al 40% que habían recibido dosis menores de 3500 (2 pacientes). En el 81,8%, de estos pacientes (9 pacientes), hubo una caída del IR de arterias cerebrales a menos de 0.50 en la ecografía Doppler antes de que se diagnosticara RN por otros estudios de imágenes, en la mayoría la RN ocurrió entre los momentos T5 y T7,(entre los 2 y 4 años tras la RT).

5 pacientes no desarrollaron ningún signo de radionecrosis, aunque en 4 de ellos el IR de arterias cerebrales había caído por debajo de 0.50, el otro paciente tuvo IR mayor de 0.50 y no desarrolló RN. En todos los casos excepto en 2 la caída del IR por ecografía Doppler precedió a la aparición de la imagen sugestiva de RN (comenzó a detectarse caída del IR entre T2 y T3 y se

mantuvo en estudios posteriores mientras que la imagen sugestiva de radionecrosis por ecografía o por otros métodos apareció más tardíamente, solo en dos casos la caída del IR fue detectada con Eco Doppler pero no precedió a la imagen parenquimatosa de RN. Para definir caída del IR se tomó IR en la ACM izquierda, se definió caída del IR a la disminución de este parámetro en la ACM izquierda por debajo de 0.55 y se definió tiempo de caída al momento a partir del cual el valor del IR en ACM no se modificó y se mantuvo en mediciones posteriores con ecografía Doppler sin ascender a valores de normalidad.

CAVIDAD PORENCEFÁLICA

12 casos (66,7 %) tuvieron cavidad porencefálica en 11 de ellos se encontró por ecografía Doppler IR por debajo de 0.50 , en 6 de ellos se detectó la caída del IR antes de que se viera imagen de cavitaria en el parenquima cerebral, el descenso del IR se produjo entre T₁ y T₃ y la imagen de la cavidad se objetivo entre los tiempos T₄ y T₆, en 4 de los casos se detectó caída del IR en T₆ y se había encontrado lesión quística por ecografía en T₅ (3 pacientes) y T₃. 6 pacientes en los que se detectó caída del IR en T₇ no desarrollaron cavidad porencefálica.

Figura 113 relación tiempo de detección de caída de IR por debajo de 0.50 y tiempo de aparición de imagen de cavidad porencefálica.

RECIDIVA TUMORAL

Se relacionó más este evento con la variable aumento de vascularización, en cuatro pacientes que tuvieron recidiva tumoral se detectó en todos aumento focal de vascularización al Doppler, la recidiva se detectó con el Doppler antes que con otro método de imagen en 1 paciente mientras recibía RT, al año y 6m post RT, a los 2 años post RT (T₂, T₃, T₅).

Test de Concordancia

La tabla 3.37 corresponde a la escala utilizada con frecuencia para expresar cualitativamente la fuerza de la concordancia, según Landis y Koch⁴. Según sea el valor de kappa obtenido es posible afirmar en el caso de nuestra investigación que el diagnóstico formulado con ecografía Doppler cerebral realizada a través de áreas de craniectomía tiene una concordancia de determinada fuerza con respecto a la prueba que se considera hasta el momento el gold standart y el estadio clínico verdadero determinado como se explicó en material y métodos en los casos de nuestra serie que sería para nosotros el patrón de oro para el diagnóstico de determinado evento. Decidimos evaluar la concordancia entre estos métodos de diagnóstico por imagen con respecto a los eventos que con más frecuencia se reportan en pacientes tratados por tumores cerebrales: Enfermedad cerebrovascular, Recidiva tumoral, leucoencefalopatía postRT Radionecrosis.

Tabla 3.37 Valoración del coeficiente kappa (Landis y Koch, 1977)

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre
0,01 - 0,20	Leve
0,21 - 0,40	Aceptable
0,41 - 0,60	Moderada
0,61 - 0,80	Considerable
0,81 - 1,00	Casi perfecta

A partir de las cuatro eventos que relacionamos como se muestra en la tabla 3.38, se puede observar que los resultados que obtuvimos del test de kappa muestran que con la Ecografía Doppler Cerebral , oftálmica y de TSA se alcanzó una correlación estadísticamente significativa con el patrón de oro para todos los eventos con una fuerza de concordancia considerable (entre 0.61 y 0.80) según la escala de Landis y Koch, excepto para la leucoencefalopatía postRT que aunque fue estadísticamente significativo la concordancia fue moderada , $\kappa = 0.47$ ($p = 0.0425$), fluctuando entre -0.03 y 0.97, $\kappa = 0.47$ ($p = 0.0425$).

(Tabla 3.37 Test de concordancia para eventos de interes (ECV, RN, Recidiva, LE)

PRUEBA/EVENTO	κ	IC (95%)	K mín. / K máx.		Valor de p
DOPPLER-ECV	0.72	0.36- 1.00	-0.05	0.78	0.0022
DOPPLER-RN	0.75	0.42- 1.00	-0.05	0.78	0.0015
DOPPLER-RECIDIVA T	0.76	0.46- 1.00	-0.05	0.78	0.0012
DOPPLER-LE post RT	0.47	-0.03- 0.97	-0.09	0.67	0.0425

Tabla. Prueba de concordancia. Test de kappa.

PRUEBA/EVENTO	κ	IC (95%)	K mín. / K máx.		Valor de p
SPECT- ECV	-0.07	-0.30-0.16	-0.56	0.05	0.4568
SPECT-RN	0.64	0.27-1.00	-0.09	0.67	0.0062
SPECT-RECIDIVA T	0.7	0.36-1.00	-0.05	0.78	0.0022
SPECT-LE post RT					

PRUEBA/EVENTO	κ	IC (95%)	K mín. / K máx.		Valor de p
TAC-ECV					
TAC -RN					
TAC -RECIDIVA T					
TAC -LE post RT	0.64	0.27-1.00	-0.09	0.67	0.0062

PRUEBA/EVENTO	κ	IC (95%)	K mín. / K máx.		Valor de p
RMN-ECV	0.00	-0.26-0.26	-0.44	0.11	1.0000
RMN -RN	0.26	-0.22-0.75	-0.16	0.48	0.2605
RMN -RECIDIVA T	0.75	0.42-1.00	-0.05	0.78	0.0015
RMN -LE post RT	0.55	0.11-0.99	-0.09	0.67	0.0168

Influencia del resultado de la ECOGRAFIA DOPPLER en la toma de decisiones terapéuticas

Orientó el seguimiento de manera directa y sugirió otro método de examen en 10 pacientes: En 3 de ellos se detectó la presencia de vasos de neoformación tumorales dentro del lecho quirúrgico antes que con otro método de diagnóstico por imágenes sugiriendo restos tumorales (tras la cirugía inicial) o progresión tumoral (1) o recidiva tumoral(1) (Figura). En otros tres

pacientes se descartó esta posibilidad cuando los otros estudios de imágenes (incluyendo RM) fueron dudosos o sugirieron recidiva tumoral por ecografía se pudo afirmar radionecrosis, en estos casos se sugirió realizar SPECT cerebral y en uno de los pacientes logró realizar ERM (figura) comprobándose el resultado sugerido en ecografía, en este caso se realizó nueva RM en otro centro especializado y se comprobó radionecrosis por imagen y por la evolución clínica posterior. En otros pacientes se identificaron signos ecográficos de edema cerebral tanto por las alteraciones en modo B como por los parámetros hemodinámicos al Doppler, progresión de la hidrocefalia por disfunción de catéteres o hidrocefalia estabilizada.

- En seis casos se identificaron alteraciones vasculares extracraneales que no se diagnosticaron con otros métodos de diagnóstico y alteraciones vasculares intracerebrales: asintomáticas como telangiectasias (figuras elissannys) calcificaciones o ecogenicidad focal parenquimatosas.

- En dos casos se detectaron alteraciones que sugirieron isquemia,
- en tres pacientes se detectaron alteraciones vasculares antes de comenzar la RT.

- En 3 casos no se encontraron alteraciones específicas o inequívocas de vasculopatía intracerebral o extracraneal (TSA) pero la ausencia de alteraciones cerebrales en modo B en morfología y parámetros hemodinámicos vasculares intracerebrales y de vasos del cuello también aportó información para el seguimiento.

En 12 casos a partir de las alteraciones vasculares encontradas en la ecografía Doppler se realizaron test psicométricos y cognitivos individualizados para la edad lo cual ayudó a detectar alteraciones en las esferas cognitivo afectiva que no se habían explorado y se sugirió la realización de SPECT perfusión para corroborar alteraciones del flujo regional que pudieran explicar desde el punto de vista funcional áreas cerebrales relacionadas con estas alteraciones a partir de lo cual se orientó manejo específico de estos casos por cuidadores y maestros.

CONCLUSIONES

Primera parte de la investigación: Se estudiaron prospectivamente con ecografía Doppler cerebral, en un período de 6 años, 517 pacientes pediátricos con fontanela anterior permeable, de ellos 369 se incluyeron en una muestra de niños normales, considerados así aquellos que fueron productos de embarazo normal a término, parto eutócico, peso normal, sin complicaciones perinatales, con examen físico neuropediátrico negativo, desarrollo psicomotor normal y ecografía cerebral convencional realizada en nuestro centro sin alteraciones. Se realizaron como mínimo dos exploraciones ecográficas y como media tres, en ningún caso se empleó sedación, como ventanas para la exploración se tomaron la fontanela anterior, antero lateral y agujero magno, se realizaron cortes coronales, sagitales, axiales y tangenciales, se exploraron estructuras vasculares cerebrales comparativamente de un hemisferio y del otro, se aceptó como buena la toma de muestra cuando tras chequear los parámetros correctos del equipo (entiéndase ángulo de insonación, volumen muestra, rango de velocidad, frecuencia de repetición de pulsos) los valores eran similares después de repetidas tomas en la misma arteria insonada. El estudio tuvo una duración mínima de 30 minutos, se estudiaron comparativamente de ambos lados: arteria carótida interna (ACI), cerebral anterior (ACA), cerebral media (ACM), cerebral posterior (ACP), arteria basilar (AB), arterias corticales, venas cerebrales internas, vena de galeno (VG), senos venosos. Se tomaron de cada arteria los parámetros velocidad pico sistólica (VPS), velocidad final diastólica (VFD), velocidad media (VM), índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP). Para analizar los resultados el total de pacientes estudiados se organizó por grupos de edades, prefijados teniendo en cuenta las variaciones encontradas en la bibliografía

OBJETIVO PRIMARIO

Valorar la eficacia de la ecografía Doppler cerebral realizada sin interposición ósea a través de craniectomías, suturas permeables u orificios de trépanos en la evaluación secuencial de la hemodinámica de los vasos sanguíneos cerebrales en una población de niños con tumores irradiados.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar, mediante exploraciones secuenciales con ecografía Doppler las modificaciones de velocidades, índices de resistencia, pulsatilidad y calibres de las principales arterias cerebrales, vasos del cuello y oftálmicas y su relación con momento de la radioterapia, edad, dosis, localización y tamaño tumoral en el tejido cerebral sano.
- Determinar si es posible con esta técnica, identificar vasos sanguíneos tumorales y monitorizar en ellos modificaciones secuenciales de velocidades, índices de resistencia, pulsatilidad y calibres.
- Comparar los resultados de eco Doppler cerebral, adquiridos mediante transductor en área de craniectomía, con los obtenidos en TAC, RM, SPECT, resultados morfológicos y clínicos en la predicción, diagnóstico y seguimiento de afecciones neurológicas detectadas.
- Relacionar las modificaciones de velocidades, IR, IP de las arterias cerebrales con alteraciones neurocognitivas en los pacientes de nuestra serie.
- Evaluar la utilidad diagnóstica de los hallazgos en la ecografía Doppler de modificaciones cuantitativas de parámetros hemodinámicos en arterias cerebrales para determinar alteraciones de FSC antes de que se produzcan alteraciones estructurales cerebrales macroscópicas objetivables por imágenes en estos pacientes.

revisada en relación a cambios con la edad del desarrollo neuroanatómico del Sistema Nervioso Central (SNC), las variaciones de otros estudios que medían parámetros hemodinámicos de los vasos cerebrales en niños sanos y en cuanto a la variación o estabilidad de los valores de velocidad cada mes de vida encontrados en nuestra propia muestra.

Segunda parte de la investigación: Se estudiaron prospectivamente, durante 5 años 18 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral, edad 0-18 años, con fontanela permeable, orificio de trépano o área de craniectomía a través de la cual se pudiera realizar la ecografía sin interposición ósea, que fueron remitidos para realizar ecografía cerebral con técnica Doppler al servicio de imagenología del Hospital Pedro Borras, el estudio se realizó a ciegas para los resultados de otras técnicas de imagen, se realizaron ecografías secuenciales en varios tiempos: antes de la cirugía (6 pacientes), después de la cirugía y antes de comenzar radioterapia, durante la radioterapia y después de terminar la radioterapia en varios momentos: entre tres y seis meses, 1 año, 1 año y seis meses, dos años, tres años, 4 años o más post-radioterapia. En todos los casos se inició el examen cerebral con ecografía convencional en escala de grises en cortes coronales, sagitales, axiales y tangenciales, en todos se realizó además de la exploración de las arterias cerebrales de cada lado, ecografía de tronco supra-aórticos (arterias carótida y vertebral) y ecografía transorbitaria para evaluar la arteria oftálmica y carótida interna. En todos los vasos explorados se midió calibre y se tomaron los parámetros de velocidad pico sistólica, final diastólica y media, índices de resistencia y pulsatilidad.

Los detalles de los tratamientos quirúrgicos fueron recogidos de la historia clínica de cada paciente directamente del informe operatorio: donde se referían los hallazgos del neurocirujano en cuanto a tamaño, invasividad y extensión de la resección tumoral (total o parcial) no todos los casos fueron intervenidos en el mismo centro ni por el mismo neurocirujano, pero seguían el protocolo habitual neuroquirúrgico para pacientes pediátricos(citar Goyenechea) los datos del diagnóstico anátomo- patológico fueron tomados de los informes emitidos por el Servicio de Anatomía Patológica, los relacionados con la radioterapia de los registros en la historia clínica de cada paciente en cuanto a volumen tumoral, dosis total, dosis fraccionada, sesiones, número e incidencia de campos, volumen irradiado, órganos de riesgo, dosis por órgano de riesgo, terapia adyuvante, neo adyuvante. Todos los pacientes incluidos en este estudio siguieron el protocolo de radioterapia utilizado por el Servicio de Oncología Radioterápica del INOR, que consistió en la irradiación del volumen tumoral postquirúrgico, con un margen perilesional de 1 a 2 cm, dosis total distribuída entre 25 y 30 sesiones de 1,5 a 1,8 Gy por sesión. Con cálculos de dosis totales y áreas específicas según la localización, tamaño y tipo tumoral de cada paciente En la mayoría de los casos se utilizó acelerador lineal y en casos de rotura del equipo, cobalto 60.

Se confeccionó una planilla de recogida de datos (**anexo I**), donde se registraron, los detalles del interrogatorio, los recogidos de la historia clínica, los datos del examen físico y los resultados de los estudios de imágenes.

A los pacientes se les realizó test psicométrico, cognitivo-conductual y examen oftalmológico en dos momentos del estudio.

Se compararon los resultados de los hallazgos en la ecografía de estos pacientes con los encontrados en otras técnicas de imagen realizados como máximo con dos días de diferencia.

Todos los estudios ecográficos fueron realizados en el mismo centro hospitalario por el mismo médico radiólogo, los estudios de tomografía, resonancia, SPECT cerebral, RM espectroscopia, fueron realizados e interpretados por facultativos de otros centros a ciegas para los resultados de la ecografía y de otros estudios de imagen distintos al que estaban interpretando.

Con este proyecto nos proponemos estudiar parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral por Ultrasonografía Doppler Color en una población de niños cubanos con tumores irradiados. Monitorizar mediante la evaluación secuencial los cambios vasculares en tejido cerebral sano y tumoral. A más largo plazo determinar en tiempo real a través de la ecografía seriada si es posible la apertura de una ventana terapéutica que permita individualizar el tratamiento y detectar efectos tardíos en estos pacientes, correlacionándolos con dosis de irradiación, volumen y modificaciones vasculares encontradas.

Es un estudio prospectivo que continuará aún después de terminado el período propuesto cuyos resultados se presentan en este reporte, para evaluar cambios vasculares cerebrales a largo plazo en pacientes pediátricos irradiados.

Selección de variables

La selección de las variables para ambas fase de la investigación se realizó en correspondencia con el problema de investigación y los objetivos planteados.

La operacionalización de las variables se muestra a continuación:

Variables	Clasificación	Unidad de medición
Edad	Cuantitativa continua	años
Sexo	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Diagnóstico	Cualitativa Nominal	Astrocitomas Meduloblastomas T de tallo cerebral Otros
Tratamiento	Cualitativa Nominal	Quimio y radioterapia Cirugía + radioterapia Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia
Localización	Cualitativa Nominal	Irradiación craneoespinal Holocraneal localizada
Tamaño Tumoral	Cuantitativa Continua	(≤5 cm, >5 cm)
Dosis total de Radioterapia	Cuantitativa Discreta	cGy
Dosis de fraccionamiento	Cuantitativa Discreta	cGy
Dosis órganos de riesgo	Cuantitativa Discreta	cGy
Velocidad Pico Sistólica	Cuantitativa Continua	cm/seg
Velocidad final diastólica	Cuantitativa Continua	cm/seg
Velocidad media	Cuantitativa Continua	cm/seg
Índice de resistencia	Cuantitativa Continua	
Índice de Pulsatilidad	Cuantitativa Continua	
Calibre vascular	Cuantitativa Continua	mm
Complejo Intima-Media	Cuantitativa Continua	mm
Trastorno Sensitivo	Cualitativa Nominal	Si No

Trastorno motor	Cualitativa Nominal	Si No
Trastorno del aprendizaje	Cualitativa Nominal	Si No
Trastorno del habla	Cualitativa Nominal	Si No
Tiempo de evaluación con ecografía Doppler	Cualitativa Ordinal	T1= Antes de la Radioterapia T2= Durante la Radioterapia Después de de la RT: T3= 6 m T4= 1a - 1a y 6 m T5= 2 años T6= 3 años T7= 4 años

Los valores de velocidad de cada arteria estudiada, así como los índices de resistencia y pulsatilidad, calibre vascular, medidas de profundidad de los vasos se obtuvieron mediante el programa computarizado que trae el equipo de ecografía. Se exploraron y tomaron mediciones de las arterias de cada lado, derecho e izquierdo. Las arterias se agruparon por regiones de interés; en arterias del cuello y ojo, Arterias cerebrales, Arterias cerebelosas, área tumoral y peritumoral. Para cada arteria se tomaron mediciones en siete momentos de la evolución de la enfermedad ya descritos que conformaron la variable tiempo de evaluación con ecografía Doppler.

PRIMERA PARTE DE LA INVESTIGACIÓN

Criterios de selección:

La primera parte de la investigación abarcó un período de 6 años, de toda la población atendida, se tomó una muestra de 517 pacientes pediátricos teniendo en cuenta el método de inclusión y exclusión.

Como criterios de inclusión en la muestra general se establecieron: pacientes con fontanela anterior abierta, por tanto estaban en un rango de edad entre 0 y 24 meses; que fueran remitidos a consulta de ultrasonido del Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana para realizarse ecografía cerebral provenientes de los servicios de neonatología, pediatría, neurología y/o neurocirugía de los hospitales Pediátricos y Maternos infantiles de la Habana.

Criterios de exclusión en la muestra general: pacientes con fontanelas puntiformes que no permitieran visualizar completamente las estructuras cerebrales, todos aquellos en los que el estudio Doppler tuvo dificultades técnicas o que el examen no se logró realizar con el paciente calmado.

Esta muestra de 517 pacientes se dividió en 2 subgrupos; un subgrupo que quedó constituido por 369 pacientes considerados normales. Criterios de inclusión en este subgrupo: aquellos que fueron productos de embarazo normal a término, parto eutócico, Apgar normal, peso normal, sin complicaciones perinatales, con examen físico neuropediátrico negativo, desarrollo psicomotor normal y ecografía cerebral convencional realizada en nuestro centro sin alteraciones. Se excluyeron de este grupo (criterios de exclusión) aquellos nacidos que fueron producto de embarazo patológico, parto distócico, antecedentes de prematuridad o complicaciones perinatales, con examen físico neuropediátrico anormal y ecografía cerebral convencional con alteraciones.

Este grupo de niños sanos fue dividido en dos subgrupos:

Un subgrupo de neonatos sanos con edad postnatal entre 66 horas y 30 días de vida y un subgrupo de niños mayores de 30 días de edad. A los pacientes menores de 30 días se les realizó 2 ecografías Doppler como mínimo, entre las 72h y a los 7 días de vida y entre el día 20 y 30 de vida postnatal. Si se detectaba anomalía en la ecografía inicial se repetía el estudio pero se retiraba de este grupo de datos y se incluyeron en el reporte de afecciones encontradas en niños enfermos (figura 2).

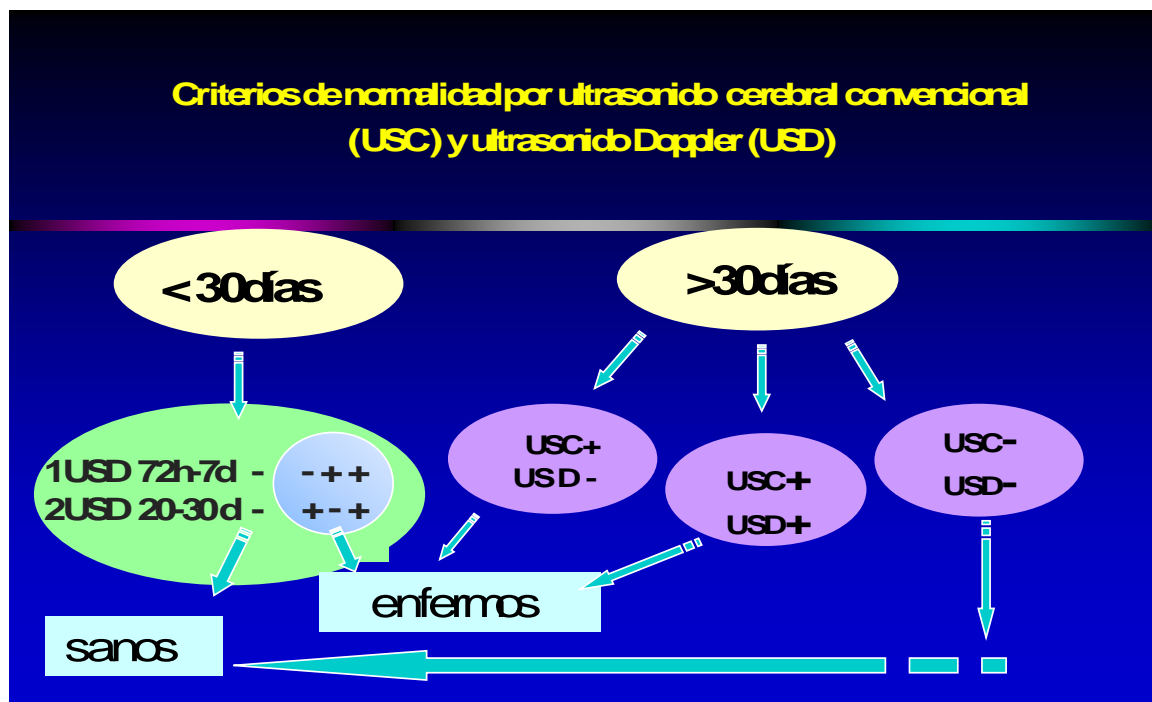


Figura1: Primera parte de la investigación: Grupo de pacientes sanos (n=369) que cumplían criterios de normalidad referidos en "Criterios de inclusión", en los que además de ser productos de embarazo normal a término, parto eutócico, Apgar normal, peso normal, sin complicaciones perinatales, con examen físico neuropediátrico negativo, desarrollo psicomotor normal y ecografía cerebral convencional realizada en nuestro centro sin alteraciones, se les realizó como mínimo 2 ecografías cerebrales con técnica Doppler color, negativas de alteraciones de los parámetros hemodinámicos de la vascularización cerebral, ni del mapa de flujo vascular. Los casos considerados sanos por todos los criterios fueron utilizados para obtener valores de referencia de normalidad de parámetros hemodinámicos del flujo vascular en arterias cerebrales en la muestra estudiada.

Procedimientos realizados a la muestra seleccionada

Examen físico neurológico

Se realizó examen físico por un neuropediatra el mismo día y previo a la primera ecografía y se clasificaron los recién nacidos como normales, sospechosos y patológicos.

La evaluación combinada del examen neurológico normal, antecedentes patológicos personales negativos, y ecografía cerebral convencional normal y ecografía Doppler cerebral normal permitió seleccionar a los niños normales (64-66).

Preparación del paciente. La preparación va destinada a mantenerlos tranquilos durante el tiempo que dura el examen que como mínimo en esta investigación fue de 30 minutos.

En nuestro protocolo se incluyeron niños de diferentes grupos de edades. En la primera parte de esta investigación no se trabajó con los pacientes de la sala de cuidados intensivos neonatales sino con niños normales de alta de la maternidad entre 66h de vida a 2 años, por lo cual en los pacientes más pequeños incluidos: los neonatos, prácticamente no se necesitaba de proceder alguno para lograr la quietud durante el tiempo que duró la exploración, en otros consistía en un chupete embebido en una sustancia edulcorante (jarabe de fresa) y/o se le administraba el alimento unos minutos antes de comenzar el examen y en pocos casos durante el mismo por uno de los padres con lo cual muchas veces durante el estudio se quedaban dormidos o se concentraban en el biberón sin prestar atención al roce del transductor con su cabeza.

En todos los casos durante la realización del estudio, se colocó al paciente en decúbito en distintas posiciones: prono, lateral, oblicua derecha e izquierda. En pocos casos en los brazos de un familiar.

En niños mayores un entorno apacible con la habitación decorada con juguetes y poca luz, sin ruido, a veces con música incidental, con una temperatura agradable hace el examen menos amenazador. En muchos casos resultó de utilidad explicarles el procedimiento a los niños mayores y dejarles que tocasen el transductor todo lo cual ayuda a reducir su temor.

En todos los casos se permitió la presencia de uno de los dos padres o ambos y en los pacientes más inquietos se utilizaron maniobras de distracción y/o inmovilización manual.

Fue necesaria mucha paciencia por parte del ecografista. No es valorable un estudio con Doppler en el cual el paciente esté inquieto o llorando. Por lo que se excluyeron de esta investigación 47 pacientes en los cuales no se lograron condiciones apropiadas, como se mencionó previamente.

Sedación: no se utilizó.

Estudios de imágenes

En todos los pacientes se realizó como mínimo dos exploraciones ecográficas y como media tres. Para realizar el estudio ultrasonográfico los pacientes se colocaron en decúbito supino con la cabeza en posición mediana, calmados, no se utilizó sedación salvo en casos excepcionales. Se exploraron las estructuras vasculares cerebrales comparativamente de un lado y otro, se aceptó como buena la toma de muestra cuando tras chequear los parámetros técnicos correctos del equipo

(entiéndase ángulo de insonación, volumen muestra, rango de velocidad) los valores eran similares después de repetidas tomas en las arterias ambos lados. El estudio tuvo una duración mínima de 30 minutos. Se tomaron imágenes en la mayoría de los casos impresas en papel se registraron por escrito los resultados para el análisis posterior.

El examen se realizó en tres tiempos durante la misma exploración:

- ✓ **Ecografía en modo B** transfontanelar haciendo barridos en cortes coronales, sagitales y axiales.
- ✓ **Ecografía Doppler color** por vía transfontanelar anterior, media, y posterior, por vía transtemporal y en muy pocos casos a través de la fontanela posterior.
- ✓ **Eco Doppler pulsado.**

En todos los casos fue realizada una ecografía cerebral convencional con un equipo COMBINSON 310 con transductores de 5 y 7,5 MHz uno o dos días previo a la realización del estudio Doppler.

En una etapa inicial la investigación estuvo enfocada en la familiarización con la técnica del Doppler, la identificación de los distintos vasos intracraneales y su mejor vía de visualización e insonación en los pacientes a distintas edades y seguidamente al análisis de la onda de velocidad de flujo o espectro Doppler. El estudio fue realizado cuidadosamente evitando parámetros que pudieran alterar las medidas de velocidad, ajustando el ángulo de insonación, el rango de velocidad, la frecuencia de repetición de pulso y el volumen muestra (véase apartado Consideraciones Técnicas).

Se estudiaron comparativamente las Carótidas Internas, las Arterias Cerebrales Anteriores, las Arterias Cerebrales Medias y Posteriores, la Arteria Basilar, Arterias Corticales, venas Cerebrales Internas, la Vena de Galeno, los senos venosos.

Los parámetros de velocidad de flujo cerebral (pico sistólica, pico diastólica, velocidad temporal media) y los índices de resistencia y pulsatilidad fueron medidos automáticamente con el programa computadorizado que trae el equipo.

Este proceder diagnóstico, la ecografía Doppler color transfontanelar, requiere una considerable paciencia, destreza y experiencia del ecografista, los resultados que se obtienen son operador dependiente, se necesita ajustar constantemente durante cada exploración los parámetros antes referidos y realizar el estudio de manera cuidadosa, el conocimiento de la anatomía cerebral y de la fisiopatología de las lesiones cerebrales sirve para obtener el máximo rendimiento de esta técnica (12,62, 63).

A los pacientes en los que la ecografía Doppler fue positiva se les realizó Tomografía Axial Computadorizada para corroborar los diagnósticos y a algunos casos en que fue normal siempre después del estudio ecográfico. En algunos pacientes se realizó Resonancia Magnética y / o Gammagrafía isotópica cerebral (SPECT).

Definición de los patrones de normalidad por ecografía Doppler

Los patrones de normalidad de los valores de velocidades de flujo sanguíneo cerebral se definieron:

- Por los resultados obtenidos en nuestra propia serie de niños sanos de distintos grupos de edad.

- Por aproximación a los resultados referidos en la bibliografía revisada de diferentes estudios en grupos de niños sanos.

Para analizar los resultados el total de pacientes estudiados se organizó por grupos etáreos de 66 h a 30 días, 31días a 3meses, 4 a 12meses, 13 a 18meses y 19 a 24meses que se prefijaron teniendo en cuenta variaciones encontradas en la bibliografía revisada en cuanto a cambios con la edad del desarrollo neuroanatómico del SNC (58), en otros estudios que median parámetros hemodinámicos de los vasos cerebrales (52, 53, 73, 74) y en cuanto a la variación o estabilidad de los valores de velocidad cada mes de vida encontrada en nuestra propia muestra.

Equipos utilizados

Todos los exámenes fueron realizados por el mismo médico radiólogo. Se utilizaron a lo largo de la primera parte de investigación, tres equipos de ultrasonido con técnica Doppler: en los primeros 3 años se trabajó con un equipo de Ultrasonido con Doppler pulsado y codificado a color con transductores sectoriales de 3,5; 5 y 7,5 MHz marca COMBINSON 420 de la firma Kretz fabricado en el año 1995, posteriormente con un equipo de la firma Siemens con transductores sectoriales de 7,5 MHz, 5mhz y lineal de 3,5 MHz y durante los últimos dos años de la investigación con un equipo de ultrasonido digital modelo Sonoace 6000C de la firma Medison con transductores multifrecuenciales lineal, convexo y microconvexo de 7,5mhz, 5-9mhz y 3-7mhz todos tenían Doppler color, Doppler pulsado, Power Doppler. En todos se obtenían las imágenes en tiempo real de la ecografía en modo B, el Doppler color y el espectro de flujo.

Recolección de los datos:

Como instrumento de recolección de la información se confeccionó una planilla de recogida de datos que se aplicó personalmente compuesta por datos de la anamnesis, datos registrados en la Historia Clínica y registros de los estudios de imágenes realizados: resultados de la ecografía Doppler, TAC, RM,SPECT, entre otros.

2.2. SEGUNDA PARTE DE LA INVESTIGACIÓN:

Selección de la muestra.

En la segunda parte de la investigación se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional de seguimiento, en el que se evaluaron en un período de 5 años los pacientes que fueron remitidos a la consulta de ultrasonido del Hospital Pediátrico Docente Pedro Borrás Astorga ubicado en La Habana, Cuba para realizarse ecografía cerebral con técnica Doppler, provenientes de los servicios de Oncología Pediátrica de principales hospitales pediátricos de la ciudad de La Habana, el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) y/o del servicio de Radioterapia del Instituto Nacional de Oncología y Radioterapia de La Habana, INOR, a donde fueron remitidos para recibir tratamiento radiante por diagnóstico de tumor cerebral.

Todos los pacientes **incluidos** en este estudio proceden de centros asistenciales cubanos, todas las exploraciones ecográficas con técnica Doppler se realizaron en el mismo centro, por el mismo equipo de trabajo.

De la población total estudiada se seleccionó una muestra teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión quedando un total de 18 pacientes para nuestro estudio.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de tumor cerebral de nueva aparición, propuestos para tratamiento radiante que fueron remitidos a nuestro servicio para la realización de ecografía Doppler Cerebral entre 2006-2009, que tuvieran fontanelas abiertas, suturas diastasadas, craniectomías u orificios de trépano que permitieran hacer el estudio ecográfico sin interposición ósea visualizando directamente parénquima cerebral y sus vasos sanguíneos en tiempo real, edad entre 0 y 18 años.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no tuvieran área de craniectomía u orificio de trepano que permitiera realizar ecografía cerebral sin interposición ósea, abandono del estudio, negación a participar en la investigación.

Procedimientos realizados a la muestra seleccionada

Examen cerebral con Ecografía Doppler

Se definieron siete momentos para la evaluación de los pacientes (T₁ al T₇):

- ✓ Antes de iniciar la Radioterapia.
- ✓ Durante la Radioterapia
- ✓ Entre 3 y 6 meses después de terminar la Radioterapia
- ✓ De 1 año a 1 año y 6 meses tras la Radioterapia
- ✓ A los 2 años después de terminar la Radioterapia
- ✓ A los 3 años después de terminar la Radioterapia
- ✓ A los 4 años o más después de terminar la Radioterapia

El examen ecográfico Cerebral se realizó en tres fases durante la misma exploración:

Primera fase: Ecografía en modo B, haciendo barridos en cortes coronales, sagitales, axiales y tangenciales, en planos anterior, medio y posterior, a través del área de craniectomía, orificio de trepano y/o ambos, sutura temporo-parietal de cada lado, se exploró también región posterior del cráneo, con el paciente en decúbito prono a través de agujero occipital o área de craniectomía a ese nivel; para identificar cualquier tipo de alteración de la anatomía ecográfica cerebral normal, parenquimatosa o ventricular, fundamentalmente para identificar área tumoral y peritumoral, lesiones ocupantes de espacio tras la cirugía, ecorrefringencias, cavidades porencefálicas, desplazamientos.

En la **segunda fase** en la misma exploración se realizó: Ecografía Doppler color, para evaluar principalmente territorios vasculares anterior, medio y posterior y vascularización del cerebelo, comparativamente de ambos lados, identificar si era posible vascularización en área tumoral y peri tumoral, aumentos o disminuciones regionales de la vascularización en otras áreas cerebrales, definir dilataciones vasculares o disminuciones de calibres, desplazamientos, imágenes focales vascularizadas o avasculares. En un **tercer momento** se realizó Eco Doppler pulsado para evaluar la morfología del espectro y tomar mediciones de las arterias insonadas. Se estudiaron comparativamente de cada lado: las arterias Carótidas Internas, Arterias Cerebrales Anteriores, las Arterias Cerebrales Medias y Posteriores, la Arteria Basilar, Arterias Cerebelosas, venas, senos venosos. Los parámetros de velocidades de flujo sanguíneo cerebral : velocidad pico sistólica, final diastólica, velocidad media y los índices de resistencia y pulsatilidad fueron medidos automáticamente con el programa computadorizado que trae el equipo.

Equipos e Ecografía

Se utilizaron a lo largo de la segunda parte de investigación, dos equipos de ultrasonido con técnica Doppler codificada a color,: en los primeros 3 años se trabajó con un equipo de Ultrasonido con Doppler pulsado y codificado a color, marca ALOKA 3300C de fabricación japonesa, de la firma Hitachi, con plataforma digital y transductores multifrecuenciales lineal, convexo y microconvexo de 7,5mhz , 5-9mhz y 3-10mhz fabricado en el año 1999 y durante los últimos dos años de la investigación con un equipo de ultrasonido digital de la misma marca ALOKA, modelo SSD alfa 10, con transductores multifrecuenciales lineal, convexo y microconvexo de 7,5mhz, 5-9mhz y 10-20mhz todos tenían Doppler color, Doppler pulsado, Power Doppler. En todos se obtenían las imágenes en tiempo real de la ecografía en modo B, Doppler color y el espectro de flujo. ambos equipados con paquetes de programas computadorizados para procesamientos y obtención de los parámetros de velocidades, previamente ajustados para cada región a explorar, independientes de otros modificables por el ecografista para obtener adecuadamente los mediciones de los parámetros hemodinámicos tales como ganancia de color, ángulo de insonación, volumen muestra, rango de velocidades del vaso explorado, como se ha explicado en el acápite consideraciones técnicas para evitar registros erróneos

Exploración de vasos del cuello

En todos los pacientes se exploró región del cuello a cada lado para evaluar arterias carótidas y vertebrales, el mismo día, con elmismo equipo y previo a realizar la ecografía Doppler cerebral . Se diseñó así por la repercusión que puede tener este

sector vascular en las alteraciones de la circulación cerebral y para evaluar alteraciones en relación con la radioterapia de esta región que queda dentro del portal de irradiación () en la población de estudio.

El estudio se realizó con el equipo de ecografía Doppler, con transductor lineal de alta frecuencia entre 5 y 10 MHz, utilizando el protocolo habitual de exploración de troncos supra aórticos (TSA): (citar): paciente en decúbito supino, la cabeza ligeramente hiperextendida con rotación de 45° hacia el lado que no se explora.

La exploración ecográfica se realizó en **tres pasos**: en modo B escala de grises, Doppler color y Doppler pulsado. En modo B se evaluaron arterias carótidas de cada lado para: valoración de permeabilidad, existencia y grado de estenosis, medición del grosor del complejo íntima-media que fue tomado en la pared posterior de carótida común antes de la bifurcación considerando normal grosor menor de 1cm. Presencia, localización, tamaño y características de las placas de ateroma: homogénea, heterogénea, posible ulceración, presencia de calcificaciones. Se exploraron las arterias vertebrales de cada lado a nivel del segmento inter transverso para valoración de la permeabilidad y calibre, asimetría respecto a la contralateral.

La exploración con Doppler color se realizó para detección de áreas de flujo anómalo valorar el calibre de la luz del vaso , delimitar el grado de estenosis, turbulencias acodaduras, dilataciones . Con el Doppler pulsado se calcularon la velocidad sistólica, diastólica, índice de resistencia. Índice de pulsatilidad en Arteria carótida común CCA, Arteria Carótida Interna ICA, Arteria Carótida Externa ECA y Arterias vertebrales.

En pacientes con estenosis se registraron los parámetros Doppler en la zona de estenosis e inmediatamente distal a la estenosis.

Para la clasificación de estenosis se tuvo en cuenta la clasificación por Ecografía Doppler y escala de grises de Grant y colaboradores basada en las velocidades pico sistólicas y diastólicas adoptada por consenso en el año 2003 ()

En la siguiente tabla se pueden observar los Grados de estenosis por imagen y registro Doppler establecidos en la literatura anteriormente mencionada.

Criterios	Valores establecidos
NORMAL	
NO SIGNIFICATIVA	<50%
SIGNIFICATIVA	50-70%
SEVERA	>70%
SUBOCCLUSIÓN	>95%
OCLUSIÓN	

Ecografía transorbitaria

Se realizó ecografía transorbitaria para la exploración de arterias oftálmicas (AO) y sifones carotídeos, posterior a la exploración de los vasos del cuello y previo a la realización de la exploración cerebral. La AO es una de las ramas principales de la porción cerebral de la arteria carótida interna (ACI), pasa por el nervio óptico vasculariza el globo ocular y forma extensas anastomosis con la arteria carótida externa (ACE), principalmente por la arteria supraorbitaria y supratroclear, el examen de la dirección del flujo es de gran ayuda en los casos en que se sospecha un alto

grado de estenosis u oclusión de la ACI ipsolateral(libro dopplerkrebs, citar otros) . La imagen en color Doppler energía (CDE) o también llamada power Doppler(PW) es mucho más sensible a la presencia de flujos bajos pero no permite detectar la dirección de dicho flujo, el CDE es el mejor para observar la vascularización del ojo pero la energía debe bajarse al mínimo para no causar lesión ocular, en ninguno de nuestros casos se usó CDE para la exploración de arterias oftálmicas.

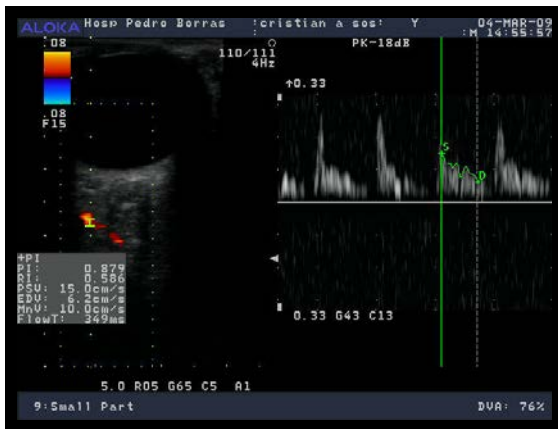


Figura 3: Ecografía Doppler transorbitaria derecha. Imagen del globo ocular y espacio retroorbitario, con flujo color, espectro de flujo y análisis espectral de la arteria oftálmica derecha normal.

Se realizó **ecografía abdominal** a los pacientes que tenían catéter de derivación ventrículo peritoneal previa a la realización de la ecografía cerebral para descartar malfuncionamiento u otras alteraciones relacionadas y en otros casos por indicaciones médicas específicas como vómitos, dolor o síntomas genitourinarios. A los pacientes con derivación ventrículo – atrial (DV-A) se le realizó ecocardiografía en otro momento por parte de los cardiólogos por el protocolo habitual de seguimiento de estos pacientes sin que formara parte de esta investigación, aunque aportó datos en relación con alteraciones cardiovasculares o del catéter de DV-A.

Definición de patrones con Ecografía Doppler Cerebral

Patrón de oclusión en Arterias cerebrales:

Se siguió el mismo patrón descrito mediante DTC basado en el análisis de las alteraciones del espectro de señal Doppler producidas por diferentes grados de obstrucción arterial que provocan una ausencia completa de señal o una señal disminuída.

Patrón de oclusión de ACM

1. Alteraciones del espectro de señal Doppler (grados TIBI).
 2. Diferencias en la VM de la ACM afectada (segmento M1) y la ACM contralateral (proporción < 0,6)
 3. Ausencia de señal color y alteración del espectro Doppler en el segmento M1 de la ACM con persistencia de la señal de la ACA y ACP ipsilaterales.
 4. Asimetría entre las velocidades medias interhemisféricas, con un índice de > 21% (segmento M2)
-
1. Ausencia de señal color y del espectro Doppler del segmento M1 de la ACM, de la ACI intracraneal y del segmento A1 de la ACA ipsilaterales.
 2. Visualización de la ACP ipsilateral o de la ACM contralateral
 3. Patrón de resistencia con velocidades sistólicas aumentadas y velocidades diastólicas disminuídas en la ACC y la ACI extracraneal ipsilaterales (aplicable en ausencia de una estenosis $\geq 70\%$ u oclusión de la ACI extracraneal ipsilateral)

Patrón de Oclusión aguda de la ACI extracraneal

1. Ausencia de señal Doppler color en el interior de la ACI
2. Visualización de trombo agudo hipo/anecoico con componentes móviles en su interior

3. Oclusiones distales: ausencia o disminución de velocidades telediastolicas de la
ACI

Recolección de los datos.

Se confeccionó una planilla de recogida de datos(**anexo I**), donde se registraron, entre otros, detalles en relación con la radioterapia: volumen tumoral, dosis total, dosis fraccionada, sesiones, número e incidencia de campos, volumen irradiado, órganos de riesgo, dosis por órgano de riesgo, terapia adyuvante, neo adyuvante.

Los valores de velocidad de cada arteria estudiada, así como los índices de resistencia y pulsatilidad, calibre vascular, medidas de profundidad se obtuvieron mediante el programa computarizado que trae el equipo de ecografía, los datos se agruparon por regiones de interés en arterias de cuello y ojo, arterias cerebrales y arterias cerebelosas de cada lado, derecho e izquierdo.(**Fig. 1.**)

Evaluación Psicométrica, Cognitiva y exámen oftalmológico

A los pacientes se les realizó examen oftalmológico y evaluación psicométrica, de la función cognitiva en dos momentos del estudio, por médicos especialistas de los departamentos de Oftalmología y de los centros de Salud Mental y Psiquiatría infantil del Hospital Infantil Universitario Pedro Borrás Astorga y del centro de Salud Mental provincial. Se aplicaron test específicos, para medir las funciones cognitivas y el estado emocional que se adecuaron a la edad del paciente, a los especialistas evaluadores se les aportó el dato de paciente en evaluación de seguimiento por Tumor cerebral ya tratado, sin conocer otros detalles de los resultados de pruebas de imágenes.

Procedimientos Éticos:

Esta investigación fue probada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la institución laboral del doctorando. El proceder no tiene efectos nocivos, la participación en el estudio no afectó de manera adversa la salud de los pacientes que tomaron parte en la investigación, que se realizó acorde a los principios éticos de la Asociación Médica Mundial promulgados en la declaración de Helsinki, protegiendo la integridad del paciente así como la información obtenida. Los procedimientos se realizaron siguiendo la Buenas Prácticas Clínicas. Se obtuvo consentimiento informado por escrito en todos los casos, al momento de la inclusión y para la realización de pruebas específicas (**anexos II y III**).

Estrategia de búsqueda bibliográfica.

- Se realizó una revisión de la bibliografía publicada sobre el tema en bases de datos informatizadas: Medline(1950 a mayo 2012), Embase(1980 a mayo 2012). Base datos Cochrane (The Cochrane Library 2012, Issue 4):
- Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas *Database of Systematic Review* (CDSR).
- Resúmenes de Revisión Sistemática con Calidad Evaluada (Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE)
- Registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados (Cochrane Controlled Trial Register/CCTR)
- Base de Datos Cochrane de Revisiones de Metodología
- Registro Cochrane de Metodología
- Evaluaciones Económicas del NHS
- Resúmenes del INAHTA y de otras agencias de evaluación tecnológica en la

salud

La búsqueda se actualizó en diciembre de 2012 y marzo 2013 por búsqueda en Medline, utilizando una estrategia similar a la utilizada en la búsqueda original empleando los operadores lógicos más conocidos (*and, or y and not*). Se utilizaron como coordenadas de búsqueda virtual, las frases o palabras claves siguientes, en idioma español e inglés, combinadas invariablemente con los términos “ en niños” y/o “en pacientes pediátricos” : “ecografía Doppler cerebral”, “ irradiación cerebral”, “alteraciones cerebrovasculares”, “daño cognitivo”, “toxicidad vascular”, “radioterapia”, “tumores cerebrales”; “imagen de flujo cerebral” se incluyeron artículos relevantes referidos a estudios de imágenes en afecciones vasculares cerebrales de pacientes pediátricos (neonatos y niños) : se incluyeron estudios sobre utilidad clínica, diagnóstica o pronóstica de métodos de estudio por imágenes en afecciones neurológicas y neuroquirúrgicas que estuvieran relacionadas con el tema , como resonancia magnética, espectroscopia por resonancia (ERM) , SPECT cerebral , TAC y ultrasonidos. Para encontrar referencias para los estudios de imágenes cerebrales obtenidos por ultrasonidos se utilizaron varios términos: “ultrasonografía”, “neurosonografía”, “neurosonología”, “ecografía cerebral”, “imagen de flujo color Doppler” (CDFI), “Doppler transcraneal (TCD)”, “ultrasonido microvascular”, “imagenología molecular ultrasónica” . Todos los artículos encontrados “relevantes” o con nivel de evidencia ci por búsqueda bibliográfica fueron evaluados para ser incluidos en las referencias bibliográficas. Se hizo una búsqueda por primer autor de todos los resúmenes del Science Citation Index para encontrar e identificar cualquier

trabajo publicado en forma completa. Se añadió una búsqueda en bases de datos de tesis doctorales. Se incluyeron en la revisión, resúmenes, conferencias, actas de simposios, y búsquedas manuales en revistas: *American Journal of Neuroradiology, Anales Españoles de Pediatría, Blood, European Radiology, Journal of Ultrasound in Medicine, Journal de Radiologie, Pediatrics, Radiology, Radiotherapy and Oncology, Neuroradiology, Stroke.*

Se excluyeron los siguientes tipos de artículos: cartas, clases, estudios no publicados y estudios en realización. La revisión de textos y atlas de anatomía se realizó tanto de versiones físicas presentes en las Facultades de Medicina de Madrid y La Habana como de publicaciones online.

Procesamientos estadísticos

Para análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences versión 15.0 (SPSS 15) y el Programa para Análisis Epidemiológico de Datos tabulados Epidat versión 3.1. Se empleó una PC Pentium IV, con ambiente de Window XP, los textos se elaboraron utilizando el editor de texto Microsoft Word 2010.

Los resultados obtenidos se procesaron mediante los métodos estadísticos más adecuados, según la naturaleza y escala de medición de cada variable: frecuencias absolutas y relativas, para variables cualitativas y medidas de tendencia central: (media, mediana), de dispersión (desviación estándar) para variables cuantitativas. Se calcularon además medidas de posición (percentiles 25 y 75) y valores mínimos y máximos para algunas variables.

Para el procesamiento de los datos de la primera parte de esta investigación se utilizó el análisis estadístico para la comparación de medias fundamentalmente aplicando la prueba T de Student con varianza conocida en muestras pareadas, con un nivel de significación de 0.05. Se confeccionaron tablas de referencia de normalidad por grupos de edades para el índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP) y velocidades sistólicas (VPS), diastólicas (VFD) y medias (VM) de las arterias cerebrales, estableciendo valores de referencia en una muestra de niños cubanos.

Para la segunda parte del estudio, dado que se trata de una muestra pequeña (18 niños) se determinó si las diferentes variables seguían una distribución normal al inicio del procesamiento estadístico utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, Dado que la mayoría de las variables no seguían una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas. No se eliminaron los datos que se alejaban más de dos desviaciones estándar de la media ni los casos atípicos en las desviaciones asimétricas, por reflejar datos reales de la muestra.

Los valores iniciales de los diferentes parámetros hemodinámicos (VPS, VFD, VM, IR e IP) en las distintas arterias cerebrales y extracerebrales exploradas obtenidos con ecografía Doppler cerebral realizada a los pacientes antes de recibir radioterapia (T_1) fueron comparados con los valores obtenidos después de recibir radioterapia medidos en varios momentos : durante la RT , a los 3-6 meses tras terminar la RT, entre 1 año - un año y 6 meses post RT , a los 2 años , a los .3 años y a los 4 años o más tras haber terminado la radioterapia ($T_2, T_3, T_4, T_5, T_6, T_7$) mediante el análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas. La

comparación entre las variables iniciales basales según grupo de edades, casos operados o no, dosis total de radioterapia, tipo de radioterapia, tamaño tumoral, se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. Los valores de velocidades e índices de resistencia y pulsatilidad obtenidos antes de la radioterapia y a los 4 años post radioterapia fueron comparados mediante la prueba de rangos con signos de Wilcoxon. Para identificar asociaciones entre variables cualitativas nominales dicotómicas se utilizó Prueba chi cuadrado de Pearson con corrección de Yates y cuando no se cumplieron los supuestos para esta prueba, se usó test exacto de Fisher.

Se determinaron los diferenciales de VPS, VFD, VM, IR, IP entre el momento inicial (antes de la radioterapia) y el final del estudio (4 años después de la radioterapia) para valorar la modificación de estos parámetros. Para ello, a los valores finales obtenidos con ecografía Doppler cerebral se restaron los valores iniciales (obtenidos antes de la radioterapia). Se correlacionaron estos diferenciales mediante coeficiente de correlación de Spearman.

Se relacionaron los cambios observados en los parámetros hemodinámicos vasculares, extracerebrales y cerebrales estudiados (disminución del IR, elevación o disminución de las velocidades) con la frecuencia de ocurrencia eventos de interés (signos de enfermedad cerebrovascular, radionecrosis, aparición de cavidad porencefálica, trastornos del lenguaje, memoria y del aprendizaje).

Para todas las pruebas se utilizó un nivel de significación del 5% . Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos p inferiores 0.05.

La concordancia entre las técnicas de diagnóstico por imagen : Ecografía Doppler, TAC , RM y SPECT se ha analizado mediante el índice kappa de concordancia con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Los márgenes para valorar el grado de acuerdo en función del índice kappa se han establecido según la escala de Landis y Koch: correlación baja(entre 0,2-0,4) , moderada o discreta (entre 0,4-0,6), buena o notable (entre 0,6-0,8) y muy buena (por encima de 0,8).

DISCUSSION

1. Valorar la eficacia de la ecografía Doppler cerebral realizada sin interposición ósea a través de craniectomías, suturas permeables u orificios de trépanos en la evaluación secuencial de la hemodinámica de los vasos sanguíneos cerebrales en una población de niños con tumores irradiados.

1.1. PRIMERA FASE DE LA INVESTIGACIÓN: NIÑOS SANOS.

1.1.1. Visualización de los vasos intracraneales.

Las Arterias Pericallosas y la ACA tienen los mayores porcentos de visualización pero, aunque en todos los pacientes se comprobó que existía flujo bilateral y simétrico, no en todos se registraron los parámetros de flujo en cada lado, a veces resultaba difícil distinguir la arteria de un lado y otro en proyecciones sagitales por su proximidad. En los que se registró, se encontraban diferencias mínimas en las velocidades de un lado y otro que resultaron no significativas, existen reportes coincidentes de otros autores (50, 62,63) y diferentes como los de Bode y Wais (73) que encontraron diferencias de variación de las velocidades entre un lado y otro de 2 y 8% intraindividualmente. Los porcentos de visualización según la edad variaron para los distintos vasos estudiados como se muestra en la tabla 3a y 3b. De manera general en este dato influyen la presencia de fontanelas amplias y el volumen cerebral lo cual permite mejor penetración del haz ultrasónico. Algunos autores han reportado una relación inversa entre peso y edad y proporción de visualización, es decir en niños más pequeños mejor visualización (63). En nuestro estudio la visualización al unísono de varias arterias se logró mejor en el grupo de edad 66 horas a 30 días pero también en edades superiores se alcanzó una buena visualización y exploración de las grandes arterias y sus ramas principales en casi todo su trayecto (Fig. 4.1) en otras la menor visualización estuvo ligada al cierre de las fontanelas posterior y antero-lateral y a la inquietud que produce en niños mayores la exploración por tiempo prolongado. Las arterias corticales de las regiones frontales y parietales se visualizaron muy bien en la mayoría de los pacientes (Fig. 4.2). Las venas Cerebrales Internas se visualizaron en todos los pacientes (Fig. 4.3) pero fue difícil distinguir entre un lado y otro en corte sagital. El Seno Sagital (SS) se estudió en todos los casos su permeabilidad y el mapa de flujo color pero no en todos, los parámetros hemodinámicos fueron fiables por el ángulo de insonación (12, 54, 55, 63) y no se tomaron salvo en aquellos pacientes en que se sospechó trombosis o existían factores predisponentes como deshidratación, hipovolemia (Fig. 3.7). El resto de los senos se visualizaron menos frecuentemente y en algunos pacientes bajo condiciones anormales que causaban dilatación como en los casos de malformación arteriovenosa (Fig. 4.4 y 4.5).

Discusión

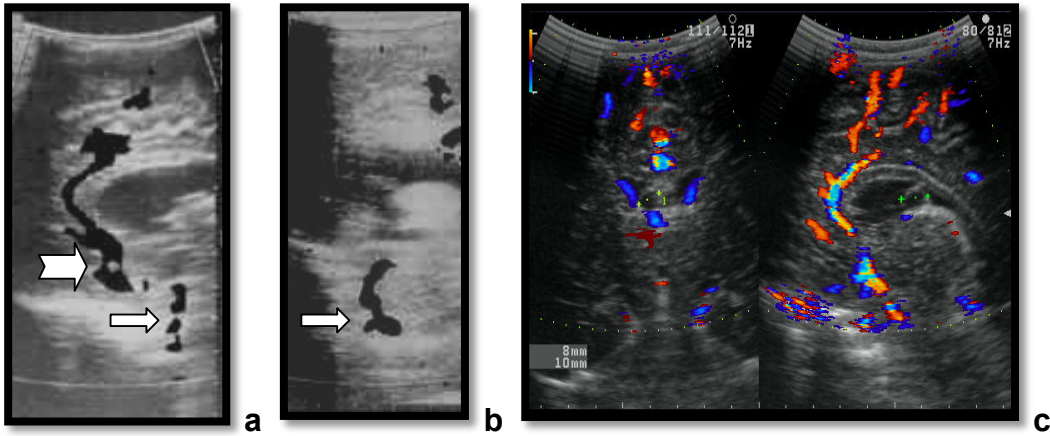


Figura 4.1. a: ACI, ACA y sus ramas, b: Sifón carotídeo, c: Ramas corticales de la ACA

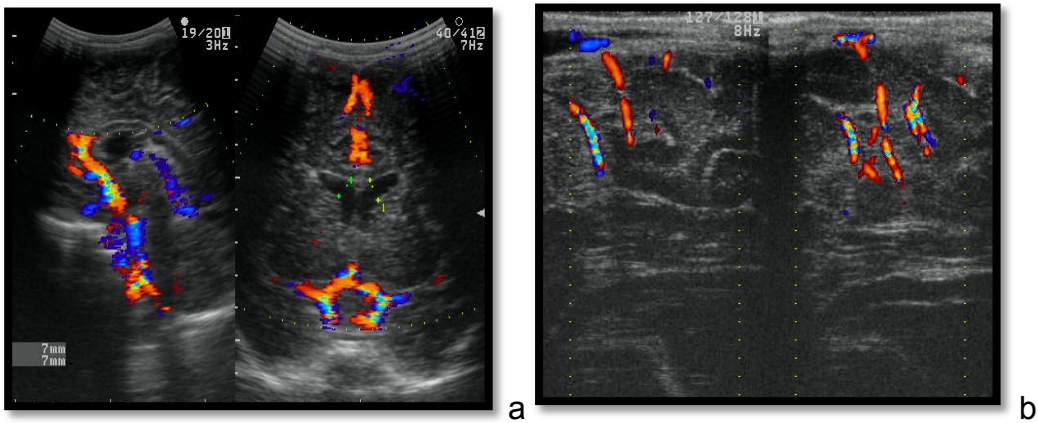


Figura 4.2. a: ACA y Vasos del Polígono de Willis, b: Arterias corticales

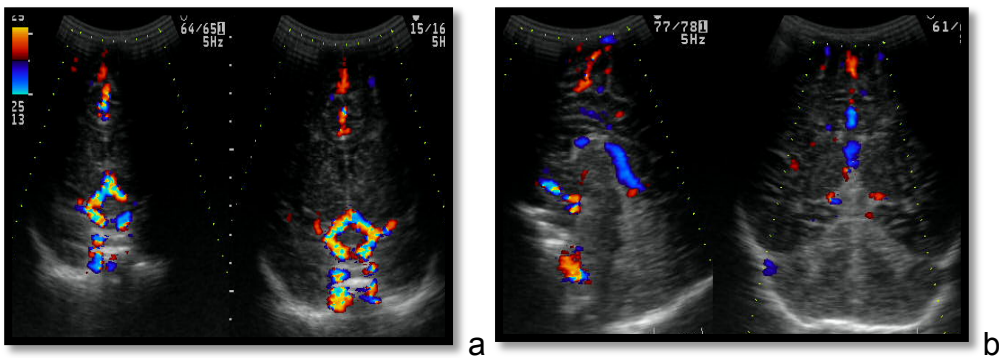


Figura 4.3 a: ACI, Polígono arterial de Willis, ACA b: Vena Cerebral Interna. Corte a través de la fontanela anterior permeable. Pacientes menores de 2 años.

Discusión

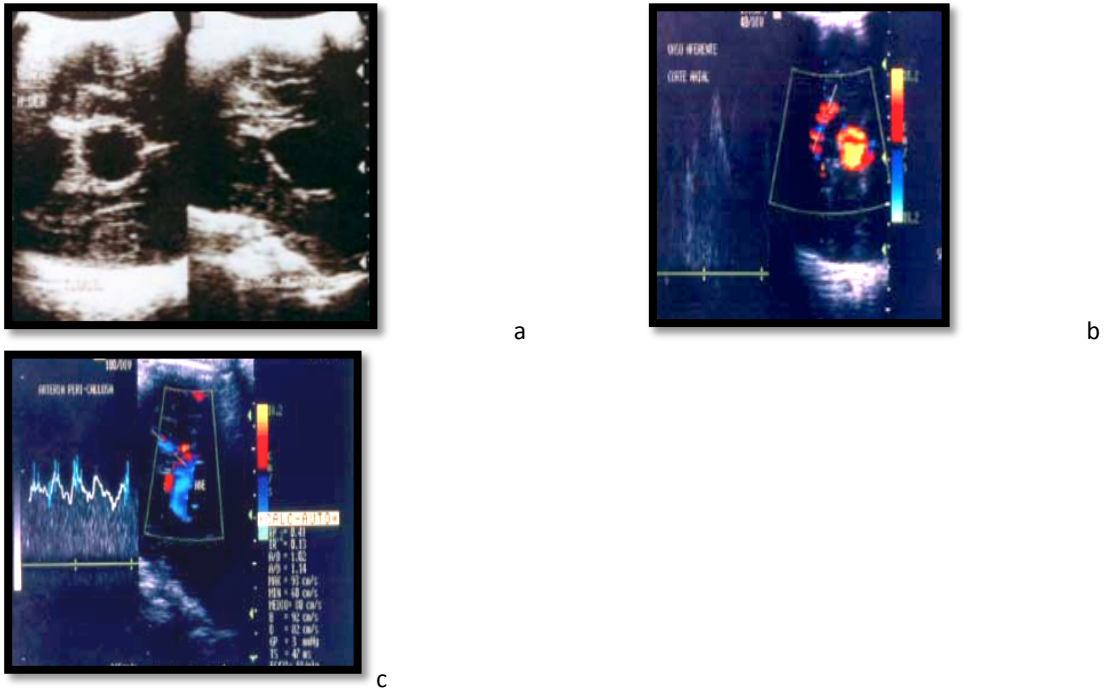


Figura 4.4 Paciente masculino, edad 9 meses.

US prenatal normal. Desarrollo psicomotor normal. MC: comienza con irritabilidad, duerme mal. Llanto fácil. EF: macrocráneo, signos de hipertensión endocraneana, ingurgitación de vasos epicraneales. La figura a corresponde con una imagen dual en proyección axial y sagital de la Ecografía convencional donde se observa una lesión anecoica en la línea media de contornos regulares que mide 45 mms de diámetro, sin dilatación ventricular. La imagen central corresponde con la primera ecografía Doppler Color realizada a los 9 meses, es una proyección axial (b) donde se observa flujo dentro de la lesión en la localización de la Vena de Galeno (VG) reportada en el estudio convencional y un grupo de vasos dilatados con drenaje directo a la VG con flujo desorganizado y turbulento. Figura c: Proyección sagital con el cursor a nivel de la Arteria Pericallosa que es uno de los vasos aferentes de la malformación.

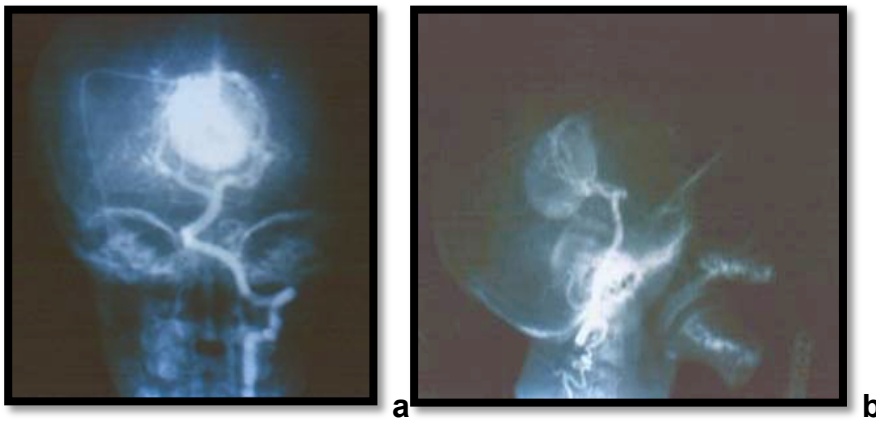


Figura 4.5 Proyecciones frontal y lateral de la Angiografía Vertebral del paciente anterior realizada posterior a la ecografía Doppler. Se observan vasos perforantes del segmento mesencefálico de la Arteria Cerebral Posterior y ambas coroideas posteriores internas que establecen fístula directa con la Vena de Galeno dilatada que tiene una imagen de adición de forma caruncular. En la angiografía carótidea (no mostrada) hay dilatación y elongación de la pericallosa izquierda, el territorio carotideo derecho no participa directamente de la malformación.

1.1.2. Comportamiento de parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo cerebral por grupos de edades en Arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en el grupo de niños sanos

Nuestros resultados en la primera parte de la investigación coinciden con la mayoría de los trabajos realizados sobre hemodinámica cerebral en niños sanos donde los autores refieren encontrar que las velocidades aumentan progresivamente con el incremento de la edad (73, 74, 75,76 ,77) y que la ACM tiene mayores valores de velocidad que la ACA (37, 70, 73, 76), pero son contrarios a los reportados por algunos autores como Grant (46) que encontró que las velocidades en las arterias Cerebral Anterior, Carótida Interna, Basilar eran más altas que en la Cerebral Media, el estudio de Grant tiene entre otras, la limitación principal de haber usado la fontanela anterior para evaluar todos los vasos lo cual va a causar una gran infraestimación de las verdaderas velocidades de la ACM porque el ángulo de insonación que tiene que utilizarse a través de esta ventana es muy alto, mayor de 65° (12,37,50,63). Otros autores no encuentran diferencias entre los valores de ACA y ACM (53).

La mayoría de las investigaciones con Ultrasonografía Doppler cerebral han sido realizadas en recién nacidos: En las primeras 8 horas de vida (76) o en las primeras 72 horas de vida (43,45,46, 62 63,78) o los primeros 5 días (32,33,53,75,79) o en pretérminos (14,33,34,40,47,76,77,80,81,82,83) o bajo condiciones anormales de asfixia o hemorragia (13,15,17 25, 26 ,30 ,47,49). Algunos investigadores como Bode y Wais tienen trabajos donde estudian recién nacidos sanos pretérminos y a término, niños y jóvenes desde 1 hasta 18 años (73), otros incluyen estudios en niños y adultos desde 0 a 30 años (74) pero utilizando Doppler transcraneal.

Nuestros resultados en el grupo de niños normales con edades entre 72 horas y hasta 2 años coinciden con los de la mayoría de los autores que señalan el hecho de que la velocidad aumenta progresivamente con la edad, hemos evitado cuidadosamente mezclar en la muestra de niños sanos, niños enfermos o incluir pacientes con condiciones que puedan alterar los valores del flujo sanguíneo cerebral ya comentadas, que puedan alterar las variables hemodinámicas.

En nuestro estudio en pacientes sanos encontramos que el índice de resistencia tiene una tendencia opuesta al movimiento de la velocidad: con la progresión de la edad disminuye y esto también es reportado por la mayoría de los investigadores en estudios en niños sanos de edades similares a la de nuestra muestra. (37,73, 74). En estas edades ha sido señalado que el aumento de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral y la disminución del índice de resistencia están en relación con el aumento de las demandas metabólicas del tejido cerebral por cambios del desarrollo neuroanatómico con una disminución lenta en la resistencia cerebral vascular (12, 58, 73,74) siendo la disminución más marcada en el IR según refieren Hioruchi et al entre las edades de 1 y 2 años. En nuestra muestra de niños sanos el índice de resistencia disminuyó gradualmente alcanzando el valor mas bajo mantenido en las edades entre 10 y 24 meses, en 0.61 ± 0.08 para la ACA y 0.59 ± 0.07 para la ACM.

1.1.3. Estudio longitudinal en el primer mes de vida.

Nuestros resultados son comparables con los de Bode y Wais que realizaron un estudio longitudinal en niños sanos en los primeros 20 días de vida (73) y también encontraron que las velocidades se incrementan linealmente y los índices de resistencia disminuyen.

Como se mostró en los resultados del estudio longitudinal realizado en el grupo de neonatos normales de 66 horas a 30 días (tabla 3.1), la velocidad sistólica (VPS) en la ACA obtenida mediante ecografía cerebral durante la primera semana de vida tuvo un valor medio de 36.44 cm/seg con un rango de ± 7 y aumentó en la ecografía realizada entre los días 20 y 30 de edad postnatal, del mismo modo se comportaron las velocidades final diastólica VFD y temporal media VTM. El índice de resistencia disminuyó gradualmente de 0.70 en la primera semana a 0.66 en la ecografía de entre 20 y 30 días estos resultados se comportan de manera similar a los de otros estudios en neonatos sanos, a término (73, 74, 75, 76) sin embargo otros autores encontraron que los valores disminuían y se mantenían bajos durante los primeros cinco días (78,79).

Discusión

En esta parte de nuestra investigación no estudiamos los cambios hemodinámicos que se producen en las primeras 72h de vida pero existe una amplia bibliografía sobre estudios en este período en recién nacidos sanos y muchos de los investigadores (32,43,45,46,75,76,80,81) coinciden en afirmar que existe un aumento significativo de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y una disminución del índice de resistencia, en todas las arterias cerebrales. La misma situación ocurre en prematuros (80,81). Los cambios en este período están en relación con la adaptación de la circulación cerebral a los cambios postnatales que ocurren en la circulación sistémica y pulmonar y a mecanismos de ajuste de la demanda metabólica (82, 83, 84, 85,86). Otros autores como Valverde et al. (40), Merman et al. (79) y Pellicer et al. (87) no encuentran disminución de los índices de resistencia, en este período, en las grandes arterias en prematuros, argumentando que estos cambios se deben en parte a una mejoría del retorno venoso (volumen de flujo sanguíneo cerebral estable) sin que exista una vasodilatación a nivel vascular distal por lo que no disminuyen los índices de resistencia (12,37).

En general las medias de las velocidades en nuestro estudio son ligeramente más bajas que las encontradas por algunos autores (88,89), cabe señalar que sus registros fueron realizados con Doppler transcraneal utilizando una técnica donde la identificación del vaso se realiza sin control visual del sitio donde está colocada la muestra volumen Doppler. A veces también es difícil distinguir en los neonatos una arteria de otra por el pequeño tamaño de los hemisferios cerebrales (52).

También se ha reportado una infraestimación de los valores obtenidos con técnica Doppler al compararlos con el Doppler transcraneal que se consigue minimizar utilizando para mediciones consecutivas o comparaciones el mismo método (BbD1)

Nuestros resultados también coinciden con los hallazgos de otros autores que reportan no haber encontrado diferencias significativas en las velocidades sistólicas de ACA y ACM en la primera semana de vida (12,53) que tuvieron comportamiento similar en este grupo (tabla10) bajas en la

Discusión

primera semana con una media de $35,9 \pm 8$ cm/seg y aumentaron en la segunda ecografía realizada entre los días 20 y 30, con valores medios de 58.8 cm/seg con una desviación de 8.65 lo mismo ocurrió con las velocidades final diastólicas (VFD) y la velocidad temporal media (VTM). Los índices de resistencia y pulsatilidad tuvieron tendencia decreciente.

Los valores medios de las velocidades pico sistólica VPS, diastólicas VPD y velocidad temporal media VTM entre las arterias Cerebral Anterior y Cerebral Media en este grupo de edad (tablas 11, 12 y 13) no tuvieron diferencias significativas en la primera semana de vida entre las dos arterias (Media de VPS en ACA 36.44 cm /s y en ACM 35.94 cm /seg) esto concuerda con los hallazgos de estudios realizados por otros autores que reportan no haber encontrado diferencias significativas en las velocidades de ACA y ACM en la primera semana de vida (12,53).

En nuestro estudio los índices de resistencia en la ACA disminuyeron de 0.70 en la primera semana de vida a 0.66 en los últimos 10 días del mes y en la ACM de 0.71 en la primera ecografía a 0.65 en la última. Los índices de pulsatilidad variaron relativamente poco de 1.32 en el primer mes de vida.

Como hemos comentado previamente otros autores han señalado cambios postnatales en las arterias intracraneales en períodos inmediatos al nacimiento, Pezzati et al. y Sonesson et al. evaluando a los pacientes en los primeros tres días de vida, encuentran disminución inmediata de las velocidades sistólica, diastólica y media durante los 30 minutos siguientes al nacimiento, la velocidad sistólica aumenta a las 72 horas de vida y la velocidad diastólica disminuye del primer minuto a las 2 horas y posteriormente se incrementa a las 24 horas sugiriendo estos cambios de velocidad una disminución en la perfusión cerebral seguido de un flujo cerebral constante durante la transición normal después del nacimiento (76, 90, 91).

La vasoactividad de las grandes arterias intracraneales y de las arteriolas se supone tengan una influencia en los cambios en las velocidades de flujo sanguíneo cerebral y en los índices de resistencia en las horas inmediatas al

Discusión

nacimiento y durante los primeros días de vida (73,76, 77) pero en etapas posteriores estos cambios están en relación con la mayor demanda metabólica del tejido cerebral por cambios en el desarrollo neuroanatómico(12,74), con una disminución lenta de la resistencia vascular por aumento de la densidad capilar, cambios histológicos en la pared de los vasos arteriales y dilatación de las arteriolas y capilares con el crecimiento y desarrollo del cerebro (12, 73,79). Los parámetros hemodinámicos se estabilizan después de los dos años de vida.

La densidad capilar del cerebro aumenta durante el primer año de vida y cambia la estructura histológica de las arterias intracraneales estas alteraciones causan una disminución del índice de resistencia durante la infancia (73). El índice de pulsatilidad es un indicador de resistencia vascular (92) de modo que su disminución en las arterias cerebrales durante la niñez refleja la disminución de la resistencia cerebrovascular (73).

El índice de resistencia (IR) tiene una tendencia opuesta al movimiento de la velocidad con la edad, la razón por la que disminuye es debido a los incrementos relativos que ocurren en las velocidades sistólicas y diastólicas con el tiempo, el incremento de la velocidad diastólica ejerce mayor efecto en la ecuación del IR que la velocidad sistólica (37). El análisis del IR proporciona un mecanismo simple para el análisis de la onda de flujo, es ángulo independiente sin embargo experimenta cambios cuando, con incrementos escalonados del ángulo de insonación, existe una mayor reducción en la velocidad diastólica que en la sistólica. Un elevado ángulo de insonación y la utilización de un filtro de pared podrían eliminar señales de frecuencias bajas en el componente diastólico del flujo obteniendo un falso IR elevado (12, 37). Ha sido reportado que la resistencia vascular relativa ($RVR = \text{presión sanguínea arterial media} / \text{velocidad media}$) es un índice más exacto que el que el índice de resistencia (93,94).

El conocimiento del aumento de la perfusión cerebral con el incremento de la edad y el progresivo aumento de las velocidades indica que los grandes vasos intracraneales son capaces de mantener el tono vascular en niños

sanos y por tanto son vasoactivos (37) lo cual es importante para interpretar los cambios hemodinámicos en niños enfermos.

Los valores medios presentados en nuestro estudio con las desviaciones estándar, nos permiten tener una referencia de las velocidades, índices de resistencia y de pulsatilidad que deben ser esperadas para las distintas edades estudiadas en niños sanos cubanos y pueden ser útiles para detectar parámetros hemodinámicos alterados.

1.1.4. Resultados encontrados en el grupo de niños enfermos de la primera fase de la investigación.

Del total de 517 pacientes que se incluyeron en la primera fase de esta investigación en 148 fueron excluidos de la muestra de niños sanos como fue comentado en los acápites precedentes, por lo que se constituyó el subgrupo niños enfermos, los datos encontrados en las exploraciones con ecografía Doppler cerebral de estos pacientes menores de 2 años también tuvieron importancia relevante y sirven de base para la segunda fase de la investigación por lo que se discuten a continuación. En la tabla 5.1 (Anexos) se reflejan las afecciones encontradas, el 35 % correspondió a malformaciones cerebrales congénitas.

Las alteraciones más frecuentes fueron el hallazgo de una imagen anecoica en línea media (21,2 %), ventriculomegalias (20,95 %) e hidrocefalia (17.6 %). Se encontraron otras alteraciones como tumores en tres pacientes, malformación arteriovenosa con dilatación aneurismática de la Vena de Galeno en tres pacientes y otras afecciones como quistes de plexos coroides 6.76% , meningoencefalitis (4.06%) , calcificaciones en núcleos basales (4.06%), infarto cerebral. (1.36 %).

1.1.4.1. Imagen anecoica o hipoecoica en línea media

Este fue uno de los hallazgos más frecuentes en la población estudiada (32 pacientes). Las posibilidades diagnósticas cuando se visualiza una imagen ecolúcida o anecoica en línea media, en plano sagital mediano o axial son varias y las halladas en nuestro estudio se refieren en la tabla 5.2. Hasta el

Discusión

advenimiento de la ecografía Doppler no existía la posibilidad de afirmar o negar por Ultrasonografía la naturaleza vascular de estas imágenes y la posibilidad del diagnóstico precoz y el tratamiento quedaba retrasado hasta la realización de otras pruebas más cruentas.

La localización exacta de alguna de estas imágenes quísticas y su lugar de origen es generalmente difícil de asegurar aún en los estudios postmortem (95).

El diagnóstico ecográfico se basa en la presencia de cavidades anecoicas de paredes finas más o menos redondeadas observándose con Ultrasonografía con mayor seguridad que con TAC (31, 41,96). El diagnóstico diferencial es difícil, a veces aunque no sean grandes producen hidrocefalia por compresión del tercer ventrículo. En las figuras 4.4 y 4.6 se

presentan distintas variantes de este tipo de imagen.



a

b

c

Figura 4.6. Imágenes anecoicas en línea media.

Existen variantes anatómicas que pueden inducir a errores diagnósticos; el cavum septum pellucidum puede verse en el 87 % de los prematuros y en el 62 % de los niños a término (97, 98) así como el cavum del septum interpositum y el cavum vergae que se pueden confundir con grados leves de dilatación de la vena de Galeno (99). Otra posibilidad sería la apariencia quística del receso suprapineal del tercer ventrículo, del cual a veces pueden identificarse los dos recesos anteriores pero rara vez el receso posterior o pineal que no se identifica si no hay ventriculomegalia, por otra parte los quistes intracraneales suponen el 1% de las lesiones ocupantes del espacio intracraneal y se sitúan por orden de frecuencia en el niño en fosa media, fosa posterior, convexidad parietal y zonas cuadrigeminal y suprasellar (95).

Discusión

Los quistes aracnoideos suprasellares y de la parte posterior del tercer ventrículo aunque no sean grandes producen hidrocefalia por compresión sobre el tercer ventrículo y también serían parte del diagnóstico diferencial de las lesiones anecoicas en línea media detectadas por ecografía. La ecografía da mayor información que la tomografía puesto que es más fácil identificar los tabiques o paredes que los separan del ventrículo. Otra posibilidad es la dilatación que a veces toma aspecto quístico de la cisterna de la lámina cuadrigémina que puede tratarse de una simple variante de normalidad o una dilatación real por hidrocefalia comunicante. En cualquiera de estos casos lo más temido para el ecografista es que se trate de una anomalía vascular y hasta la aparición de la técnica del Doppler esto no era posible afirmarlo o descartarlo por ultrasonografía.

La ecografía Doppler color tiene un gran valor en determinar flujo dentro de las lesiones y permitir descartar de una simple mirada la posibilidad de una malformación arteriovenosa que involucre a la Vena de Galeno o una malformación quística como un quiste aracnoideo de la lámina cuadrigémina que se presenta con estenosis acueductal determinando hidrocefalia, estas malformaciones tienen una gran significación patológica y necesitan de diagnóstico en el menor tiempo posible (31,62, 99). Existen otras series que reportan hallazgos de lesiones hipoecoicas y señalan la capacidad de la ultrasonografía Doppler en caracterizar exactamente estas lesiones y establecer el diagnóstico diferencial entre las diferentes entidades con la subsiguiente implicación clínica de los hallazgos ecográficos sobre todo en la ecografía prenatal (100).

Ha sido reportado que en más del 50 % de los casos el diagnóstico se hace antes del año de vida. Los quistes de pequeño y mediano tamaño usualmente no son tratados (101) y se sigue su evolución ecográficamente valorando la variación de sus dimensiones y la progresión de la dilatación ventricular que podrían causar. En los casos de hidrocefalia concomitante las ecografías Doppler seriadas permiten valorar cambios en los parámetros hemodinámicos del flujo de las arterias cerebrales como se comentará mas adelante.

En la figura 4.6 se muestran algunas de las imágenes anecoicas por ecografía convencional encontradas en nuestra población de estudio y los hallazgos en esos mismos casos en la ecografía Doppler color.

1.1.4.2. Ventriculomegalia e hidrocefalia

El hallazgo de ventriculomegalia ocupó el 20,95 % del total de afecciones en nuestra serie. Se valoró no solo el tamaño de los ventrículos por ecografía convencional sino alteraciones en la morfología ventricular como: redondeamiento de los ángulos supero-externos de las astas frontales, dilatación de las astas occipitales y encrucijadas, dilatación de las astas temporales.

Cuando existen alteraciones morfológicas que sugieren aumento de la tensión ventricular, se consideran ventriculomegalias a tensión o hidrocefalias, se debe valorar además la simetría y la regularidad o irregularidad de los contornos ventriculares (12, 102,103 ,104).

Utilizamos mediciones seriadas de altura y ancho del ventrículo lateral (105-108) y además calculamos el índice ventricular, con la fórmula Índice =V/H =dVL / dHC donde d es distancia, VL ventrículo lateral y HC hemisferio cerebral. Evaluamos la relación entre el ventrículo lateral a nivel del cuerno occipital o frontal sobre el valor del hemisferio a ese nivel en un corte axial. Considerando normal valores no mayores de 0.36 (109-111). El agrandamiento ventricular mantenido y la irregularidad de los contornos puede ser expresión de lesión parenquimatosa y empeora el pronóstico (112) y en los casos de ventriculomegalia en las que no existe macrocefalia, refleja lesión en la sustancia blanca (107,113).

Además de los datos aportados por la ecografía convencional en los estudios con Doppler color se puede observar si existen partículas dentro del ventrículo y como estas circulan por el sistema ventricular ya que toman color al moverse, esto nos permite determinar si existe obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo (114-116), en pacientes con ventriculomegalia de origen no conocido signos como el refuerzo

Discusión

ependimario en la ecografía convencional o detectar flujo color intraventricular orientan hacia la etiología hemorrágica (12,115,116).

Los cambios hemodinámicos en la vascularización cerebral que se producen en la hidrocefalia, encontrados con ecografía Doppler han sido descritos por muchos autores (12, 99, 114 -126) En estudios seriados se pueden encontrar cambios hemodinámicos como aumento de la velocidad sistólica y disminución de la velocidad diastólica sin modificación de la velocidad temporal media sugiriendo preservación del flujo sanguíneo cerebral en una fase inicial (12, 99,117-120). Si la tensión dentro del sistema ventricular progresa las diástoles se hacen negativas o ausentes lo que es un signo de mal pronostico e indica necesidad urgente de derivación o drenaje (12, 99) el índice de resistencia se eleva, aunque existen casos donde esto no ocurre como las hidrocefalias de larga evolución y en fases iniciales por la capacidad acomodativa del sistema vascular cerebral (99).

En nuestra muestra encontramos: Ventriculomegalia bilateral: 14 pacientes, asimétricas 7, irregulares 6, que desaparecen en el segundo ultrasonido 5. Con flujo color intraventricular 4, En los casos con hidrocefalias encontramos 3 asimétricas, 4 ligeras, 4 moderadas, 5 comunicantes, 4 severas, 2 postmeningíticas, 2 con edema cerebral, obstructivas 4. El IR de las arterias cerebrales exploradas y las velocidades aumentaron en ultrasonidos seriados en 9 pacientes (figura 4.7).

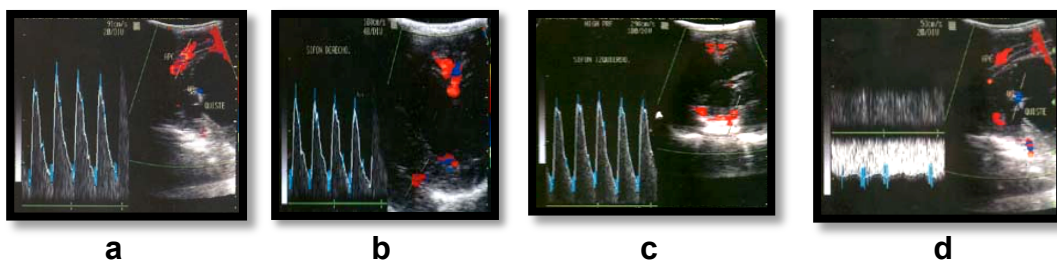


Figura 4.7 Ultrasonografía Doppler Color Transfontanelar anterior. Imágenes en varias proyecciones insonando arterias cerebral anterior y pericallosa (a, b, c) y Vena Cerebral Interna (d) que están desplazadas y tienen velocidades de flujo e índices de resistencia elevados.

La hidrocefalia provoca cambios en el flujo sanguíneo cerebral por desplazamiento, deformación, estrechamiento o disminución en el calibre de

Discusión

los vasos cerebrales (117-120) Esto causa un cambio en la resistencia vascular y la presión de perfusión cerebral.

Varios autores refieren que la monitorización del índice de pulsatilidad y resistencia por ecografía Doppler constituye un recurso de gran valor en el seguimiento de la evolución de la ventriculomegalia, se ha podido comprobar elevación del IR en ventriculomegalias moderadas y severas, siguiendo particularmente este parámetro en las grandes arterias intracerebrales particularmente la ACA, es posible determinar cual es el momento óptimo para el tratamiento derivativo (12, 121,122).

Estudios experimentales y en niños con dilatación ventricular posthemorrágica indican que la hidrocefalia tiene efectos deteriorantes sobre la sustancia blanca cerebral involucrando inicialmente los oligodendrocitos y más tarde los axones, sugiriendo también alteraciones en la mielogénesis y deterioro neuronal cortical. El mecanismo parece relacionarse con la disminución de los vasos sanguíneos en la sustancia blanca con isquemia y con alteraciones metabólicas (113, 121, 122,123).

El drenaje seriado de LCR en niños prematuros con dilatación ventricular ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la perfusión cerebral y el metabolismo. Ultrasonidos realizados inmediatamente después de extraer el LCR muestran disminución del tamaño ventricular (122, 123, 124). Cambios en el volumen tisular cerebral (volumen cortical de sustancia gris y blanca) también han sido reportados usando IRM tridimensional, después de drenaje del LCR (123). En el Doppler ha sido referido un incremento significativo de las velocidades y una disminución del índice de resistencia después del drenaje de LCR (117, 122, 123, 124, 125).

La correlación de los hallazgos con estas tres técnicas de imagen permite comprender mejor el beneficio potencial del drenaje precoz del LCR y sus resultados a largo plazo sobre el neurodesarrollo (125).

1.1.4.3. Malformaciones congénitas cerebrales

En la población estudiada la incidencia de malformaciones congénitas cerebrales correspondió al 35,8 % del total de afecciones diagnosticadas por

Discusión

ecografía (Tabla 5.1 Anexoll!). En todos los casos se realizaron otros estudios imagenológicos (Tomografía axial, Resonancia Magnética y/o Angiografía cerebral) para comprobar el diagnóstico.

En las figuras 4.4, 4.5, 4.7 y 4.8, se presentan algunas de las malformaciones encontradas.

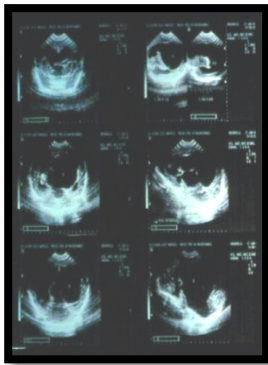


Figura 4.8. Masculino, 7 meses. Consulta por Macrocráneo. Composición de imágenes de la ecografía convencional con marcada dilatación de todo el sistema ventricular por hidrocefalia obstructiva. Hay una imagen quística en línea media que de forma asimétrica desplaza los ventrículos, en algunas proyecciones se define una pared incompleta (fechas), no se definen el cuerpo calloso, el plexo coroides del ventrículo lateral izquierdo, el tercer ventrículo, ni el vermix cerebeloso.

Con ecografía convencional y eco Doppler es posible caracterizar mejor las anomalías en las que en muchas ocasiones otros estudios de imagen no aportan otros datos (11,12, 42, 126,127) por ejemplo en la **disgenesia del cuerpo calloso**, la Tomografía Axial no permite diferenciar una agenesia de una disgenesia ya que solo se valoran signos indirectos, con ecografía Doppler es posible, al visualizar la arteria pericallosa lo que indica que aunque rudimentario existe el cuerpo calloso (12). En nuestro estudio esta afección se vio en 6 pacientes, en 2 de ellos por ecografía convencional no se visualizó el cuerpo calloso y por eco Doppler se pudo definir existencia de arteria Pericallosa.

La exploración Doppler ofrece información anatómica sobre el estado de los ventrículos en la zona implicada en la lesión así como sobre la vascularización, permite evaluar la hemodinámica cerebral y valorar los cambios en estudios seriados. Algunos autores señalan que la velocidades generalmente están por debajo del patrón normal y que estos hallazgos orientan a que los cerebros malformados están peor irrigados que los de

niños normales no solo porque hay menos parénquima sino porque en su mayoría las malformaciones cerebrales determinan la hidrocefalia a tensión (99). En nuestro estudio en general encontramos patrones de velocidades altas e índices de resistencia elevados también en dependencia del grado de hidrocefalia (Figura 4.7).

Agnesia del septum pellucidum: Encontramos 3 casos, uno de ellos como parte de una displasia septo-óptica. La displasia septo-óptica (DSO) o síndrome DeMorsier es un cuadro congénito de presentación poco frecuente constituido por hipoplasia de uno o de ambos nervios ópticos, ausencia de septum pellucidum y deficiencias hormonales (128,129). Se trataba de una lactante de 6 meses de edad que fue atendida porque no mostraba interés visual y no sostenía la cabeza. En el examen neurológico se halló hipotonía generalizada de predominio axial con reflejos osteotendinosos presentes, nistagmus horizontal, estrabismo convergente, ausencia de reflejo palpebral y en el fondo de ojo bilateralmente papilas muy pequeñas con imagen de doble contorno. El ultrasonido cerebral y la tomografía axial computadorizada (TAC) mostraron ausencia del septum pellucidum. La edad ósea se correspondió con 4 meses y se encontró deficiencia de la hormona del crecimiento con valores de 4 ng/L (130).

Hipoplasia cerebelosa: Las malformaciones cerebelosas se han diagnosticado con más frecuencia desde el advenimiento de la Resonancia Magnética, La Tomografía Axial y la neuroultrasonografía (11, 12, 126).

La hipoplasia se encuentra asociada a síndromes neurológicos diversos, de hecho la atrofia cerebelosa constituye en ocasiones la única anomalía estructural demostrable, en encefalopatías que se asocian a retraso mental, la mayoría de las veces se comprueba la existencia de atrofia o hipoplasia sin que se acompañe de sintomatología cerebelosa (131). El cuadro clínico en los neonatos puede ser más evidente que en otras etapas de la vida en relación con el control respiratorio anormal y el retardo mental (132). Uno de los 3 casos reportados en nuestro estudio no tenía sintomatología pero era portador de una trisomía como refieren otros autores (131).

Malformación arteriovenosa de la vena de Galeno: El término malformación arteriovenosa (MAV) de la vena de Galeno, engloba un grupo diverso de anomalías vasculares con dilatación de la vena Magna. Son lesiones vasculares poco frecuentes que afectan casi exclusivamente a niños. Existen dos grupos fundamentales: la malformación aneurismática de la vena de Galeno (MAVG) comunicación directa entre arterias y la vena de Galeno y la dilatación aneurismática (DAVG) que es la malformación arteriovenosa con nido capilar que drena en la vena de Galeno frecuentemente dilatada (133, 134,135).

La sintomatología es variable según la edad de presentación, en los recién nacidos puede haber soplo craneal e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) grave o leve, en lactantes macrocefalia y soplo craneal entre el primer y el sexto mes. Los niños de hasta 12 meses pueden tener macrocrania y soplo craneal, sin ICC. En los pacientes de 3 años y medio hasta 27 años puede presentarse cefalea, síncope de esfuerzo y hemorragia subaracnoidea, otros síntomas que pueden aparecer en todos los grupos son deterioro visual, exoftalmia, hemiparesia, retraso en el desarrollo, congestión facial, epistaxis, crisis convulsivas, vértigo y hemorragia que es un síntoma característico en niños, más frecuente en las DAVG (133).

El diagnóstico prenatal de estas malformaciones se sospecha por ecografía, y se confirma mediante Doppler-color, pueden detectarse otras anomalías venosas asociadas como anomalías de los senos duros y estenosis (134 - 139) y es posible definir factores de mal pronóstico como son la atrofia cerebral, la insuficiencia cardíaca y la complejidad de la malformación (139).

En nuestro estudio se encontraron 3 pacientes con malformación aneurismática de la vena de Galeno. En nuestro país se han reportado seis casos anteriores de AVG estudiados con Rayos X simple, TAC y Angiografía Cerebral (140,141), a uno de ellos se le realizó embolización.

Los tres pacientes reportados aquí son los primeros a los que se les realiza además de los estudios convencionales, Ultrasonido Doppler. El debut

Discusión

clínico ocurrió en los primeros meses de vida. Ninguno de los tres casos tiene diagnóstico prenatal.

A todos se les realizó TAC de cráneo helicoidal, Ultrasonido Doppler Color Transfontanelar y Panangiografía cerebral a dos de ellos. Uno de nuestros casos necesito derivación por hidrocefalia secundaria. Ninguno se ha realizado tratamiento definitivo de la malformación.

El eco Doppler se realizó a ciegas, tratando de definir los vasos aferentes y realizar una clasificación previa a la Angiografía. Dos de los casos tuvieron una forma mixta de malformación que representa el tipo mas común (133-135) donde se establecen conexiones fistulosas entre la Vena de Galeno y ramas de la Pericallosa, la Cerebral Posterior y Basilar y las Tálamo-perforantes, el otro paciente resultó ser una forma transicional con ovillo vascular y ectasia secundaria de la vena de Galeno.

Uno de los pacientes debutó a los tres meses de vida con intranquilidad, dormía mal y lloraba, desarrollo psicomotor normal, al examen físico macrocraneal ligera, cierre precoz de fontanela anterior. En la ecografía se encontró imagen hipoecoica en línea media que en el estudio Doppler correspondía con una gruesa ectasia venosa en proyección de la vena de Galeno con flujo francamente turbulento, a partir de una fístula directa arteriovenosa con la misma, en la que se produce el cortocircuito con la Cerebral Anterior Izquierda, la Arteria pericallosa Izquierda dilatada, con aumento de las velocidades de flujo (figura 4.4). El resto de los vasos intracerebrales también tenía grueso calibre y altas velocidades, los índices de resistencia estaban dentro de límites normales.

La ecografía Doppler presenta como gran ventaja el obtener no sólo información anatómica en cuanto a localización, extensión, vasos nutricios, venas de drenaje sino también proporcionar datos hemodinámicos tales como la velocidad y dirección del flujo de la malformación (142-147) y de las diferentes arterias cerebrales que pueden estar afectadas por existir robo vascular (11,12,99) es posible además, verificar la evolución tras la embolización o el tratamiento quirúrgico con ecografías seriadas (136-139).

Las complicaciones pueden ser la hidrocefalia (139,143, 144) la hemorragia espontánea, la trombosis y la calcificación (145,146).

La aproximación al tratamiento del paciente con MAVG depende de la edad, los síntomas clínicos y la arquitectura hagiográfica de la malformación. Tanto la cirugía como el tratamiento extravascular pueden posponerse en muchos casos hasta que el niño sea mayor. Cuando sea necesario un tratamiento agresivo en el período neonatal, el objetivo no será necesariamente la completa obliteración de la fístula arteriovenosa, sino el control de la ICC (133, 138, 139).

1.1.4.4. Tumores y Quistes intracraneales

Alrededor del 10 % de los tumores del SNC aparecen en los dos primeros años de vida, son la segunda neoplasia pediátrica en frecuencia siendo solo superada por las leucemias, de estos el 35% se presentan en el primer año y menos del 2% aparecen en el periodo neonatal (148,149, 7, 39 y 48, 113 de siegel). Clínicamente presentan aumento de la circunferencia cefálica, vómitos y letargia, la hemiparesia, la parálisis de nervios craneales y los signos de disfunción endocrina son infrecuentes.

Ecográficamente las lesiones expansivas intracerebrales se pueden detectar por:

- La presencia directa de la tumoración con límites claros y ecogenicidad homogénea, hiperecogénica o baja ecogenicidad y a veces de contornos irregulares.
- Estructuras anecogénicas correspondientes a procesos quísticos, necrosis o malformaciones vasculares.
- Signos indirectos como desplazamientos de estructuras, asimetría de ventrículos laterales e hidrocefalia (95, 99, 126,131, 150 ,151).
- Alteraciones vasculares detectables por Doppler como aumento de las velocidades, flujos amplios, aumento del índice de resistencia, tumor muy irrigado y con neovascularización. (29, 31, 99,152, 153, 154, 155,156).

Discusión

- Alteraciones de las suturas dadas por ensanchamiento de la banda hipoecogénica que se extiende entre las tablas interna y externa del cráneo a lo largo de curso esperado de la sutura evaluada.

La ecografía intraoperatoria puede ser la guía en la localización del tumor para biopsia o excéresis reduciendo el tiempo operatorio y el daño al tejido cerebral normal.

Hay una serie de aspectos propios de los niños:

Es mas frecuente la incidencia de tumores de la fosa craneal posterior asociados a hidrocefalia como complicación. Las cisternas basales, las del Valle Silvano y el espacio subaracnoideo de la convexidad son mayores, lo que unido a que las suturas de los huesos craneales no se hayan cerrado, hace que los niños toleren mejor las masas ocupativas y que el diagnóstico se realice cuando han adquirido grandes dimensiones (95,148). El edema cerebral peritumoral es menor y nunca se aprecia el edema cerebral maligno, que con tanta frecuencia se ve acompañando a los tumores malignos del adulto. Los tumores predominantes son el meduloblastoma, el astrocitoma quístico de cerebelo y los tumores neuroectodérmicos primitivos. Existe un predominio los tumores intraventriculares y parenquimatosos. Los craneofaringeomas son frecuentes mientras los adenomas hipofisarios son prácticamente inexistentes. (95,99, 148,153).

Existen variaciones en la localización topográfica de las neoplasias según su edad de presentación. Desde el nacimiento hasta los seis meses de edad hay un predominio franco de las lesiones supratentoriales que generalmente son de alta malignidad, entre los seis meses y los dos años la incidencia de masas supra e infra tentoriales se iguala y ya a partir de los dos años predominan las de fosa posterior; sin embargo en los últimos años algunos autores señalan un predominio de las lesiones por encima del tentorium en todas las edades, lo que pudiera ser secundario a la facilidad con que se diagnostican los tumores desde la aparición de la Tomografía Axial (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) (41,95,148).

Discusión

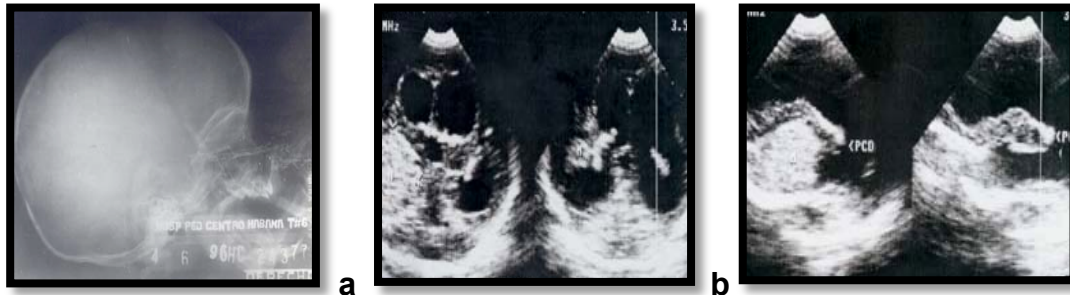
Los cambios en la ecografía Doppler corresponden con la hidrocefalia que generalmente causan secundariamente estos tumores : altas velocidades de flujo e índices de resistencias elevados, además de verse los vasos intratumorales, es posible ver la relación de las arterias y venas cerebrales con el tumor (12, 153,154,155,156) también ha sido reportado la utilidad de la ecografía Doppler en detectar aumentos agudos de la presión intracraneal que causan patrón bifásico con flujo diastólico retrógrado en todas las arterias basales en tumores de fosa posterior asociados a incremento masivo agudo de la presión intracraneal con inminente detención en la circulación cerebral que detectado a tiempo, permiten iniciar medidas terapéuticas urgentes (154). Ha sido documentado por otros autores la utilidad de la ecografía Doppler en el seguimiento postoperatorio de los tumores y en la detección de recidivas en las cuales es posible ver, antes que con otros estudios imagenológicos, la aparición de vasos de neoformación (155).

Dentro de las lesiones expansivas encontradas en nuestra serie de la primera fase de esta investigación, como se mostró en la tabla 14, los quistes aracnoideos fueron más frecuentes tuvieron gran volumen (más de 25ml), localización temporal, en lámina cuadrigémica (fig. 8 d) o formando parte de un síndrome malformativo (fig. 10) también encontramos: Papiloma de plexo coroideo (Fig. 14 y 15) y rabdmiosarcoma embrionario paravertebral derecho con infiltración del líquido cefalorraquídeo provocando hidrocefalia aguda. El diagnóstico ecográfico fue confirmado por TAC, RM, o necropsia.

A todos los casos se les realizó ecografías seriadas, excepto 1 paciente que falleció pocas horas después del primer estudio ecográfico. En la ecografía además de medir volumen y definir localización fue posible observar el estado del parénquima cerebral vecino y sistema ventricular, determinar existencia o no de vascularización intra o perilesional sin necesidad de administrar contrastes, evaluar estructuras vasculares cerebrales para determinar signos de hipertensión endocraneana, hernias cerebrales, y analizar la relevancia funcional del desplazamiento o compresión de estructuras cerebrales.

Discusión

Los parámetros hemodinámicos de flujo de las arterias cerebrales se elevaron progresivamente en las ecografías seriadas y en 4 pacientes estuvieron por encima de los valores que encontramos en niños cubanos sanos de la misma edad (tablas 3.8 y 3.9 y figura 4). En casos con signos de hidrocefalia a tensión esto provocó que en el resto de las arterias cerebrales (ACA y ACM) la VPS estuviera elevada y la velocidad diastólica disminuida con preservación de la velocidad temporal media.



C
Figura 4.9. Masculino Edad: 6 meses. Consulta por vómitos, perímetro cefálico aumentado. a: Radiografía en proyección lateral donde se observa desproporción craneofacial a predominio craneal con diastasis de sutura coronal y alteraciones de la silla turca como signos indirectos de hipertensión endocraneana. Las imágenes inferiores muestran el estudio ecográfico convencional en proyección coronal (b) y sagital (C) donde se observa hidrocefalia e imagen hiperecogénica intraventricular derecha de 54 por 39 mms, en íntimo contacto con el plexo coroideo del ventrículo lateral derecho con el aspecto de un Papiloma de Plexo Coroides.

1.1.4.5. Infecciones intracraneales

Infecciones congénitas

La infección del sistema nervioso puede ser congénita o adquirida, las principales infecciones neurotrópicas que se adquieren en la gestación son de origen vírico y se agrupan en las denominadas “TORCH infections” que incluyen toxoplasmosis, rubeola, virus de inclusión citomegálica y herpes simple genital tipo II (41, 126,157) y también se han reportado infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (157,158). Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son muy diversas e inespecíficas. Es posible sospecharlas ante el hallazgo de microcefalia y calcificaciones intracraneales. La sensibilidad de la ecografía en la detección de calcificaciones es muy superior a otras técnicas, aparecen como áreas de ecogenicidad aumentada que pueden tener o no sombra acústica y pueden estar localizadas en la región periventricular, en los núcleos basales o diseminadas en la sustancia blanca cortical o subcortical (157,159) En los

Discusión

últimos años han sido descritas imágenes ecogénicas en los núcleos basales asociadas a diferentes afecciones en el periodo neonatal no solo de etiología infecciosa (TORCH y VIH) sino a síndromes dismórficos, defectos congénitos aislados y otras alteraciones congénitas, cromosomopatías,(160) detectándose en el estudio histológico de algunos casos vasculopatías mineralizantes(159,160,161,162)o depósitos basófilos en la pared vascular (160) .

En los estudios con ecografía Doppler se encontró que estas lesiones lineales y algunas de aspecto puntiforme tienen localización vascular, en las arterias estriadas o talámicas (69, 70, 160, 162, 163,164, 165) y que se diferencian de las imágenes similares que se pueden encontrar en niños normales en que son más ecogénicas y gruesas. Las arterias afectadas tienen el flujo vascular conservado (160,163) Esta vasculopatía no es posible detectarla por otros métodos de diagnóstico por imagen (12) El origen de esta vasculopatía es prenatal pero su aparición ha sido observada en el período neonatal tardío en prematuros enfermos y tras una patología previa en la matriz germinal (12, 166,167).

En nuestro estudio encontramos 6 pacientes con calcificaciones intracraneales con edades entre 5 días y 4 meses, todos tenían ventriculomegalia asociada, en uno de los casos existía el antecedente de embarazo gemelar con feto muerto por infección con citomegalovirus, en tres se comprobó por ecografía Doppler, ecogenicidad en proyección de las arterias estriadas tenían: antecedentes de parto pretérmino, trisomía 13, asfixia severa al nacer respectivamente.

Infecciones adquiridas: Meningitis

La meningitis bacteriana aguda (MBA) en el niño sigue siendo una causa importante de muerte o afectación residual del sistema nervioso central. Se estima que el 30 % dejan secuelas en el niño sobre los 2 meses de edad; este porcentaje es muy superior en el neonato. Algunas de estas secuelas son evidentes desde el período inmediato y otras se detectan tardíamente; la identificación precoz de dichas secuelas permite aprovechar al máximo el

Discusión

potencial de recuperación que existe en el niño y mejorar su pronóstico mediante la adecuada rehabilitación (168, 169, 170).

Se postula que las bacterias entran en los ventrículos a través de los plexos coroideos donde encuentran un excelente medio para su crecimiento ya que es relativamente aislado.(171,172) Los principales hallazgos en la ecografía convencional han sido bien caracterizados por muchos autores (11,29,41,157,171,172), el ultrasonido no solo sirve para determinar el grado de compromiso de las estructuras intracraneales y las complicaciones sino que también permite evaluar la eficacia del régimen terapéutico y sugerir cambio de antibióticos en casos de evoluciones poco favorables. El hallazgo de complicaciones tiene valor pronóstico porque se asocian a secuelas neurológicas, entre las más frecuentes se encuentran la hidrocefalia aguda, ventriculitis, abscesos, encefalomalacia multiquística y colecciones subdurales grandes o infectadas (157,171-174).

Los estudios con ecografía Doppler describen diferentes hallazgos, MacMenamin y Volpe describen disminución de VFSC asociada a un aumento de la presión intracraneal durante los dos primeros días de la enfermedad en niños entre 5 y 75 meses (175), Bode y Harders reportan una elevación persistente de la VFSC siendo atribuido a un vasoespasmo que produciría una lesión isquémica secundaria (176). También se ha reportado un descenso en el índice de resistencia en relación con valores iniciales debido a un significativo aumento de la velocidad final diastólica y temporal media. Una correlación lineal entre el índice de resistencia y la presión arterial media sugiere una pérdida de la autorregulación cerebral (177).

En una fase precoz puede existir un aumento en la presión intracraneal (PIC) que se traduce en un aumento del índice de resistencia que conlleva a un empobrecimiento del flujo y cuando se resuelve va seguida de un aumento del flujo sanguíneo cerebral (175) por tanto la detección de este signo permite prevenir la aparición de complicaciones como son: edema cerebral, hidrocefalia, colección subdural y absceso cerebral (99, 180,181).

Con Doppler cerebral pueden monitorizarse estos cambios y en fases iniciales cuando la ecografía convencional es normal se pueden detectar alteraciones hemodinámicas. En caso de complicaciones como ventriculitis, la dinámica del flujo de líquido cerebroespinal puede ser evaluada con ecografía Doppler, detectándose contenido celular en movimiento a lo largo de todo el sistema ventricular y este hallazgo, que puede verse también en pacientes con hemorragia subaracnoidea reciente, permite excluir obstrucción (12, 114,115,116,178,179). En niños sin enfermedades intracraneales la respiración modula el movimiento de líquido cefalorraquídeo, esto es que el movimiento de LCR puede ser sincrónico a la respiración normal o la ventilación asistida y también la presión abdominal induce movimiento de LCR pero pulsaciones o latidos de LCR sincrónicos con el ciclo cardíaco se asocian con condiciones que causan aumento de la presión intracraneal (179).

En tres de los 6 pacientes de nuestra serie las velocidades sistólicas se mantuvieron normales en las exploraciones sucesivas, en uno la Velocidad sistólica estuvo elevada con un índice de resistencia primero normal y luego disminuido y en otro la velocidad estuvo elevada con índice de resistencia normal. El rango de edad entre 13 días y 7 meses. En tres pacientes aparecieron como complicaciones hidrocefalia aguda, colección subdural, ventriculitis.

1.1.4.6. Edema Cerebral, Asfixia.

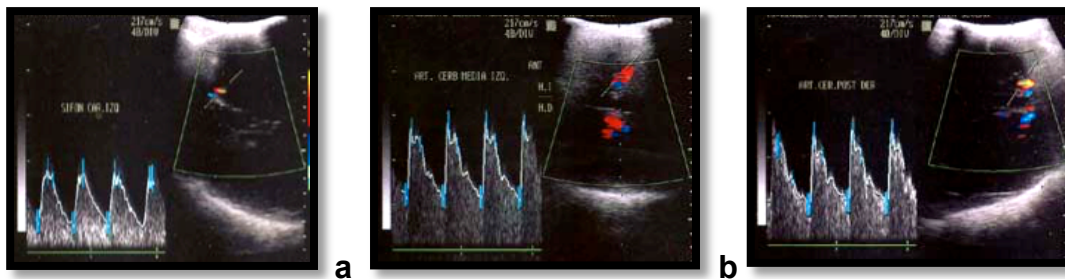
Se encontró edema cerebral en el 5,41 % de los pacientes enfermos (2 de ellos con antecedentes de asfixia perinatal, 4 niños mayores en el curso de meningoencefalitis, en dos casos secundarias a tumor cerebral, todos tuvieron signos ecográficos por Ultrasonido convencional de edema cerebral (41, 104,126). Por ecografía Doppler encontramos flujo normal en 3 de los pacientes y velocidad aumentada con IR disminuido en 3. En dos no se pudo realizar estudios evolutivos.

El reporte más frecuente en estudios de neonatos con asfixia es de índices de resistencia bajos y velocidad pico sistólica elevada (12, 182, 183, 184,185) si bien estos hallazgos estarían en relación con la aparición de

Discusión

edema postasfíxia también pueden deberse a disminución de la reactividad del lecho vascular que estando vasodilatado y paralizado conlleva a una hiperperfusión cerebral (12,25).

Han sido comentadas asociaciones entre las alteraciones en la ecografía Doppler y la aparición de secuelas neurológicas, así un índice de resistencia bajo (menor de 0.55) puede ser un elemento predictor de secuelas (25), la disminución del IR con elevación de velocidades fundamentalmente diastólicas traduce vaso parálisis cerebral (12), la visualización de flujo diastólico retrógrado y velocidades bajas es de muy mal pronóstico y ha sido visto en niños que fallecieron (12,99,186), la observación de ondas de velocidad de flujo alternantes o bifásicas pueden ser debidas a una alteración en la regulación cerebral con presencia de reflujo diastólico y es también un patrón de mal pronóstico (12). (Figura 4.10).



C
Figura 4.10. Masculino Edad 2 meses. Antecedentes de asfíxia severa al nacer. Imágenes de la Ecografía Doppler en proyecciones axiales. a: hidrocefalia con manto cerebral muy disminuído. El índice de resistencia en la arteria insonada es bajo. b y c: En el análisis espectral la onda de flujo muestra patrón bifásico, que sugiere alteración en la regulación cerebral.

También es posible visualizar con ecografía Doppler, a través de planos tangenciales, alteraciones corticales y subcorticales como hiperecogenicidades lineales vasculares, zonas de disminución de la ecogenicidad y pequeños quistes, irregularidades y ensanchamientos de las cisuras interhemisféricas que son signos de mal pronóstico, similares a las vistas en la región gangliotalámica pero de aparición más precoz (12,166).

1.1.4.7. Encefalopatía hipóxico isquémica. Atrofia cerebral

En la primera fase de esta investigación encontramos Leucomalacia periventricular en desarrollo en 2 pacientes, Hemorragia intraventricular en 3 y encefalomalacia quística en tres pacientes.

No fue posible evaluar las alteraciones hemodinámicas en el flujo sanguíneo cerebral antes de que se establecieran las lesiones parenquimatosas. Encontramos conservación de las velocidades y ligera elevación del índice de resistencia en arterias corticales de un paciente prematuro de 14 días con moderada a severa ventriculomegalia posthemorrágica, en el resto de los pacientes con lesiones ya establecidas las velocidades y el IR se mantuvieron dentro de límites normales.

El establecimiento de una lesión cerebral va a depender de la capacidad de autorregulación y adaptación a las necesidades metabólicas de oxígeno y glucosa del sistema nervioso central más que de valores aislados de flujo sanguíneo cerebral, siendo reportado por otros autores que en pacientes en los que se han encontrado valores bajos de flujo sanguíneo no se ha producido daño cerebral (12, 187,188).

Los mecanismos primarios responsables de la ventriculomegalia posthemorrágica incluyen disminución de la absorción de líquido cefalorraquídeo que en la fase aguda es causado por coágulos y en la fase crónica por aracnoiditis obliterante (122) también puede ser relativa a atrofia cortical y disminución del crecimiento cerebral o ambos (107, 112, 113,189).

La hipoxia, la acidosis y la hipercapnia producen un notable aumento del flujo sanguíneo cerebral debido a la vasodilatación cerebral. Los factores condicionantes de las hemorragias en los prematuros son el hiperaflujo sanguíneo, el aumento de la presión arterial y la hipocoagulabilidad. (13,99). Esto causa alteraciones en el análisis espectral del Doppler: velocidades de flujo elevadas (184), patrones fluctuantes (35,190), índice de resistencia (IR) elevado y curvas con formas muy picudas, a veces sin diástoles por vasoespasmo (13) han sido reportados también IR bajos (184), mayor

amplitud de la velocidad de la curva precediendo al desarrollo de la hemorragia (12).

1.2. Segunda fase de la investigación: Pacientes con tumores cerebrales

1.2.1. Comentarios generales de la técnica de ecografía Doppler cerebral a través de áreas de craniectomía en relación con procedimientos habituales.

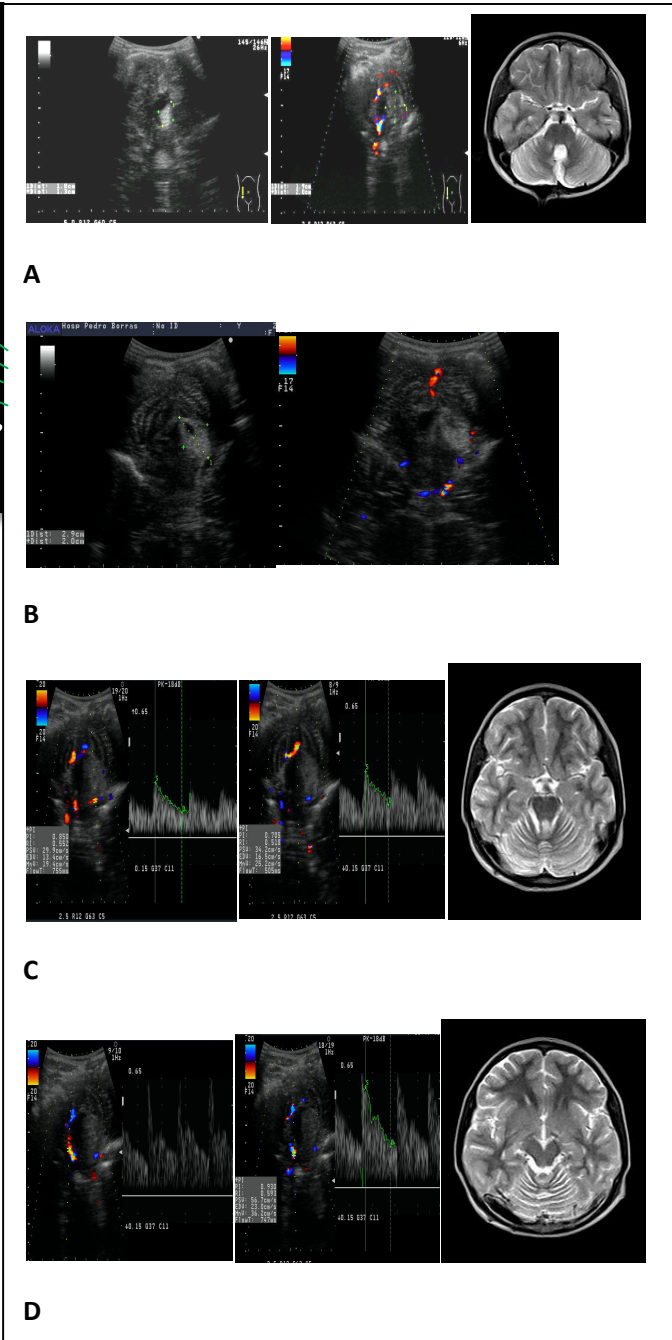
1.2.1.1. Ventana de acceso:

Aproximación a través de craniectomía posterior: la aproximación posterior se utilizó en todos los casos, tanto en el 72,22 % que tuvieron craniectomía posterior amplia como en aquellos que no la tenían en los cuales se uso la fontanela posterior, mastoidea o agujero occipital. Resultó ser la mejor ventana de acceso para visualizar, sin interposición ósea, en tiempo real, parénquima cerebral y estructuras vasculares en niños con fontanelas cerradas, fue muy útil en la evaluación de la circulación cerebelar completa y circulación cerebral posterior incluyendo la interpeduncular, cuadrigémina, arterias cerebrales posteriores, arteria basilar, carótida interna, vena de Galeno, seno recto como refieren muchos autores (siegel Marilyn Ecografía pediátrica 8,38 y 54 pg. 42 de siegel) y al ser craniectomías amplias, con una adecuada inclinación del transductor en sentido caudocraneal, utilizando distintos ángulos también fue posible la evaluación del polígono de Willis en corte coronal (figura 3.1); que no es usual ya que con técnica habitual transcraneal se obtiene poca penetración y muy pobre resolución por la interposición ósea.



Figura 4.11. Representación de los planos ecográficos coronales obtenidos a través de craniectomía amplia posterior realizando barridos en diferentes ángulos. Se correlaciona con las imágenes de RM del propio paciente.

Paciente en decúbito prono
cabeza inclinada hacia abajo, transductor con inclinación craneal colocado en área de craniectomía en hueso occipital (flecha)



Discusión

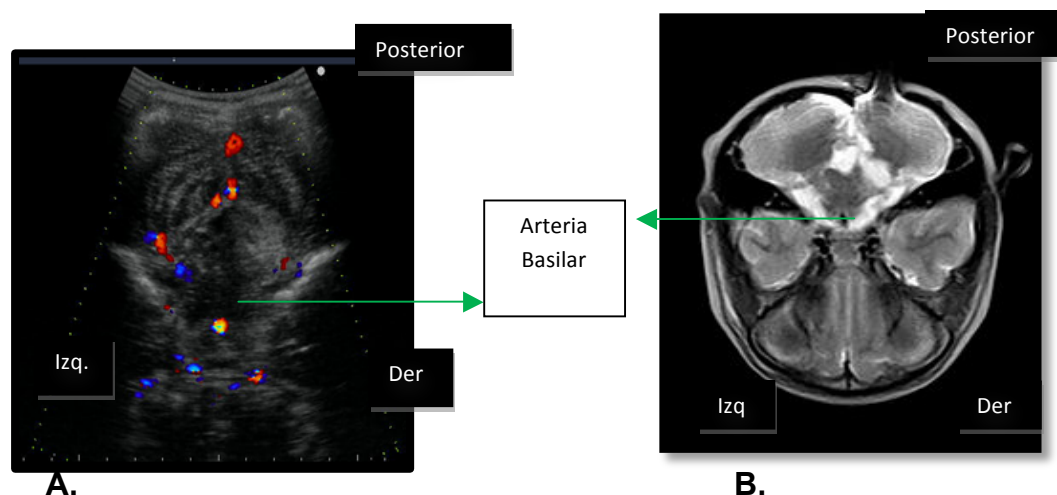


Figura 4.12. Imagen de ecografía Doppler color en tiempo real a través de craniectomía posterior en paciente de 7 años. **A.** Corte coronal de la ecografía con mapa color realizada a través de craniectomía amplia posterior con inclinación craneal del transductor, se visualiza fosa posterior y arterias de la circulación posterior: señalada con flecha arteria Basilar (AB). **B.** IRM secuencia T1 axial, invertida la imagen para correlacionar con la imagen ecográfica, mostrando arteria Basilar hipointensa en imagen muy similar ala observada en la ecografía (flecha).

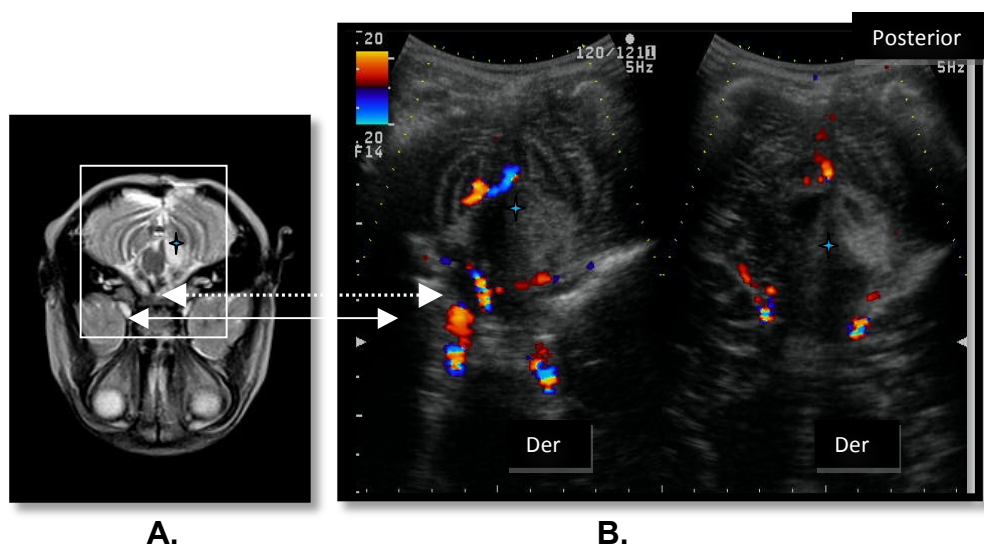


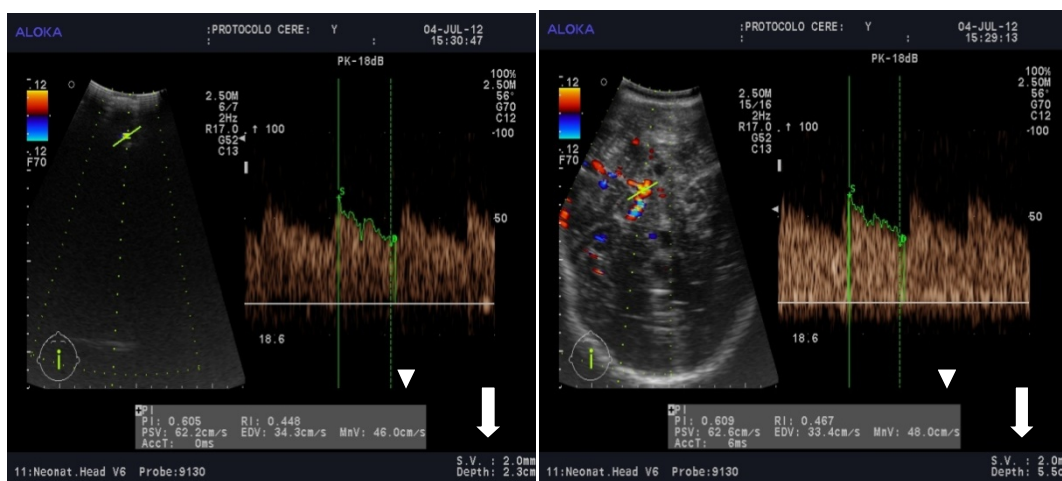
Figura 4.13. Imagen de ecografía Doppler color a través de craniectomía posterior en paciente de 7 años.

- A) IRM secuencia T1 axial, invertida la imagen para correlacionar con la imagen ecográfica, enmarcada en el recuadro el área que corresponde con la ecografía.
- B) Imagen dual de la ecografía con mapa color realizada a través de craniectomía amplia en fosa posterior, se visualizan arterias de la circulación posterior: cerebelosa posteroinferior PICA derecha e izquierda (flecha discontinua), Arterias Carótidas, señalada la izquierda (flecha continua). Marcado con asterisco azul, imagen hiperecoica focal de contornos regulares a la derecha de la línea media, ovalada, sin flujo vascular en su interior, de 29 x 20 mm que comprime bulbo y protuberancia y que coincide exactamente con la IRM realizada posterior a la neurosonografía que no demostró realce anómalo tras la inyección de contraste.

Algunos autores reportan diferencias en la mediciones por ejemplo de la arteria basilar tomadas por vía posterior o a través de la fontanela anterior, así como de la ACM si se toman los valores por vía transtemporal o transfontanelar anterior. En nuestro estudio no encontramos variaciones en

Discusión

los valores de los parámetros de VPS, VFD VM, IR, IP que se tomaron en el segmento m1 de la ACM al realizar el estudio por vía transtemporal, o a través de área de craniectomía o en las mediciones de la arteria basilar, lo cual se ilustra en la figura 4.14.



A

B

Figura 4.14. Exploración de la ACM derecha con ecografía Doppler cerebral. Paciente de 9 años. **A)** Por vía transtemporal, transductor colocado horizontalmente por encima del pabellón auricular, corte axial, cursor posicionado en segmento m2 de la ACM derecha. **B)** A través de zona de craniectomía posterior amplia en región occipital, cursor posicionado en el segmento m1 de la ACM derecha, a nivel del polígono de Willis. No se modificaron los parámetros técnicos del equipo, en la extrema derecha inferior de ambas imágenes se puede observar la medición de la profundidad a que se encuentra la arteria insonada calculada automáticamente por el equipo (flechas) y los valores de velocidades, IR, IP obtenidos a través de una y otra ventanas(cabezas de flechas). Obsérvese también la excelente visualización del parénquima cerebral y el mapa vascular local lograda al realizar el estudio sin interposición ósea. (En este caso a través de la craniectomía post quirúrgica).

Aproximación temporal: Se utilizó en todos los casos. La mayoría de nuestros pacientes por su edad tenían las suturas coronal, escamosa y fontanela esfenoidal permeables y además 5 pacientes ventanas de acceso sin interposición ósea por craniectomía u orificios de trépanos temporo parietales, lo que permitió evaluar con muy buena resolución el parénquima cerebral, convexidades cerebrales y en plano axial a través de estas ventanas, colocando el transductor horizontalmente, estructuras vasculares del polígono de Willis: ACM, segmento A1 de la ACA, Arteria Comunicante anterior, ACP. Muchos autores reportan que las ACM pueden ser demostradas mejor a través transtemporal que por aproximación anterior o

Discusión

posterior debido a que presentan un ángulo Doppler mas favorable, que se aproxima a cero porque la dirección del flujo se aproxima al transductor (129 de siegelecograf pediátrica 1pg52)mientras que por vía anterior o posterior el ángulo de incidencia del haz de ultrasonido y la ACM es casi 90 grados,(91,106,236, de siegel ecografía pediátrica pg. 52), en nuestra serie, fue muy buena la observación a través de esta ventana, utilizando transductor convexo para lograr más penetración y apertura del haz sónico, como puede comprobarse en la figura 4.15.

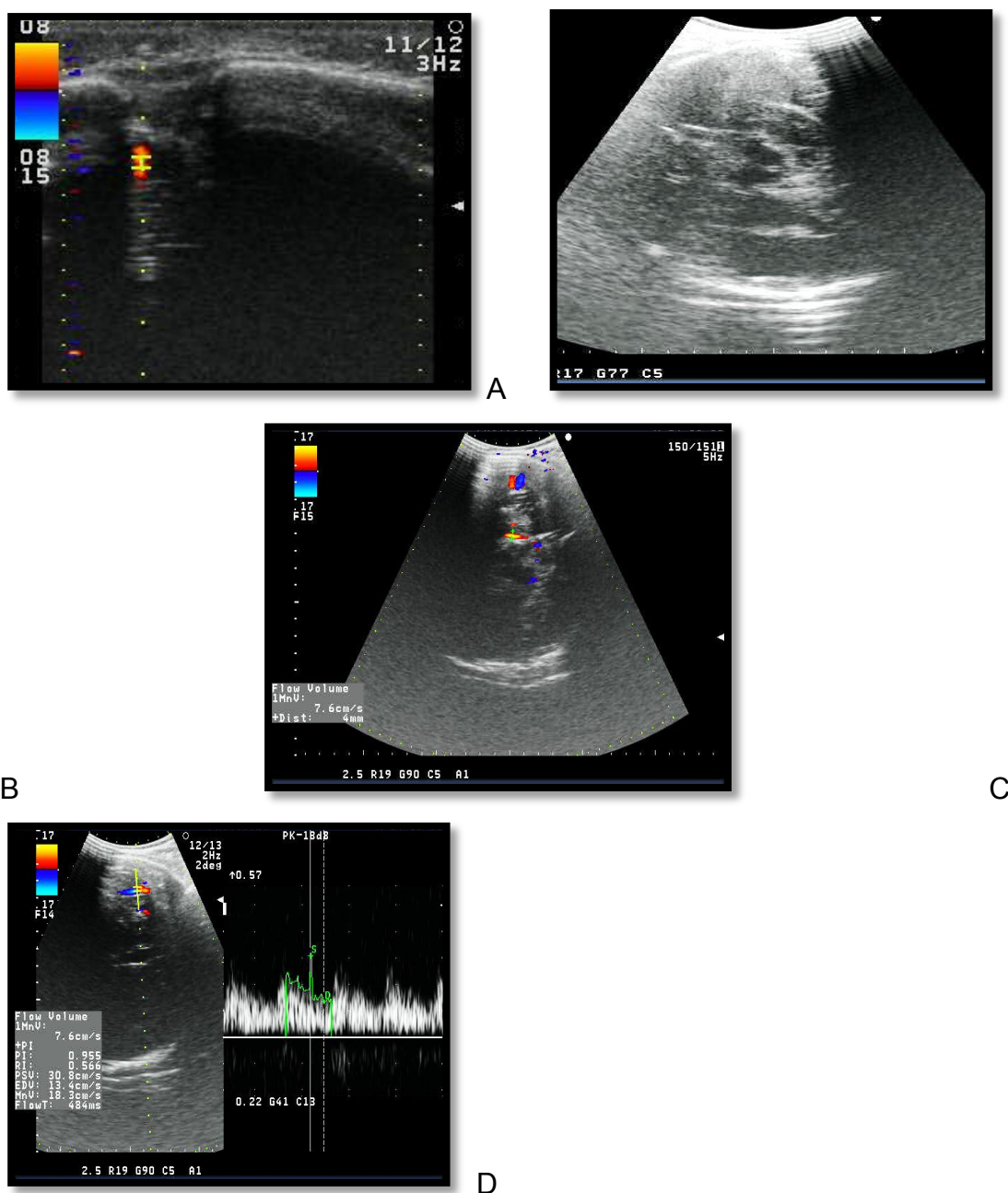


Figura 4.15. Ecografía cerebral a través de orificio de trepano en región parietal derecha en un paciente de 8 años. **A:**Corte axial utilizando transductor lineal, se definen partes blandas de

Discusión

región parietotemporal derecha y área de trépano (OT) en diploe craneal, véase la poca penetración que se obtiene con esta sonda, se logra definir estructura vascular superficial utilizando volumen muestra solo para señalar vaso. **B:** Corte axial utilizando transductor sectorial convexo colocado en región temporal derecha se identifican los pedúnculos cerebrales (PC) y es posible ver las convexidades de ambos hemisferios cerebrales, el grosor de la porción del hueso temporal anterior al pabellón auricular permite la visualización ecográfica del tronco encefálico lo que puede ser realizado aun después de cerradas las suturas. **C y D:** Estructuras vasculares exploradas con Doppler: segmento A1 de la cerebral anterior derecha y segmento M2 de la ACM respectivamente.

Aproximación anterior: Se utilizó menos durante la segunda fase de la investigación, se realizó a través de fontanela anterior permeable y/o áreas de craniectomía frontal. Por el pequeño tamaño del cráneo infantil y utilizando transductores multifrecuenciales se logra mayor penetración y alcance del haz de ultrasonido, se obtuvo muy buena visualización en corte sagital en línea media de las arterias: basilar, ACI, ACA, pericallosas superpuestas, vena de Galeno y seno sagital superior, con pequeñas angulaciones laterales y tangenciales las tálamo estriadas y arterias corticales. En planos coronales con angulaciones anteriores es posible ver ACI, segmento M1 de cerebral media, tálamo estriadas, segmento A1 de la ACA, venas cerebrales terminales (figura 4.16).Otros vasos pequeños no es posible visualizarlos.

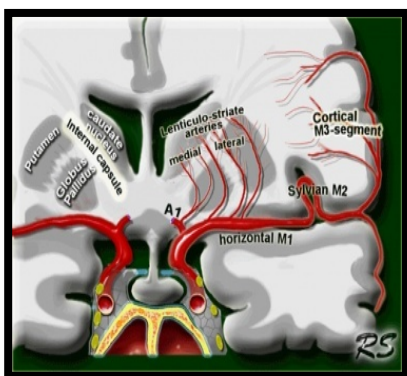


Figura 4.16. a) Territorio de Arterias lenticulo estriadas . b)Paciente de 9años , 5 años post tto con cirugía y RT por T Fosa posterior, se observa área de infarto en las ramas profundas lenticuloestriadas de la ACM , en el Doppler se vieron alteraciones de los parametros hemodinamicos antes de que aparecieran alteraciones parenquimatosas.

Sin tener en cuenta la aproximación la frecuencia del transductor debe ser seleccionada para maximizar la resolución y conseguir una mayor penetración en profundidad, la imagen con Doppler debe ser magnificada y la región de interés limitada para aumentar la sensibilidad del color. La ganancia debe ajustarse para aumentar la señal vascular y minimizar el ruido, los filtros deben ser de banda lo más baja posible para captar señales de flujo bajas y estructuras venosas. El Doppler color permite la identificación de vasos específicos para el estudio de su espectro mientras que el modo power es útil cuando es más importante detectar flujo (de baja amplitud y velocidad) que la información acerca de los parámetros hemodinámicos.

1.2.1.2. Cortes, planos e imagen ecográfica en modo B:

Cuando el área de craniectomía es amplia es posible obtener un visión también amplia del tejido cerebral, aunque ha sido reportada distorsión de zonas más alejadas del transductor en el caso por ejemplo de la imagen del tálamo de la región cortical frontal cuando la ventana utilizada es la posterior (Siegel) no obstante la imagen a través de la craniectomía ofrece una visión mayor de lo usual para obtener una buena orientación espacial, una amplia accesibilidad a zonas habitualmente no visibles por ecografía en pacientes con fontanelas no permeables, la posibilidad de obtener la imagen en tiempo real y de hacer varios cortes coronales, sagitales, axiales y tangenciales inclinando el transductor por planos combinando además el estudio hemodinámico de la vascularización cerebral: cualitativo, al hacer una valoración de manera general de la morfología del mapa vascular regional y del espectro de flujo una vez posicionados en una arteria específica y cuantitativo al medir los parámetros de VPS, VFD, VM, IR, IP, hace que sea una técnica muy útil en el diagnóstico y evaluación secuencial de lesiones. Es posible ubicar el corte por la identificación de estructuras anatómicas de referencia y por la profundidad que marca el equipo (Figura 4.14, 4.15 y 4.16).

La poca resolución de la imagen con ultrasonografía transcraneal ha sido una de las limitaciones principales de su utilización en la evaluación de pacientes con lesiones cerebrales y la preferencia por otros métodos de imágenes en los protocolos actuales.

Contrario a estos reportes en la ecografía realizada sin interposición ósea en los pacientes de nuestra serie encontramos antes que en otros métodos de diagnóstico por imágenes, zonas de aumento de la ecogenicidad focal, lo cual ha sido reportado por otros autores en series de niños prematuros y a término con fontanelas permeables (cabañas pg. 952 de ruzza, 23 de siegel, siegel), afirmando que la ultrasonografía aventaja a la TAC en la detección de alteraciones de la sustancia blanca. Las lesiones isquémicas producen un patrón ecográfico diferente en su localización y morfología según sean pretérminos, a término o niños mayores que serán discutidas en detalle más adelante, de modo general van a visualizarse por ultrasonido como un aumento de la ecogenicidad focal, periventricular, de los ganglios basales o territorios limítrofes, también la ecografía es más sensible para detectar lesiones quísticas del orden de 2 mm, necrosis, así como signos de atrofia cerebral. Los cambios generalizados de ecogenicidad con aspecto homogéneo de las estructura cerebrales, mala definición de los surcos, y de los ventrículos, disminución de los latidos arteriales visibles entre el parénquima cerebral, sugieren la presencia de edema en la imagen en modo B y pudieron verse en tiempo real por ecografía sin interposición ósea en nuestra serie de pacientes, precozmente antes que por otros métodos de imagen.

1.2.1.3. Interpretación de los parámetros hemodinámicos

La exploración con ecografía Doppler de los vasos sanguíneos ofrece información directa e indirecta, en la exploración directa al colocar el transductor sobre el vaso, la información recibida concierne al vaso explorado, así es posible detectar en ellos obstrucciones, estenosis, ectasias, acodaduras.

Discusión

La información indirecta no solo concierne al vaso explorado con el transductor sino también a la situación hemodinámica que está ocurriendo proximal y distal al vaso explorado ya sea que estemos posicionados en el sector extracraneal o intracraneal donde además indirectamente recibimos información del territorio vascular correspondiente en el tejido cerebral subyacente. (Figura 4.17).

- **Arteria Cerebelar Posterior Inferior (PICA en color azul)** Territorio en la superficie occipital inferior del cerebelo está en concordancia con el territorio de la AICA.
- **Arteria cerebelar anteroinferior (AICA en morado)**
En la cara lateral. El más grande es el territorio de la PICA, el pequeño, el de la AICA y viceversa.
- **Arteria Cerebelar Superior (ACS en gris)** Su territorio está en la superficie superior tentorial del cerebelo.
- **Ramas de la arteria vertebral**
Estas ramas irrigan la médula oblongada (en azul) y el puente (en verde).
- **Arteria coroidea anterior (AchA en azul acua)**
Su territorio abarca el hipocampo, el brazo posterior de la capsula interna y se extiende hacia arriba en el área lateral a la parte posterior de la fosa craneal media.
- **Arterias Lenticulo-estriadas (ALE en naranja)**
Son ramas penetrantes profundas de la ACM su territorio incluye la mayoría de los ganglios basales. Las lenticulo-estriada medial (en rojo oscuro) emergen usualmente del segmento A1 de la ACA. La arteria de Heubner es la más grande de las arterias lenticuloestriadas mediales e irriga la parte anteromedial de la cabeza del núcleo caudado y la capsula interna anteroinferior.
- **Arteria Cerebral Anterior (ACA en rojo)**
Irriga la parte medial de los lóbulos frontal y parietal y la porción anterior del cuerpo caloso, ganglios basales y capsula interna.
- **Arteria Cerebral Media (ACM en amarillo)**
Sus ramas corticales irrigan la superficie lateral de los hemisferios cerebrales excepto la cara medial de los lóbulos frontal y parietal (territorios de la ACA), y la parte inferior del lóbulo temporal (territorio de la ACP).
- **Arteria Cerebral Posterior (ACP en verde)**
El segmento P1 se extiende desde su origen en la ACP hasta la arteria comunicante posterior (ACoP), tributando al polígono de Willis. Las arterias tálamo-perforantes son ramas del segmento P1 e irrigan el midbrain y el tálamo.

Las ramas corticales de la ACP irrigan la parte ínferomedial del lóbulo temporal, polo occipital, corteza visual y esplenio del cuerpo caloso.

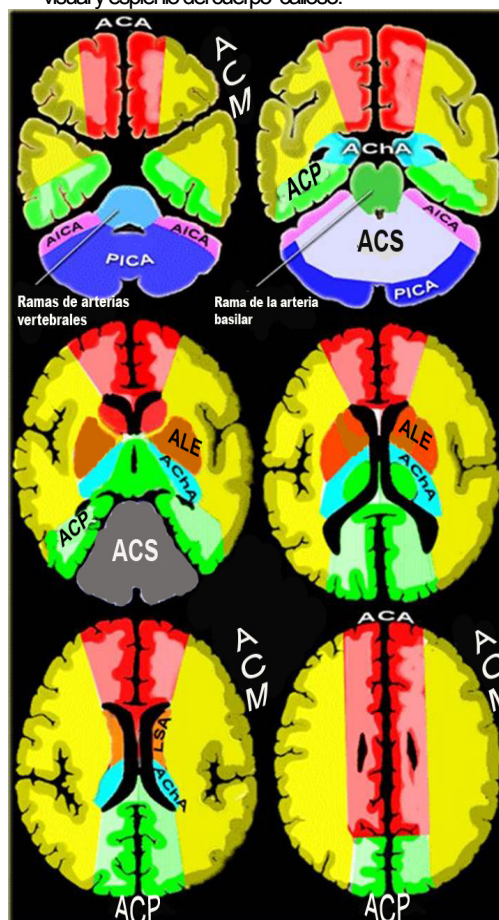


Figura 4.17. Territorios vasculares cerebrales. Diagrama basado en estudios TC. Tomado y adaptado de Savolardo M, Smithuis R. 2008

La realización de la ecografía en tiempo real permite que indirectamente, usando maniobras de compresión, sea posible evaluar el estado del polígono de Willis y del segmento intracraneal de la ACI, para explorar, por ejemplo, el estado de la arteria comunicante anterior se coloca el transductor en la carótida interna extracraneal y se realiza compresión simultanea de la arteria carótida común contralateral y para explorar el estado de la arteria comunicante posterior se coloca el transductor en la arteria vertebral distal y se comprime la arteria carótida común ipsilateral.

1.2.1.3.1. Velocidades diastólicas y sistólicas del sector extracraneal:

En las emergencias cerebrovasculares una ligera asimetría de las velocidades sistólicas de la arteria carótida común de un lado y otro puede ser una expresión normal de una diferencia de calibre sin embargo la asimetría de las velocidades diastólicas es siempre patológica y por si sola es suficiente para diagnosticar una obstrucción en la carótida interna. Bajas velocidades diastólicas en ambas carótidas comunes pueden ser signos indirectos de insuficiencia aortica o expresión de resistencia arteriolar distal debido a reducción de la compliance parietal como ocurre en los pacientes diabéticos o con arterioesclerosis o a compresión vascular global distal como en el edema cerebral.

La combinación simultanea de ecotomografía con Doppler pulsado y color, permite recolectar información funcional de las velocidades sanguíneas y la morfología de la pared vascular así como la identificación y caracterización de placas ateromatosas. Utilizando los índices CR: Radio carotideo; PPI: Índice de presión de Perfusión; RI: índice de resistencia, también es posible obtener información funcional del grado de estenosis, el estado de resistencia del lecho vascular cerebral y el estado de elasticidad del árbol carotideo como un todo.

1.2.1.3.2. En el sector intracraneal

Realizando maniobras de compresión es posible evaluar los circuitos colaterales extra e intracraneales.

El espasmo vascular intracraneal puede registrarse aun cuando sea asintomático y puede seguirse el curso de la estenosis vascular en exploraciones seriadas, por el aumento de las velocidades sugiriendo el proceder invasivo (angiografía) en la fase crítica de su aumento. Los registros bilaterales de las velocidades de flujo en ACA, ACM, ACP permiten la comprensión de las modalidades de flujo de arterias colaterales, en estenosis y oclusiones carotídeas intra y extracraneales. La principal diferencia entre la elevación de la velocidad de origen estenótico y la que se produce en el vasoespasmo es que en esta última es más generalizadas y afecta a un extenso territorio vascular y en la estenosis afecta a una pequeña región. **Condiciones sistémicas que aumentan las velocidades:** Elevación de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial TA, aumento de la presión parcial de CO₂.

Condiciones sistémicas que disminuyen las velocidades: aumento de la PIC, disminuye velocidades diastólicas, Descenso del hematocrito aumenta viscosidad y disminuye la velocidad, la presencia de cáncer y los tratamientos de radio y quimioterapia causan daño endotelial y crean estados de hipercoagulabilidad. Que enlentecen el flujo y favorecen formación de trombos arteriales (citar 1-2 de daño endotelial en la carótida 2007 marcello et al).

Los patrones de flujo colateral tienen señales de velocidad amortiguadas con índices de pulsatilidad disminuidos, El aporte extraordinario de sangre puede identificarse por velocidades elevadas o inversión del flujo.

1.2.1.3.3. Patrones normales de flujo arteriales:

En los niños normales los cambios de velocidad de flujo no deben exceder el 50% alrededor de la línea de base, aunque el rango de valores normales es relativamente amplio la variabilidad para cada niño individualmente es limitada. La velocidad del flujo y el IR son las mediciones espectrales Doppler mas comúnmente usadas para clacular el FSC. El rango de velocidades de flujo normales y el IR en varias arterias cerebrales se muestra en la tabla 1.3.

Una diferencia menor de 30% entre los parámetros obtenidos en el lado derecho e izquierdo debe ser considerado fisiológico (KREBS).

No existen valores absolutos que definan el umbral de un vaso estenótico y otro no estenótico así una velocidad pico sistólica puede ser considerada elevada con respecto al vaso homologo cotralateral o valores de referencia de normalidad tomando en consideración que los valores de VPS dependen del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido, el estado hemodinámico en general entre otras variables significativas ya comentadas.

1.2.1.3.4. Confiabilidad de mediciones. Velocidades ángulo corregidas

Los criterios para definir alteraciones de las velocidades de las arterias cerebrales se han definido de medidas obtenidas con Doppler cerebral en niños con fontanelas abiertas menores de dos años o con Doppler transcraneal en sus variantes con o sin imagen del parénquima cerebral(TCD y TCDI)y aunque muchos estudios muestran concordancias entre las medidas de las velocidades de vasos cerebrales con ambas técnicas (angle corrected imaging transcraneal in children with sickle cell y 5,7,8,11, 13 de este artículo) otros refieren que las velocidades con TDCI son mas bajas, con mayores discrepancias en ACA, ACP; ACI; que en la ACM , con diferencias en rangos desde 10 al 20% (6,14,18 de Angle corrected) lo que podría ser explicado porque estas arterias tienen un trayecto desfavorable en relación con el haz de ultrasonido, no así en la ACM, también el curso variable de los trayectos vasculares causa diferencias entre las mediciones de velocidades porque la velocidad que se obtiene depende del posicionamiento en un segmento vascular específico(5,9,19) y en las arterias tortuosas o curvas la distribución de sangre no es uniforme en todo el vaso por lo que es muy necesario colocar el volumen muestra en toda la amplitud de la luz arterial lo cual no es posible controlar con el TCD, también la pobre identificación de las arterias y posicionamiento del volumen muestra en segmentos específicos con el TCD lleva a inexactitudes en las mediciones de velocidad y errores en la

estimación de parámetros de riesgo por ejemplo para el ictus. No solo son variables el curso, el diámetro sino la profundidad a la que se encuentran las arterias, esta discrepancia ha sido reportada por autores que comprobaron variaciones de hasta 15mm en la localización de una arteria específica con el TCDI con respecto a la profundidad esperada a la que se exploraba con TCD sin imagen, lo que significa que tal medición puede provenir de arterias distintas.

Otras fuentes de discrepancias en las mediciones de velocidad han sido señaladas con el uso de transductores mas grandes en el TCDI que resultan menos óptimos en el posicionamiento de algunas ventanas acústicas como la temporal (6,15,7,14 de angle corrected)sin embargo al igual que en otras series (angle corrected) esto no constituyó una dificultad en nuestro estudio, también en la forma de obtener la medida de la velocidad ya sea por trazo manual sobre el espectro o por trazado electrónico , en el TCD se ha demostrado que el trazado automático proporciona de 6 a 8 % de valores más altos que los obtenidos con trazado electrónico (21 angle corrected) sin que se hayan reportado diferencias con uno u otro método de medición en el TCDI.

Discrepancias causadas por correcciones del ángulo de insonación: TCD vs TCDI y CDFI medición de velocidades ángulo corregidas y no corregidas

Con el Doppler transcraneal TCD existe pobre confiabilidad de las mediciones de la velocidad del flujo, con la sonografía Doppler cerebral con imagen de flujo en color (CDFI) y TCDI es posible visualizar las estructuras parenquimatosas, identificar los vasos examinados y colocar adecuadamente el volumen muestra en un segmento vascular en particular, también es posible determinar el ángulo entre el curso de una arteria y el haz de ultrasonido y corregir las mediciones para el coseno del ángulo, sin embargo las velocidades ángulo corregidas con TCDI no son ampliamente utilizadas porque se supone que con ellas se puede sobrestimar los valores de velocidades y el riesgo de stroke, aunque la calidad de información que proporcionan las mediciones por TCDI son probablemente mejores que el

Discusión

TCD esta suposición hace que el TCDI no sea utilizado ampliamente como herramienta diagnóstica.

En el TCD se asume que el ángulo entre el curso del vaso y el haz de ultrasonido es 0° sin embargo con TCDI ha sido reportado por otros autores que el ángulo varía entre 30° y 40° para las distintas arterias (17,18, angle corrected), siendo reportado en algunas series ángulos de insonación de 31° , 44° , 25° , and 29° , para ACM, ACA, ACI y ACP respectivamente, la corrección del ángulo de insonación en sí misma incrementa la variabilidad de las mediciones de la velocidad de flujo porque depende del operador seleccionar el mejor ángulo para obtener el espectro adecuado (por lo que se ha llamado operador dependiente) y la variabilidad en el trayecto del vaso se toma en cuenta en la ecuación Doppler (5 de angle corrected) sin embargo muchos autores opinan que la variabilidad en la velocidad que introduce la corrección del ángulo por el operador es pequeña con relación a la variabilidad que depende del trayecto del vaso basados en el hecho de las mayor variabilidad de las velocidades ángulo corregidas encontradas en ACA y ACP en relación con la ACM.

Pero es cierto que el error introducido por la falta de corrección del ángulo de insonación puede resultar en una infraestimación de la lectura de velocidad y viceversa por ejemplo un niño clasificado de tener un bajo riesgo de ictus basado en la medida de la velocidad en el TCD puedes ser clasificado de alto riesgo sobre la base de mediciones ángulo corregidas con TCDI porque si la medida de la velocidad es 170cm/s y el ángulo es 40° la verdadera velocidad es 222cm/s sin embargo sería pertinente definir si esta verdadera velocidad es más útil que la exploración evolutiva en el contexto clínico donde se va definiendo prospectivamente cambios en las velocidades en pacientes con factores de riesgo. En casos con sustanciales estrechamientos se demostró que ambos métodos producen mediciones muy similares (angle corrected y citar otros). Mientras que las mayores discrepancias pueden ocurrir en estenosis en el límite de lo normal con lo patológico y en las arterias normales. Es muy importante tomar en cuenta que cuando el ángulo de insonación es mayor de 60° puede causar falsas velocidades altas, por lo que se debe elegir colocar el volumen muestra en

un segmento que permita mantener el ángulo de insonación lo más bajo posible.

Otra diferencia que se ha señalado es que el proceder con TCDI consume más tiempo de exploración porque lleva mas esfuerzo determinar el ángulo de insonación, sin embargo esto es compensado por la identificación más fácil y rápida de las arterias y la apropiada selección del segmento vascular a explorar

Aunque la ecografía Doppler cerebral a través de áreas de craniectomía no es una metodología es utilizada rutinariamente en la evaluación de la velocimetría de arterias mayores cerebrales, al permitir igual que el TCDI la identificación de arterias cerebrales con mas exactitud y el posicionamiento del volumen muestra en segmentos vasculares específicos lleva a menos fuentes de error que el TDC (5 de angle corrected).

1.2.1.3.5. Índices de resistencia y pulsatilidad

Utilizando los índices es posible obtener información funcional del grado de estenosis, el estado de resistencia del lecho vascular cerebral y el estado de elasticidad del árbol vascular.

Índice de Resistencia IR

El IR es un parámetro independiente del ángulo de insonación, es influenciado por la frecuencia cardíaca, presión arterial local y sistémica, viscosidad de la sangre, gasto cardíaco y compliance vascular un índice de resistencia bajo indica disminución de la resistencia vascular y aumento de la velocidad de flujo cerebral y un IR alto se correlaciona con aumento de la resistencia vascular y disminución del flujo sanguíneo como se ha comentado por muchos autores (citar).

El IR de las arterias cerebrales es mas alto en niños que en adultos encontrándose modificaciones a lo largo de la infancia con valores mas bajos entre 1-2 años para la AB y a los 6m en la ACM estabilizándose

Discusión

después de estas edades lo cual se especula esta en relación con el incremento de la densidad capilar en el cerebro medio, en relación con la ACM y con los cambios evolutivos de la corteza cerebelar y el polo occipital los cuales son irrigados por la arteria basilar y se incrementan más tarde que las regiones irrigadas por la ACM. (Bode y weiss.) Tras estas estabilizaciones la relación ACM / AB es estable en pacientes sanos durante la infancia y la adultez.

Varios factores pueden afectar el IR los procesos intracraneales como la hemorragia, el edema cerebral, las colecciones subdurales, la LPV y la hidrocefalia, incrementan la resistencia vascular que preferencialmente causa reducción del flujo durante la diástole e incrementa el IR (siegel, 82, 185) los factores extracraneales que reducen la velocidad de flujo diastólico también incrementan el IR.

Las condiciones patológicas que reducen la presión sistólica, disminuyen la velocidad de flujo sistólico y disminuye el IR (153, 185, siegel, krebs).

El hallazgo de un índice de resistencia bajo (menor de 60) sin anomalías en la escala de grises puede ser utilizado para predecir lesiones hipóxico-isquémicas significativas, siendo señalado por varios autores que un porcentaje alto de niños con IR bajos mantenidos en el síndrome hipóxico isquémico desarrollan déficits neurológicos severos (siegel 59,197,31,pg 77).

Efectos de esteroides sobre el IR

La dexametasona en el tratamiento del edema asociado a los tumores cerebrales fue introducida en 1961 por Galicich (113 de tesis Barcelona). Los resultados de este estudio hicieron que su uso se extendiera rápidamente a un gran número de procesos cerebrales (192 de tesis Barcelona y citar mas) el beneficio más claramente demostrado de los glucocorticoides se debe a su habilidad para influir en el edema vasogénico perifocal alrededor de lesiones de masa, que es el responsable en muchos casos del deterioro neurológico. Actúan estabilizando el endotelio vascular cerebral lo que conduce a un descenso de la filtración de plasma, aumentando la actividad

Discusión

lisosomal de los capilares cerebrales, Inhibiendo la liberación de sustancias potencialmente tóxicas como radicales libres, ácidos grasos, y prostaglandinas. El desplazamiento electrolítico favorece la salida de fluido transcapilar. El aumento de la utilización cerebral global y regional de glucosa conduce a mejorar la función neuronal. La espectacular respuesta a los corticoides se ve en pacientes con causas inducidas vasogénicamente como reacciones alérgicas, intoxicaciones, enfermedad de Addison, pero se obtienen pocos beneficios en el tratamiento de las hemorragias agudas. (Tesis Barcelona)

Se han monitorizado con neurosonografía Doppler los efectos de esteroides sobre el flujo vascular cerebral y ocular. En neonatos, Cabañas y colaboradores observaron en un estudio con CDFI un incremento progresivo de las velocidades medias y una disminución del IR en arterias cerebral anterior, carótida interna y arteria oftálmica tras administrar 1^a, 3^a y 5^a dosis de dexametasona a 0,25mg/kg /12h , que podrían estar relacionados con los efectos de la droga sobre el metabolismo del ácido araquidónico y por tanto reducir prostanoïdes, leucotrienos y radicales libres que regulan fisiológicamente el tono vasomotor además de tener otras acciones farmacológicas que producen efecto vasodilatador. (cabañas pellicer effects of dexametasona on cerebral flow esta puesta en las sin acotar s--)

En nuestros casos se verificó que al momento y en días previos al examen Doppler, los pacientes no estuvieran con terapéutica esteroidea, como se comentó en material y métodos, lo cual puede ocurrir en muchas ocasiones durante la evolución de estos pacientes y por lo anterior explicado puede inducir a interpretaciones erróneas de los parámetros hemodinámicos.

Índice de Pulsatilidad IP

El IP representa el grado de resistencia vascular periférica su calculo se basa en la diferencia entre las velocidades sistólica y diastólica durante el ciclo cardiaco los valores normales están en el rango de 0.8 y 1,2.

Los IP alterados dependen de que valor este aumentado o disminuido puede ser pulsátil (mayor de 1,2) indicará aumento de la PIC, vasoespasmo, hipercapnia o cambios hemodinámicos sistémicos.

Amortiguado (valores menores que 0,8) se ven en regiones postestenóticas, en vasos que están siendo perfundidos por colaterales y en dilataciones locales de los vasos.

Los patrones de flujo colateral pueden caracterizarse por señales Doppler amortiguadas con IP disminuido. El aporte extraordinario de sangre puede identificarse por las elevadas velocidades, la inversión en la dirección del flujo o ambas circunstancias.(**KREBS**)

1.2.1.3.6. **Determinación de calibres vasculares**

En nuestro estudio intentamos medir el grosor de la pared vascular de vasos intracerebrales, es posible medir el calibre de grandes vasos cerebrales y comparar con homólogo contralateral pero el diámetro transversal y el grosor de la pared vascular no es posible con la tecnología actual de los equipos de ecografía disponibles y ha sido referido como limitación en otros trabajos. Si bien con los transductores para partes blandas de alta frecuencia es posible ver bien en los vasos de cuello que tienen un calibre de, la resolución de los transductores para los vasos cerebrales no es suficiente.

Aunque se le ha dado mucha importancia a la medición del calibre vascular en la estimación del FSC Taylor et al. (22 de Hioruchi) sugieren sobre la base de un estudio en corderos que un agrandamiento del diámetro del calibre vascular para incrementar el volumen sanguíneo cerebral causa infraestimaciones de las velocidades (VM) medidas por Doppler TC. (21 de Hioruchi) demostraron por angiografía que los cambios de calibres de las arterias cerebrales se mantienen indiferentes ante los cambios de la presión arterial de CO₂.

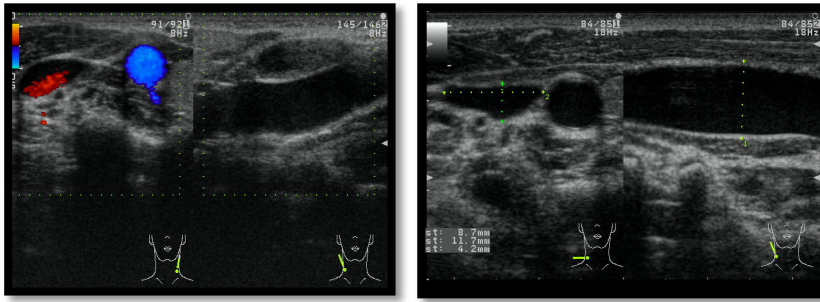


Figura 4.18. Vasos del cuello

1.2.1.3.7. Controversias en el uso de esta técnica

1. Mediciones del flujo sanguíneo cerebral FSC

Limitaciones que se han señalado a la exploración con ecografía Doppler son que no es posible cuantificar el FSC, ya que si bien éste puede calcularse multiplicando la velocidad media de flujo por el área de sección transversal de la arteria en el punto de insonación, no es posible conocer el diámetro de la arteria intracraneal, de modo que es imposible calcular el FSC real, sin embargo, dado que la velocidad de flujo es directamente proporcional al FSC, e inversamente proporcional al radio del vaso, si este último no se modifica, cualquier aumento o descenso de la velocidad media va a depender directamente de cambios en el FSC por lo cual es posible estimar de forma indirecta el FSC con ecografía Doppler y definir el estado de las resistencias cerebrovasculares distales a través de los índices de pulsatilidad y de resistencia, e identificar estenosis vasculares focales. Existen estudios que observan una buena correlación entre las medidas reales del FSC y los datos encontrados en el Doppler (35, 455,456 de tesis Barcelona), aunque los valores absolutos de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media no han mostrado tener una relación exacta con el FSC medido por otras técnicas (38,139). Inicialmente el uso del DTC estaba dirigido a detectar la aparición de vasoespasmo en pacientes con hemorragia subaracnoidea (361), también ha sido utilizado para determinar el estado hemodinámico cerebral de pacientes con un TCE, examinar la reactividad cerebrovascular a los cambios de $p\text{CO}_2$, determinar la autorregulación cerebral, el efecto de ciertos fármacos sobre el FSC, orientar el pronóstico, y para confirmar el diagnóstico de muerte cerebral (57,59). A

Discusión

pesar de sus múltiples aplicaciones existen una serie de inconvenientes como la existencia de variantes anatómicas e interhemisféricas difíciles de diferenciar de verdaderos hallazgos patológicos, el valor absoluto de la velocidad del flujo puede variar según la edad, la actividad metabólica cerebral y el gasto cardíaco entre otros (57,59).

En la técnica usada en nuestro estudio no estimamos medida de flujo sanguíneo cerebral. Sobre las bases de la ecuación de medida del flujo sanguíneo cerebral las dos variables que determinan su cuantificación son la VFTM y el diámetro vascular, cualquier error en la determinación de estos parámetros conlleva a falsas estimaciones del volumen de flujo sanguíneo cerebral (VFSC).

El principal error del Doppler espectral proviene de la medición del diámetro en una imagen estática en escala de grises asumiendo un vaso estable hemodinámicamente, pequeños errores en la medición del diámetro conllevan a grandes errores en el cálculo del área de sección transversal y por tanto en el volumen de flujo. Fisiológicamente el diámetro anatómico varía en un 10 % en la sístole o la diástole (11 de Mphil) y a causa de este parámetro por si solo puede elevarse en un 20 % el volumen de flujo, la adquisición simultánea de la información acerca del diámetro funcional y los rangos de velocidades en las técnicas Doppler con imagen de flujo color (CDFI) mejora el problema del imagen Doppler espectral para la medición del VFSC.

BBD2

No obstante haber usado esta técnica , CDFI, En la metodología utilizada en nuestra investigación no se realizaron cálculos del FSC , si bien con la evaluación de los parámetros hemodinámicos es posible estimar el flujo cerebral de una manera indirecta siempre teniendo en cuenta que las mediciones de velocidades pueden estar influenciadas por varios factores entre ellos la PIC que en algunos casos y en algunos momentos de la evolución de estos pacientes en tratamiento por T cerebrales pudo estar elevada sin evidencia clínica. Le conferimos valor a la interpretación en

contexto clínico al momento de la realización del estudio, a la evaluación secuencial en tiempo de los parámetros hemodinámicos y a la comparación de estos parámetros entre las distintas arterias de un mismo hemisferio e interhemisféricas. Los valores de velocidades medias en la ACM pueden ser utilizados para evaluar cambios en el FSC debido a que la ACM es considerada un vaso de conductancia más que de resistencia y los cambios de VM en esta arteria se consideran representativos de cambios en el FSC como han señalado muchos autores citar Nur et al Cerebrovascular reserve capacity is impaired in patients with sickle cell disease BLOOD, 114,16, 2009 3473-78., siegel Grossman etc.

2. Valoración del estado de la microcirculación cerebral con Ecografía Doppler. AUTOREGULACION CEREBRAL.

Ha sido señalado como una limitación de la técnica que la ecografía Doppler no ofrece una información directa de la microcirculación cerebral (tesis barcelona mas) sin embargo con los resultados de nuestra investigación nos adherimos a la opinión de otros autores de que el estudio de los parámetros hemodinámicos en las grandes arterias cerebrales y otros vasos de mediano y pequeño calibre visibles con neurosonografía Doppler nos ofrece información sobre el estado de la perfusión cerebral global y focal. Con Doppler se mide la velocidad de flujo cerebral que es dependiente en condiciones normales del flujo sanguíneo y del calibre del vaso y en condiciones patológicas de la PIC y PPC. Los cambios en la hemodinámica cerebral pueden detectarse realizando a la cabecera del paciente mediciones puntuales o continuadas (colocando un transductor fijado a la ventana temporal) de las velocidades y los índices de resistencia y pulsatilidad, evaluando el mapa color durante el paso de la sangre a través de las arterias cerebrales, de mediano y gran calibre (tomado de ruzza pág. 1910).

El mecanismo de autorregulación es responsable del mantenimiento de una tasa de flujo sanguíneo constante al cerebro, por mecanismos locales y por mecanismos de control autonómico cuando no existe autorregulación la

vascularización cerebral tiene una presión pasiva y los cambios en la presión sanguínea sistémica son transmitidos directamente al cerebro.

Muchos estudios han demostrado que el incremento de la presión intracraneal produce cambios en los patrones de velocidad de flujo en las arterias intracraneales, que pueden ser medidos con ecografía Doppler, investigaciones de diferentes autores como Aaslid; Czosnyka; Chan; Homburg; Klingelh, Schmidt y, Klingelhöfer, han encontrado que asociaciones positivas entre la presión de perfusión cerebral PPC (PPC= presión arterial- presión intracraneal) y las velocidades de flujo sanguíneo tomadas en la arteria cerebral media indican dependencia pasiva del flujo sanguíneo y la perfusión cerebral y por tanto autorregulación defectuosa y valores negativos implican respuestas activas a los cambios de presión sanguínea y perfusión cerebral y por tanto una autorregulación preservada (citar). Si la autorregulación está intacta, el aumento de la presión arterial origina mínimos cambios en el FSC.

3. Eco Doppler Cerebral y otras técnicas de monitorización clínica de la hemodinámica cerebral

El principal inconveniente de muchas técnicas de medición de la perfusión cerebral es que la información obtenida es global y fundamentalmente de regiones supratentoriales, de modo que los cambios en el FSC regional que puedan dar lugar a isquemia local pueden pasar inadvertidos, además un inadecuado flujo al cerebelo y tronco encefálico no puede ser detectado por ejemplo esto ocurre en la medición de la saturación yugular de oxígeno,(citar)

Otras técnicas por su parte las mediciones son de carácter local como la espectrofotometría cuyo sensor se coloca en región frontal detecta saturación de oxígeno en ambos hemisferios permitiendo la determinación de fenómenos locales pero insensible en el caso de lesiones focales distales. (citar)

La ecografía Doppler cerebral permite evaluar la morfología de la curva de velocidad de flujo en las principales arterias del polígono de Willis y los

datos obtenidos (VM; VPS; VFD, IR, IP) ofrecen información indirecta del estado de perfusión sanguínea cerebral, local y global.

De manera general y como observación adicional en el seguimiento de los pacientes, el diseño de nuestra investigación permitió evaluar el estado de la autorregulación cerebral a través de las modificaciones seriadas de los parámetros de las velocidades de flujo de las distintas arterias cerebrales, principalmente la ACM y de parámetros como IR e IP, lo cual comentaremos mas adelante en el acápite patrones de comportamiento de los parámetros hemodinámicos de los pacientes de nuestra serie.

1.3. Patrones de comportamiento hemodinámico. Interpretación fisiopatológica y implicaciones neurológicas

Al término de nuestra investigación Identificamos tres patrones de comportamiento hemodinámico en las arterias cerebrales mayores a la exploración con ecografía Doppler Cerebral de los pacientes de nuestra serie:

PATRÓN 1: Velocidades aumentaron / IR disminuyeron. VPS ↑ / IR

↓ Los patrones de Alta velocidad y baja resistencia hemodinámicamente son expresión de la reducción de la resistencia al flujo distal con un aumento del flujo sanguíneo hacia el parénquima tisular.

PATRÓN 2: Velocidades e índices de resistencia disminuyeron.

VPS↓ / IR↓ Los patrones de baja velocidad y baja resistencia son expresión de la disminución de la resistencia al flujo distal con disminución del flujo hacia el parénquima cerebral

PATRÓN 3: Velocidades e índices de resistencia aumentaron

VPS ↑ / IR↑ Los patrones de alta velocidad y alta resistencia son expresión del aumento de la resistencia distal con aumento de la perfusión hacia el parénquima tisular

Patrón 1: VPS ↑ / IR↓

Patrón 2: VPS ↓ → / IR↑

Patrón 3: VPS↑ → / IR↑

Los patrones de aumento del índice de resistencia son expresión de aumento de la resistencia vascular y disminución del FSC, la combinación con VPS disminuidas (**Patrón 2**) también fue visto 3 meses post RT y 4 años post RT sobre todo en la ACM y ha sido reportado por otros autores en estudios de espect cerebral (citar evan et al late norml tissue injuries).

Patrones 1 y 3 de aumento del flujo Este patrón de comportamiento predominó en los pacientes de nuestra serie tras cuatro años post RT y también fue visto durante la RT.

Altas velocidades, Velocidades diastólicas disminuidas e IR bajo Aumento del flujo / Hiperemia

El patrón 3 fue un patrón de aumento o no cambio de las velocidades se vio en algunos tiempos como durante la RT y cuatro años post RT es expresión de aumento de FSC ante el aumento de la resistencia vascular distal se observó en las carótidas , las oftálmicas, la ACA y la ACP. Muchos de los casos que tuvieron este patrón tenían mayores velocidades en ACA y ACP que en la ACM ipsilateral lo cual ha sido reportado por otros autores como signos de ECV (citar siegel y Grossman)

Patrón 1 VPS elevada IR disminuido VPS ↑ / IR↓

Este patrón de comportamiento predominó en los pacientes de nuestra serie tras cuatro años post RT, también fue visto durante la RT.

Como ya hemos comentado en la discusión de la primera fase de esta investigación este patrón se ha reportado como hallazgo frecuente en estudios de neonatos con asfixia (12, 182, 183, 184,185) y si bien es un patrón visto en el edema también puede relacionarse con disminución de la reactividad del lecho vascular que estando vasodilatado y paralizado

Discusión

conlleva a una hiperperfusión cerebral (12,25), por ejemplo el edema cerebral que se produce durante la radioterapia es un fenómeno secundario y observamos que durante esta etapa cayeron los índices de resistencia y aumentaron las velocidades sistólicas en un gran número de pacientes (80 %), si bien en el edema cerebral: inicialmente se produce un aumento de la VD y reducción del IR, se ha descrito que según se desarrolla el edema cerebral difuso aumenta la resistencia cerebrovascular que causa aumento del IR con pérdida del flujo diastólico, en algunos casos puede haber inversión del flujo sistólico. Si sigue aumentando el edema, el flujo sistólico disminuye o puede estar ausente durante una parte del ciclo cardíaco, la ausencia completa de flujo sanguíneo intracraneal es un signo de ausencia de función cortical y muerte cerebral, la presencia de flujo sin embargo no asegura la viabilidad del tejido cerebral. (Siegel)

VD elevadas IR disminuido

La disminución del IR con elevación de velocidades fundamentalmente diastólicas traduce vaso parálisis cerebral (12), la visualización de flujo diastólico retrógrado y velocidades bajas es de muy mal pronóstico y ha sido visto en niños que fallecieron (12, 99,186), la observación de ondas de velocidad de flujo alternantes o bifásicas pueden ser debidas a una alteración en la regulación cerebral con presencia de reflujo diastólico y es también un patrón de mal pronóstico (12). (Figura 4.10 c y d)

Las alteraciones en los parámetros hemodinámicos en la ecografía Doppler se ha asociado a la aparición de alteraciones neurológicas : un índice de resistencia bajo, menor de 0.55 puede ser un elemento predictor de secuelas(25), También la visualización, a través de planos tangenciales de alteraciones corticales y subcorticales, de hiperecogenicidades lineales vasculares , zonas de disminución de la ecogenicidad y pequeños quistes, irregularidades y ensanchamientos de las cisuras interhemisféricas son signos de mal pronóstico, similares a las vistas en la región gangliotalámica pero de aparición más precoz (12,166).

1.3.1. Interpretaciones fisiopatológicas

La fisiopatología de la elevación de las velocidades en los pacientes de nuestra serie tiene causa multifactorial, puede ser explicada por varios mecanismos interrelacionados que discutimos a continuación.

1.3.1.1. Estenosis vascular / isquemia tisular

La teoría de la isquemia tisular en los pacientes irradiados secundaria al daño microvascular ha sido ampliamente estudiada por los patólogos (6, 3, 9,4,12,15 de Fajardo ponerlo así por orden de año de publicación) desde las primeras descripciones en 1899(8 de Fajardo). Las lesiones vasculares son morfológicamente prominentes y muy importantes en la patogenia del daño tardío por RT, han sido bien documentadas en los trabajos de Fajardo et al.(1989, 2005 citar) siendo los capilares y sinusoides sanguíneos los elementos del árbol vascular más sensible a la RT debido a la sensibilidad de las células endoteliales que constituye la parte más importante de su pared, en la descripción microscópica de las lesiones se informa dilatación, asimetría e irregularidad de las paredes, células endoteliales prominentes y menos frecuentemente trombosis, los cambios subyacentes, secuenciales, revelados con microscopía electrónica conllevan a una reducción en la red microvascular cuyo resultado final es la isquemia tisular (10,12,13 en Fajardo 103). En las arterias de pequeño y mediano tamaño es característica la presencia de placas de células espumosas en la íntima altamente sugestivas de arteriosclerosis por irradiación causando estrechamientos vasculares u oclusión, la vasculitis aguda también es frecuente, limitada a los vasos del portal de irradiación sin causar vasculitis sistémica la lesión anatómica es un infiltrado linfocitario en la media y menos común en la íntima y se produce con dosis entre 6 y 40 Gy en las grandes arterias de la zona de irradiación aunque se reporta menos afectación que en vasos de mediano y pequeño tamaño (citar Fajardo et al. y otros de carótidas) siendo la lesión anatómica la proliferación neointimal con o sin depósitos lipídicos.

Además secundario a la presencia de cáncer y al daño endotelial causado por la RT y QT existe un estado de hipercoagulabilidad sanguínea que favorece la formación de trombos en el lecho arterial (citar daño endotelial en carótida tras RT marcello)

Estos cambios han sido vistos en el miocardio, la piel y el SNC.

1.3.1.2. Estenosis vascular vs. Hiperemia cerebral

La elevación de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral en los grandes vasos cerebrales tiene dos mecanismos principales proximales la estenosis vascular obstructiva y la dilatación hemodinámica distal. La distinción entre estas dos posibilidades puede hacerse al analizar la capacidad de reserva cerebrovascular (citar 2009 Prohoniv altas velocities).

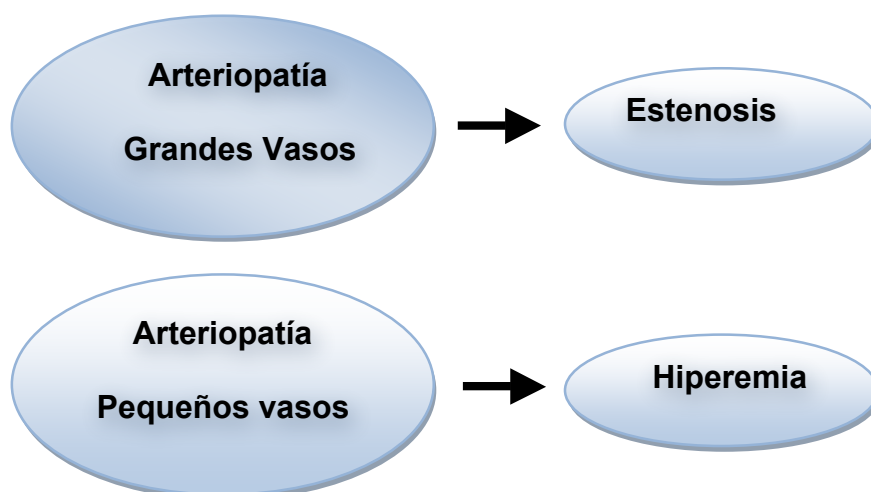


Figura 4.19. Estenosis vascular vs. Hiperemia.

Las velocidades elevadas pueden reflejar **hiperemia** por el aumento de la perfusión tisular o aumento del volumen de FSC o ambos, o **estenosis** por incremento de la velocidad sin incremento del volumen de flujo, la relación entre estas dos posibilidades y su relativa dominancia pueden determinar pronóstico e indicación de tratamiento. Basados en observaciones en pacientes sicléimicos muchos investigadores aseguraban que las velocidades altas observadas en estos pacientes se debían a enfermedad obstructiva de los grandes vasos cerebrales citar Russell et al. de 2009 cerebral blood flow, otros, investigaciones mas recientes sugieren que la estenosis de los vasos mayores puede ser consecuencia mas que la

Discusión

causa de ictus en estos casos , por ejemplo Kwiatkowski et al (2006) referencian que en niños la mayoría de los ictus se debían a vasculopatía oclusiva distal en ACI, ACA y ACM, por otra parte estos mismos autores encontraron una débil relación topográfica entre alteraciones en la angioresonancia en relación con territorio vascular infartado y las elevadas velocidades en la exploración con DTC (Kwiatkowski et al, 2004).

Bernaudin et al (2005) también encontraron una relación variable entre la zona de alteración en la angioresonancia y las velocidades elevadas en TCD y sus resultados muestran que las altas velocidades en el TCD en ciclémicos actualmente son mas fuertemente relacionadas con la anemia que con las alteraciones cerebrales encontradas en IRM . Minniti et al (2004) encontraron que las velocidades se normalizaron post transfusión en estos pacientes que tenían VPS altas al DTC y angioresonancia normal lo cual sugiere que se reduce el riesgo de ictus al modificar el estado hemodinámico, recientemente la hiperemia ha sido confirmada en ausencia de estenosis y se han encontrado correlaciones significativas entre el nivel de hiperemia y déficit cognitivos (Strouse et al, 2008).

La etiología de los cambios hemodinámicos distales como causa de la elevación de las velocidades sistólicas es más coherente en nuestra serie de pacientes irradiados por tres observaciones fundamentales: La elevación de las velocidades es obvia pero es más baja o moderada que lo que se ve en las estenosis obstructivas (Vivaldi et al, 2006 Abboud et al). Las diferencias que se observaron entre velocidades en arterias del mismo hemisferio cerebral con respecto a las zonas dentro y fuera del portal de irradiación y por otra parte las fluctuaciones temporales de las velocidades. Es poco probable que una estenosis severa aislada sea responsable de altas velocidades en varias arterias cerebrales, la estenosis sustancial de los vasos mayores cerebrales que ciertamente está presente no puede explicar por si sola todos patrones encontrados, los infartos isquémicos evidentes o silentes o la frecuencia de ocurrencia de otras lesiones parenquimatosas cerebrales isquémicas en nuestra serie que ya hemos referenciado. En una gran proporción de estos niños irradiados se desarrolla una hiperemia relacionada con la vasodilatación inducida por el incremento de la demanda

metabólica en compensación con el grado de hipoxia tisular y puede ser vista como altas velocidades. Otras causas pueden explicar la hiperemia en estos casos puede ser daño vascular crónico radioinducido que causa repetida vasooclusión (isquemia-reperfusión), inflamación, estados protrombóticos, hemolisis intravascular y reducida biodisponibilidad de NO (38,8, 29, 36, 10,11 de 3473 fullpdf), otras causas pueden ser por ejemplo la vasculopatía oclusiva que puede no ser evidente por su carácter fugaz (vasculitis, espasmos) en los angiogramas de rutina y que fue vista con ecografía Doppler en algunos de nuestros casos como ha sido comentado en otros acápites de esta tesis.

Nuestros resultados apoyan la hipótesis de la estenosis vascular de la mayoría de los casos, pero también implican fuertemente otros mecanismos en la etiología de la elevación de las velocidades y su interpretación; basándonos en nuestros hallazgos a largo plazo, el razonamiento teórico y la literatura revisada, como son el papel de la hiperemia y su relación con el agotamiento de la capacidad de reserva cerebrovascular que discutimos a continuación.

1.3.1.3. Hiperemia y Capacidad de reserva cerebrovascular

La hiperemia cerebral y su expresión en velocidades elevadas en la ecografía Doppler puede ser un poderoso predictor de ictus tal y como se ha utilizado en otras poblaciones de pacientes de distintas edades y enfermedades de base siendo ampliamente referenciada en investigaciones en niños siclémicos citar (STOP trial y 2009 hipercapnic cer flow 2009. Brass et al, 1991; Oguz et al, 2003; Strouse et al, 2008 Prohovnik et al, (citar1989, 2009) y Nur et al 3473 de vivian.) . En estos casos la hiperemia se asocia a capacidad de reserva cerebrovascular exhausta y respuestas vasodilatadoras a la hipercapnia. Esta disminución paradójica de la perfusión en respuesta a la hipercapnia, también llamada robo o reactividad negativa (citar prohonik et al , landis et al)no se ve en sujetos sanos langer et al 2006 y es rara en la mayoría de las poblaciones enfermas, la capacidad de respuesta cerebrovascular al CO₂, ha sido demostrado que está deteriorada en pacientes con disfunción endotelial y

Discusión

microangiopatía cerebral posiblemente como resultado de una reducida biodisponibilidad de NO citar 26-28 de Nur et al 3473, ha sido reportado por Tatechemi et al. en pacientes jóvenes con enfermedad de Moya –Moya que mostraron mucho mas baja reactividad que otros pacientes con enfermedad cerebrovascular oclusiva incluídos casos con estenosis bilateral de la ACI, Okasawa et al. reportaron robo (o respuesta vasodilatadora a la hipercapnia en el territorio cortical de la ACM ipsilateral a una oclusión de la ACI o ACM en 22 de 11 pacientes (citar okasawa 2013,). Estos resultados sugieren que la reactividad baja a la hipercapnia puede no ser una señal de enfermedad oclusiva pero si de eficiencia del flujo colateral y la reserva vascular, la enfermedad de Moya es encontrada con relativa frecuencia en pacientes que sufren ictus (switzer et al.) sugiriendo la ineficiencia de la circulación colateral como una característica hemodinámica común.

La reducción grave de la capacidad vasodilatadora puede ser causada por varios mecanismos uno de los cuales implica el alcanzar el grado de dilatación máxima vascular. La vasodilatación es la primera y mas poderosa respuesta compensadora a la isquemia cerebral, el flujo es proporcional a la cuarta potencia del radio vascular de manera que incrementos en el 35% del diámetro vascular puede incrementar rangos de flujo del 230%, por esta potente relación, aún pequeñas vasodilataciones pueden tener un gran efecto en la perfusión cerebral. Un vaso no puede dilatarse mas allá del máximo diámetro tolerado definido por límites bioquímicos y mecánicos que no están bien establecidos, probablemente el límite absoluto de distensibilidad sea del doble del vaso como ha sido demostrado en arteriolas piales de ratas (Baumbach et al 1988.), las mas altas elevaciones del flujo sanguíneo de causa neurogénica se han logrado durante crisis epilépticas y en la estimulación artificial experimental (Vaucher et al. y Wolf et al en hipercapnic blood floew 2009) alcanzando rangos de vasodilatación con estimulación de eléctrica de 40 o 50%. Los rangos fisiológicos normales son mucho más bajos, por ejemplo en ratas durante la hipotensión hemorrágica la máxima dilatación de la arteria basilar fue de 29% mientras que ramas arteriales más pequeñas incrementaron sus diámetros en 44% y mucho más en los capilares (tokoda et al.). En pacientes con tumores cerebrales también se ha logrado vasodilatación con

Discusión

estimulación eléctrica de la medula espinal cervical realizando mediciones de las velocidades con Doppler transcraneal. Calvo et al han reportado incrementos en un 20 a 30% por ciento del flujo de velocidades sistólicas y diastólicas de la ACM ipsi y contralateral lateral con esta técnica, otros autores han reportado incrementos del volumen de FSC 50% en las carótidas comunes logrando aumento de la perfusión en la ACM (citar 8 y 4 de calvo, (citar cavo et al.). Como el diámetro en las arterias cerebrales es relativamente constante durante la exploración con Doppler, se asume que los cambios en las velocidades de ACM correlacionan inversamente con cambios en la resistencia vascular distal y son reflejo de los cambios en el diámetro de arteriolas cerebrales de modo que los cambios en las velocidades de de ACM pueden ser correlacionados con cambios en el flujo sanguíneo cerebral (siegle, grossman 1 de calvo V).

Los hallazgos en nuestra serie de IR bajos son signos indirectos de la dilatación de la microvasculatura distal, además de la observación de dilataciones vasculares de la arteria basilar, arterias cerebelosas y otros vasos dentro del portal de irradiación vistos entre 2 y cuatro años post RT figura elissannys y tabla calibres vasculares en pacientes con velocidades elevadas en arterias cerebrales e IR bajo que apoyan la teoría del agotamiento en la capacidad de reserva cerebrovascular y concuerda con otros reportes de dilataciones vasculares cerebrales documentado por Doppler en otras series de pacientes (Steen et al. prohonik 2009, cabañas et al,).

En resumen: La perfusión cerebral es mayoritariamente determinada por la edad, los niños tienen mayor FSC y más altas velocidades que alcanzan valores máximos entre los 5 y 9 años y posteriormente decrecen hasta estabilizarse en la juventud. (citar siegel, ausvarungnirum et al 2006 y de prohonik). El riesgo de ocurrencia de ictus en poblaciones infantiles sigue esta misma distribución asociada a las mayores demandas y a la menor distensibilidad de la vasculatura cerebral (Baumbach et al, 1988) que reduce la capacidad vasodilatadora cerebral en respuesta a la isquemia todo lo cual explica que la hiperemia asociada a hipoxia isquemia tisular sea

especialmente alta en niños, se relacione con velocidades elevadas al Doppler, y sea probablemente una consecuencia de haber alcanzado el límite de la capacidad vasodilatadora cerebral.

1.3.2. La hipótesis de la máxima dilatación concuerda con el patrón mas frecuente observado en nuestros pacientes VPS ↑ VD ↑ / IR↓

4 años tras la RT con factor dosis dependiente, edad dependiente y tamaño tumoral dependiente: considerandose un patrón de autorregulación cerebral defectuosa (ver gráfico y comentarios pag 270 tesis 30) la asociacion de este patron **VPS ↑ / IR↓** con velocidades diastólicas disminuidas se vio con dosis bajas de RT en la exploración con Doppler tras 4 años de tratamiento (figura). En las ACM fue significativa la modificación del IR para ambos grupos. Las velocidades diastólicas de ACM disminuyeron en el grupo que recibió 0 a 3500 cGy, las velocidades sistólicas y medias aumentaron ligeramente más en los que recibieron menos dosis, lo cual concuerda con el hecho de que las bajas dosis de RT inducen respuestas de stress celular de corta duración que tienen efecto acumulativo y mayor impacto a largo plazo sobre la denudación endotelial vascular de arteriolas y capilares reportes similares en SPECT ha sido referido por otros autores (citar Schultz-Hector S, Trott KR: Radiat Oncol BiolPhys67(1)10-18 2007).

1.3.2.1. Implicaciones neurológicas

Nuestros resultados pueden ser interpretados por el siguiente modelo

La perfusión cerebral en niños irradiados esta mayormente determinada por la edad y la severidad de los cambios en el parénquima cerebral de áreas tumorales y no tumorales de acuerdo al momento en que se evalúen en relación con los efectos neurocitóxicos del tumor, así como los efectos de la cirugía y la RT y/o QT. Bajo condiciones fisiológicas el límite superior de la dilatación cerebral corresponde con una perfusión tisular en el rango de

Discusión

aproximadamente 200ml/100g/min, Este límite es fácilmente alcanzado en pacientes jóvenes como han mostrado otras investigaciones (citar Evans et al The role of funcional imagin prohonik et al y de la 43 a 47 de Evans) Estos pacientes por tanto están precariamente situados al límite de la insuficiencia hemodinámica.

El mecanismo cerebral mas efectivo para incrementar el aporte de oxigeno primario y el mas frecuente usado como mecanismo primario de protección es la vasodilatación. Si este mecanismo esta exhausto y existen condiciones que incrementan el requerimiento adicional como aumento de la demanda metabólica, episodios hipotensivos, o eventos embólicos locales la suplencia de oxigeno se hace por aumento de la extracción lo cual es menos eficiente, menos fácilmente empleado y con más bajo margen de seguridad que la vasodilatación, estos pacientes no solo están en riesgo e ictus que es extremadamente alto. Sino en estado de precariedad para el desenvolvimiento de sus funciones cerebrales.

Si se logra restaurar la reserva cerebrovascular por reducción de la vasodilatación excesiva se permite a la vasculatura cerebral enfrentar nuevos retos hemodinámicos (Venketasubramanian et al). Esta interpretación y estos hallazgos podrían permitir actuaciones terapéuticas como transfusiones u oxigenación hiperbárica incrementando la oxigenación arterial.

Una interpretación de estos hallazgos en el contexto de los pacientes irradiados podría ser que si bien elevadas velocidades al Doppler puedan ser vistas como un intento de aumentar y mantener el FSC, secundariamente pueden ser debidas a estenosis vascular y pueden sugerir que esa elevación de las velocidades se deba en ultima instancia (en primer lugar) a una vasoparálisis por deterioro de la autorregulación cerebral, de manera que es probable que esta disrupción hemodinámica sea el primer evento seguido coincidentemente o secundariamente por estenosis vascular. El ictus puede principalmente ser un reflejo de de insuficiencia distal debido a agotamiento de las reservas vasomotoras, si

bien otras causas de daño y disfunción endotelial en estos casos deberían ser tenidas en cuenta como hemos comentado.

No obstante el diagnóstico de daño tardío en tejidos normales basado en estos parámetros es todo un reto porque actualmente este diagnóstico se basa en sintomatología clínica que es relativamente pobre e inespecífica, los resultados de test de laboratorio clínico sanguíneo y radiobiológicos que son, los primeros, poco proveedores de información (sí acerca de estados protrombóticos, anemia, etc) pero también información inespecífica y muy costosos; los segundos, que tienen poca relevancia para el paciente a menos que sean relacionados con cambios subclínicos relativos al desarrollo posterior de daño tardío post RT de importancia clínica para ser tratado y también se basa en los resultados de imágenes funcionales que aportan información metabólica o de perfusión (citar Evans de role of functional imaging in late injury), que deberían ser correlacionados con los hallazgos al Doppler siguiendo los mismos objetivos diagnósticos para su utilización de modo que se pueda aún en etapa subclínica dar adecuada interpretación a estos datos para poder realizar intervenciones que permitan prevenir daños tardíos.

1.4. Influencia de factores de riesgo en las alteraciones vasculares encontradas:

1.4.1. Diferencias de género

En nuestra serie predominó el sexo masculino, no encontramos diferencias significativas en las alteraciones vasculares encontradas en niños de uno u otro sexo y esto coincide con otros reportes de trabajos revisados sobre ecografía Doppler TC en niños con tumores cerebrales(citar) y otros en pacientes sicléimicos y difiere de otros que señalan que el sexo masculino es un factor de riesgo que influye significativamente en las alteraciones de las velocidades de las grandes arterias cerebrales en relación con la enfermedad cerebrovascular intracraneal (winhoud), otros reportan predominio de alteraciones en sexo femenino en relación con deterioro

cognitivo que se produce tras la radioterapia craneal(RADIATION DOSE–VOLUME EFFECTS IN THE BRAINLAWRENCE et al. y(31, 53–57)

1.4.2. Efectos de la edad de comienzo de la enfermedad

Teniendo en cuenta que en pacientes normales las modificaciones de los parámetros hemodinámicos de flujo son edad dependiente y las velocidades se modifican mucho en los primeros años de vida y se estabilizan a partir de los seis años se dividieron los pacientes en dos grupos de edades: menores de 5 años y mayores de 5 años.

Nuestra serie se comportó de manera similar a los reportes de otros trabajos con una supervivencia en menores de 5 años del 57,14 % a los 5 años y del 90,91% en el grupo de mayores de 5 años.La supervivencia está íntimamente ligada a la edad, a menor edad peor pronóstico, en los menores de 18 meses sólo el 25% está vivo a los cinco años y en el resto se reporta un 57%; también en los casos de nuestra serie las lesiones más malignas desde el punto de vista histológico se encontraron en este grupo de menos de 5 años, relacionada directamente con la topografía tumoral, por ejemplo son mas agresivas las lesiones de tallo cerebral que las cerebelosas. Coincidiendo con la literatura revisada (Goyenechea citar y nuevo rev de tumores)

De manera general se puede observar que antes de la RT las velocidades en las principales arterias cerebrales de un hemisferio y otro eran más altas en el grupo de niños menores de 5 años así como los IR e IP. El comportamiento de los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo de las principales arterias cerebrales 4 años después de la radioterapia fue similar para ambos grupos de edad: las velocidades tienden a aumentar y los índices de resistencia y pulsatilidad tienden a descender, siendo más evidentes las modificaciones de estos últimos parámetros en el hemisferio cerebral izquierdo, para todos los territorios arteriales y para los niños mayores de 5 años.

Se ha señalado que la edad es un factor de riesgo importante en el desarrollo de alteraciones cognitivas (56, 57,58. De guest editor 20-41), en los pacientes de nuestra serie se asociaron con descenso del IR que fue significativo estadísticamente para ambos grupos de edades 4 años post RT siendo de mas magnitud en niños de mas de 5 años en arterias como ACA, ACM y ACP . El hecho de que en menores de 5 años solo fueran significativas para la ACP puede estar en relación con que a los cambios evolutivos normales que están ocurriendo a esas edades en la corteza cerebelar y polo occipital irrigados por la arteria basilar que de por si son causa de IR bajo en estas edades se le sobreañade la afectación de la RT (citar bode y Weiss) y que coincide con observaciones en SPECT cerebral reportadas en otras investigaciones de daños tardíos en niños con tumores cerebrales (citar supratentorial).

1.4.2. Tipo histológico de tumor y localización

Las oportunidades de curación para el meduloblastoma, los tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y de células germinales intracraneales en la niños ha tenido una decisiva ganancia en las últimas décadas, hoy día la supervivencia esta en el rango de entre 60-80% y mas de 90% (222 kordmann). Los niños son tratados dentro de estudios controlados nacional e internacionalmente con la intención de asegurar una constante adaptación del tratamiento para lograr resultados favorables. En nuestro estudio se logró una supervivencia del 66,7-%.

El desarrollo de las técnicas neuroquirúrgicas permite una completa resección del tumor en la mayoría de los casos con bajo riesgo de morbimortalidad, la introducción de programas de evaluación de calidad radioncológica es un prerrequisito para ganar supervivencia que asegura la precisión de la radioterapia en cuanto a volúmenes a irradiar, dosis de fraccionamiento órganos de riesgo estudios pilotos revelan excelente control de tumores como el meduloblastoma con toxicidad aguda y a largo plazo aceptable con una supervivencia por encima del 96%.

Discusión

La irradiación del neuroeje es parte esencial en el manejo del meduloblastoma, TNEP supratentorial y tumor de células germinales.

Las técnicas de radiación estereotáxica revelan toxicidad aceptable y resultados prometedores en el control de la enfermedad recurrente o como tratamiento primario y también son parte de los protocolos de tratamiento en casos de tumor residual fue utilizada en uno de nuestros casos. Con La RT sola en los casos de germinoma puro se ha reportado altos rangos de curación.

1.4.3. Tamaño tumoral

En relación con el tamaño tumoral los pacientes que tuvieron tumores mayores de 5 cm tuvieron modificaciones significativas del IR en todas las arterias cerebrales de ambos hemisferios, de todas las velocidades, (sistólicas, diastólicas y medias) en la ACP derecha e izquierda y la ACA izquierda, de las velocidades sistólicas de la ACA derecha y de las velocidades medias de ACA y ACM derechas , mientras que las modificaciones del IP aunque disminuyó en la mayoría de las arterias no fueron significativas , solo para la ACP de ambos lados. Nuestros hallazgos concuerdan con la mayoría de lo reportado en la literatura al respecto en relación con que a mayor tamaño tumoral , es mas grande el volumen a irradiar con mayor afectación de tejidos cerebrales dentro del portal de irradiación () y aunque no encontramos alteraciones parenquimatosas cerebrales significativas, si se objetivo en nuestro estudio afectación hemodinámica de la vascularización de tejidos dentro del portal de irradiación porque se modificaron los índices de resistencia de todos los territorios vasculares y la modificación de las velocidades fue mas significativa en el territorio vascular posterior bilateral y lateralización hemisférica derecha , donde estaba localizada la lesión tumoral de la mayoría de nuestros pacientes.

1.4.4. Dosis de radioterapia.

Comparando los parámetros hemodinámicos de las grandes arterias cerebrales antes de iniciar la radioterapia y como mínimo 4 años después de irradiados en relación con la dosis total recibida se pudo observar en nuestro estudio que aunque para todas las arterias cerebrales la tendencia fue similar: las velocidades aumentaron con respecto a los valores iniciales, los índices de resistencia y pulsatilidad disminuyeron, las modificaciones resultaron estadísticamente significativas en la ACA y ACP para las velocidades sistólicas, diastólica y el IR en aquellos que recibieron dosis totales de radioterapia mayores de 35 Gy. En las ACM fue significativa la modificación del IR para ambos grupos. Las velocidades diastólicas de ACM disminuyeron en el grupo que recibió 0 a 3500 cGy, y las velocidades sistólicas y medias aumentaron ligeramente más en los que recibieron menos dosis, los IP disminuyeron más en los que recibieron dosis de RT mayores de 35Gy, siendo más evidentes los cambios en el hemisferio izquierdo.

La mayor vulnerabilidad de los niños a los efectos de la radioterapia ha sido referenciada en múltiples publicaciones (130A, citar otras) sugiriendo un predominio en el daño en la neurogénesis probablemente debido a los efectos directos de la radioterapia sobre el ritmo acelerado de la síntesis de mielina que se ve interrumpido con más facilidad y sobre la perfusión cerebral.

A pesar de estas referencias antes mencionadas no existen evidencias de que la tolerancia de pacientes pediátricos difiera de la del adulto (citar Mayo C et al.: Radiation associated brainstem injury *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76 (Suppl 3): S36–S41,). No se ha reportado toxicidad en pacientes pediátricos con gliomas de tallo cerebral tratados con campos de irradiación laterales contrapuestos, que abarca la mayoría del tallo cerebral, con dosis total(DTT) de 54-60Gy a 2Gy por fracción , o con DTT de 75.6 Gy a 1.26 Gy dos veces por día o con 78 Gy de DTT a 1Gy dos veces por día (22, 23,24), aunque estos estudios tienen como principal limitación que la media de supervivencia fue corta(12 meses)Mayo et al. La mayoría de los

protocolos pediátricos para tratamiento de tumores del SNC recomiendan dosis mayores de 54Gy, sin dosis límites aisladas para tallo cerebral, Merchant y col. (3) reportaron, en una serie de pacientes pediátricos con ependimomas infratentoriales tratados con cirugía y RT conformacional 54-59,4 Gy seguidos 5 años post RT, mejor recuperación de los déficit neurológicos adquiridos tras la cirugía en aquellos que tuvieron tumores de menor tamaño, menos volumen irradiado, menos cirugías, menos procedimientos derivativos y eran de sexo femenino, también reportaron recuperación total en pacientes en los que una considerable parte del tallo recibió mas de 60 Gy. Se ha asociado un aumento del riesgo de toxicidad con portales de irradiación mas grandes y mas cerca del tallo cerebral, con mayor numero de cirugías, presencia de hidrocefalia, diabetes e hipertensión , planificación de la RT sin imagen de RM(citada en Mayo C et al con números 3,6,10).

El tallo cerebral completo puede ser tratado con 54Gy usando fraccionamiento convencional con riesgo limitado de severos o permanentes efectos neurológicos, pequeños volúmenes pueden utilizar dosis máximas de 59 Gy con dosis fraccionadas de hasta 2Gy, el riesgo parece incrementarse marcadamente con dosis mayores de 64Gy.

Ha sido referido por muchos autores que diferencias individuales en la sensibilidad a la radioterapia resulta en cierta variabilidad en el la dosis umbral e impide la administración de dosis con seguridad garantizada, el hiperfraccionamiento de la Rt tiene el potencial de aumentar la dosis al tumor sin incrementar el riesgo de efectos adversos tardíos. ().

1.4.4.1. Dosis bajas de RT

Se conoce que las bajas dosis de RT inducen respuestas de stress celular pero estas son de corta duración y su impacto puede ser menor comparado con el efecto mas tardío sobre la denudación endotelial(citar Schultz-Hector S, Trott KR: Radiat Oncol BiolPhys67(1)10-18 2007 la patogénesis del daño radioinducido parece estar en la capa de células endoteliales de los vasos sanguíneos en particular las arterias y capilares que llevan a alteraciones funcionales precoces tales como respuestas proinflamatorias y otros

Discusión

cambios que progresan lentamente, como pérdida de enzimas, signos de activación de células endoteliales: inflamación, adhesión linfocitaria, extravasación e incremento de la proliferación celular que ocurren precozmente y constituyen las manifestaciones tempranas de los cambios ultraestructurales observados en la microvascularización, son reversibles pero no tienen traducción clínica, (Fajardo y stewart²⁹ de schultz, 26 de radiation induced cardiovascular disease) la proliferación celular una vez iniciada lleva a la muerte mitótica de las células endoteliales irradiadas (apoptosis). Estos cambios tienen efecto acumulativo, y son seguidos de una disminución persistente del número de capilares que causan disminución en la densidad capilar. La extensión de estas alteraciones son dosis y tiempo dependientes, son irreversibles y han sido demostrados in vitro e in vivo (2,23 36, 37, 38,39, (41,44) 45de shultz) llevan a fibrosis y degeneración intersticial. Este daño en la red capilar es la causa subyacente que conlleva a la degeneración tisular isquémica de los tejidos irradiados, la pérdida de capilares induce defectos de perfusión tardíos que aparecen gradualmente y que han sido demostrados en exámenes SPECT perfusión miocárdica en pacientes irradiados por cáncer de mama (32).

Estos cambios observados en la microvasculatura también ocurren en el endotelio de los grandes vasos y causan denudación endotelial lo cual se conoce es una fuente potencial de lesiones ateroscleróticas (46).

Además de las respuestas proinflamatorias antes descritas existen evidencias in vitro de los efectos protrombóticos de la radiación en capilares y arterias de miocardio, glomérulos renales, células plasmáticas, se deben a un incremento en la adherencia de plaquetas y formación de trombos en arterias y capilares irradiados 48,49, 50.

La radiación induce arterioesclerosis al producir engrosamiento intimal y fibrosis perivascular (25) que ha sido infraestimado en la evaluación de los daños tardíos por radiación en modelos experimentales a causa de la no evaluación sistemática de las arterias y de que las ratas y cobayos son relativamente resistentes a la arterioesclerosis por los bajos niveles de lipoproteínas (LDL) en su plasma (53). En estudios más recientes se ha

Discusión

comprobado arterioesclerosis radioinducida si existen factores de riesgo asociados (54) como HTA y en ausencia de ellos (55) también se ha visto que la RT induce proliferación de placas de ateromas, hemorragias y acumulación de macrófagos en carótidas.

Tal como ha sido referido en análisis de riesgo potencial de mortalidad por enfermedad tardía cardiovascular tras la exposición a dosis bajas de radiación, el riesgo aumenta con el tiempo, así por ejemplo se reporta entre japoneses sobrevivientes a la bomba atómica que recibieron dosis única de 1-2 Gy y han sufrido infarto miocárdico más de 40 años después (10,11), tras la radioterapia mediastinal en pacientes con enfermedad de Hodgkin en los que el riesgo se incrementa de manera significativa después de 10 años (6,8,9 de Schultz), en un estudio de pacientes tratados por úlcera péptica con dosis de RT entre 9 y 18 Gy entre 1936 y 1965 para reducir la secreción gástrica de ácido clorhídrico que recibieron dosis medias de 1-2 Gy en el corazón y grandes vasos, los cuales después de un período de latencia de 10 años sufrieron enfermedad coronaria (12), también ha sido reportado muerte por infarto miocárdico más de 10 años después en mujeres tratadas por cáncer de mama izquierda con cirugía y RT a dosis bajas que tenían menos de 60 años al momento del tratamiento (16). Análisis de Registros de supervivencia, epidemiología y resultados finales del cáncer de mama han reportado que de 115,165 mujeres tratadas entre 1973 y 2001 que recibieron radioterapia adyuvante postoperatoria, el 22 % de las que murieron más de 10 años después, murieron por infarto del miocardio o otras enfermedades vasculares isquémicas (17), estos datos sugieren que enfermedades cardiovasculares isquémicas pueden ser inducidas por bajas dosis de radioterapia y el riesgo no es significativo en los primeros diez años de tratamiento pero se incrementa progresivamente con el seguimiento en tiempo de estos pacientes.

Aunque los procedimientos quirúrgicos y las técnicas de radioterapia cambiaron dramáticamente durante varios períodos posteriores a los análisis antes reportados existe poca evidencia de que el riesgo relativo de enfermedad vascular radioinducida disminuya con las modernas técnicas quirúrgicas y de RT, la efectividad de la RT adyuvante en la reducción de la

Discusión

recurrencia local ha sido demostrada pero los perjuicios causados por la inadvertida irradiación a las carótidas, otras arterias mayores y arterias coronarias por bajas dosis durante la radioterapia tienen un largo periodo de latencia que son observados tras largos períodos de supervivencia .

Las investigaciones radiobiológicas aportan evidencias crecientes de que uno de los efectos mas importantes de las bajas dosis de radiación (≤ 2 Gy) es la inducción de inestabilidad genómica persistente que es una posible vía de acción sinérgica en la progresión de la enfermedad aterosclerótica humana radioinducida según Andreassi y Botto en una amplia revisión del tema (65), estas investigaciones sugieren que las células de musculo liso de las placas ateroscleróticas parecen ser de origen monoclonal (61,62,63, de radiation induced CV disease) y que las lesiones ateroscleróticas se originan por expansión de clones preexistentes de células de musculo liso que puede "clonarse" en placas ateroscleróticas en relación con la radiación, y no ocurre porque la radiación induzca eventos mutacionales precoces sino más bien por expansión de estos clones preexistentes, lo cual fue tomado como evidencia de que la inestabilidad genómica se asociaba a formación de placas de ateromas(64).

Concluyendo las dosis bajas de radiación inducen dos tipos de respuestas de cuya interacción se derivan los cambios progresivos irreversibles que ocurren a largo plazo el conocimiento de este hecho es importante particularmente en vistas a las posibilidad de utilizar estrategias para prevenir las reacciones proinflamatorias de la respuesta inicial de stress celular del endotelio vascular en vistas a la posibilidad de cronificación del proceso inflamatorio y la inducción de inestabilidad genómica persistente (68-70). Las alteraciones secuenciales de los parámetros hemodinámicos de arterias cerebrales y vasos del cuello dentro del portal de irradiación en niños que recibieron dosis bajas de RT en nuestra serie concuerdan con estas referencias.

1.4.4.2. Mecanismos de toxicidad cerebral radioinducida. Correlación con las alteraciones hemodinámicas encontradas.

1.4.4.2.1. Evolución en el tiempo desde la radioterapia y las modificaciones de los parámetros hemodinámicos de las arterias cerebrales

Resumiendo el comportamiento hemodinámico de las grandes arterias cerebrales en los pacientes de nuestra serie podemos señalar que las velocidades comenzaron más altas en la ACM de ambos lados y terminaron más altas en ACA y ACP lo cual se correlaciona con signos de enfermedad cerebro vascular. Estos hallazgos en detalle fueron presentados en las páginas de resultados (gráficos 22, 23, 24) donde puede verse que en la primera ecografía antes de la RT las velocidades eran más altas en la ACM de ambos lados con ligero predominio izquierdo, las velocidades sistólicas en la ACA eran menores que en la ACM homolateral y las de la ACP menores que en la ACA y la ACM del mismo lado.

A los cuatro años tras la RT las velocidades sistólicas estaban significativamente más altas en ACA y ACP, las velocidades más altas se produjeron en las VPS de la ACA izquierda.

Los índices de resistencia descendieron significativamente en todas las arterias cerebrales, registrándose los valores más bajos en la ACM izquierda a los 4 años post RT en el rango de $0,47 \pm 7$ (tabla y en las oftálmicas derecha e izquierda de $0,30 \pm 10$, lo cual es muy significativo porque a veces las alteraciones no se observan aun en las arterias cerebrales y si en las carótidas extracraneales y en las oftálmicas. (Tabla 3.18)

1.4.4.2.2. Efecto de Altas y Bajas dosis de RT. Hallazgos en la velocidades e IR de arterias cerebrales

En el **sistema nervioso central** los daños tardíos que ocurren han sido atribuidos a daño parenquimatoso y vascular que involucra a oligodendrocitos, progenitores neurales y células endoteliales reflejando un

Discusión

proceso dinámico que induce a muerte de células diana con subsecuente proceso neuroinflamatorio secundario que se cree es la causa de pérdida celular selectiva, daño tisular y déficit funcionales. BbD3 El progresivo daño tardío retrasado del cerebro **después de altas dosis de RT** se piensa sea causado porque la radiación induce radicales libres, stress oxidativo y citoquinas proinflamatorias por lo que en estudios experimentales se ha sugerido que el daño cerebral radioinducido podría ser mitigado y tratado con varias drogas estabilizadoras de amplio uso clínico aprovechando sus efectos para bloquear citoquinas proinflamatorias y stress oxidativo.

También ha sido reportada necrosis tardía por radiación con dosis bajas de RT. La asociación de RT y QT en tratamiento concomitante aumenta la toxicidad con dosis menores citar. También se ha visto en la RT profiláctica en niños con leucemia BbD4 Koot RW et al. reportan un caso tratado por leucemia linfoblástica que recibió 25 Gy de RT y QT adyuvante en la niñez, que 28 años después fue re irradiado por un meningioma atípico con 54Gy, 2 años después de lo cual desarrolló una lesión interpretada como tumor en SPECT y IRM con realce de contraste que resultó ser tras cirugía una extensa área de radionecrosis **BbD5**, estos datos soportan el hecho de que las pequeñas fracciones de RT así como la reirradiación aun después de muchos años tienen efecto acumulativo y son fuente potencial para la radiotoxicidad cerebral tardía.

Dosis bajas o altas y parámetros hemodinámicos.

En nuestra investigación relacionamos dosis altas o bajas de RT con velocidades e IR, en ACA, ACI y ACM al inicio y al final de la investigación, con signos de ECV, Campos de irradiación y dosis de fraccionamiento. Como se pudo ver en resultados encontramos que el 60%(3 de 5) los pacientes que recibieron dosis bajas de RT (≤ 35 Gy) desarrollaron signos de ECV generalizados a varias arterias predominantemente en carótidas internas extracraneal y/o cerebrales, el patrón de comportamiento hemodinámico que predominó en estos casos en ACI, ACA, ACP al termino del estudio fue: VPS \uparrow (**augmentaron**) IR \uparrow (aumento con respecto a valores iniciales). Los que no desarrollaron ECV del grupo dosis bajas de RT se

Discusión

comportaron **VPS↑IR↔ (No modificación)**, un solo paciente de los que tuvieron signos de ECV tuvo un comportamiento diferente al resto con patrón de comportamiento al finalizar la investigación de **VPS ↑ IR ↔**.

Entre el grupo de los que niños que recibieron dosis de RT mayores de 35 Gy hubo mas pacientes que desarrollaron signos de ECV (91 %) el patrón de comportamiento hemodinámico que predominó, al concluir el estudio, fue igual que en los que desarrollaron ECV con dosis bajas de RT: **VPS ↑ IR ↑ (aumento con respecto a valores iniciales)** (7 pacientes) y el segundo patrón que más predominó fue **VPS ↔, IR↑** (4 pacientes). (Gráfico **correlaciones Diferenciales pg. 332 tesis final 10 mayo 11y 35 pm**). 3 pacientes **de este grupo VPS↑, IR↓, en uno solo VPS↓IR↓**.

En la ACM los mayores cambios se vieron en niños que recibieron dosis de RT mayores de 35 Gy (ver gráfico correlaciones de diferenciales en ACM) al final del estudio se vio un patrón hemodinámico donde las **VPS↓IR↓** y de **VPS ↑ IR ↓** sin predominancia, con un franco predominio de la disminución de las velocidades diastólicas con dosis mas bajas y la disminución del IR en los que recibieron dosis mayores.

Dosis de fraccionamiento

Ha sido referido por muchos autores que diferencias individuales en la sensibilidad a la radioterapia resulta en cierta variabilidad en la dosis umbral e impide la administración de dosis con seguridad garantizada, el hiperfraccionamiento de la RT tiene el potencial de aumentar la dosis al tumor sin incrementar el riesgo de efectos adversos tardíos. ()

2. Diferencias de parámetros de velocidades de flujo sanguíneo cerebral entre el grupo de pacientes con tumores cerebrales irradiados y el grupo pacientes sanos

Los pacientes irradiados tuvieron velocidades en las arterias cerebrales mas bajas que niños sanos de nuestra propia investigación.

Discusión

Otros autores han reportado hallazgos similares en poblaciones de niños enfermos por diferentes afecciones, se reporta que los niños con siclemia generalmente tienen altas velocidades en todos los vasos sanguíneos cerebrales comparados con los grupos control de las mismas edades (20 (13 de transcraneal), 21, 22, 23, 24 (2, 6, 7, 8 de transcraneal) pero también se ha visto velocidades más bajas que grupos controles.

En pacientes sometidos a irradiación cerebral por leucemia linfoblástica aguda también se ha visto disminución del FSC comparados con grupos controles comprobados con SPECT perfusión tras la RT citar en Evans et al, harila-seary

La mayoría de los reportes en la bibliografía revisada sobre ecografía Doppler cerebral en niños mayores de dos años se han realizado con técnica Doppler transcraneal (transcranial Doppler 18 de mi bb, 19,] 73 74 de mi tesina).

Vasos cerebrales

Las velocidades de las arterias cerebrales son edad dependiente, en niños sanos con niveles de hemoglobina normales (11, 73, 74 mio), así la media de la velocidad en la ACM es baja al nacimiento y se incrementa rápidamente durante los primeros 3 meses de vida a 42 cm/s, entre 3 y 12 meses es de 74 ± 14 cm/s, entre 1 y 3 años: 85 ± 10 cm/s y los valores más altos se registran entre los 4 y 6 años de edad con un pico de velocidad en la ACM de 100 cm/s, después de lo cual las velocidades disminuyen linealmente con una media de velocidad para la ACM de 80 cm/s entre los 10 y 18 años. [26 mía 11 de transcraneal]. tablas de valores normales libros ruzza y krebs

Existen pocos reportes de estudios con técnica Doppler en la arteria basilar de niños sanos, Horiuchi y colaboradores en su estudio de niños y adultos japoneses neurológicamente sanos realizado con ecografía DTC encontraron que el incremento con la edad de las velocidades medias en la arteria basilar (AB) alcanzaba su valor máximo entre 4 y 7 años aproximadamente con un pico máximo a la edad de 5 años ($64,4 \pm 2,6$

Discusión

cm/s)y después gradualmente comenzaban a descender. Los cambios extremos en la maduración cerebral que ocurren en estas edades como el desarrollo de la mielificación y el mantenimiento de los potenciales de membrana de sinapsis y procesos dendríticos hacen que en edades entre 3 y 9 años se necesite un activo metabolismo de glucosa (7chiron et al , chugani et al 8 tomado de BB 74 de mi tesina horiuchi)((y un amplio suplemento sanguíneo lo cual explica que las velocidades en las principales arterias cerebrales alcancen sus valores máximos alrededor de los 5 años, lo que ha sido demostrados por distintos métodos hemodinámicos cerebrales como , PET,SPECT con xenon(citar 6,7,8, de hoioruchi)

El IR de la AB es mas alto en niños que en adultos, mostro un valor constante de 0,57-0,58 –durante el primer año de vida encontrándose los valores mas bajos a la edad de 1-2años manteniéndose constantes después de estas edades lo cual es mas tardío que el pico de disminución del IR en la ACM que ocurre a los 6 m. Acorde a esto el periodo de edad en el cual el IR alcanza su valor constante puede presumirse que varía para el sistema vertebrobasilar o el sistema carotídeo. Como el IR refleja la resistencia vascular se especula que el incremento en la densidad capilar en el cerebro medio puede ser la razón para la modificación disminución del IR observada durante la infancia (Bode y Weiss, otros) además los cambios evolutivos del volumen de la corteza cerebelar y el polo occipital los cuales son irrigados por la arteria Basilar se incrementan mas tarde que las regiones irrigadas por la ACM. Estas diferencias topográficas en el desarrollo de los capilares cerebrales son presumiblemente la causa de las diferencias de edades durante las cuales tiene lugar la estabilización del IR en los diferentes sistemas vasculares. Aunque la relación ACM/AB es estable a través de la infancia y la adultez otros trabajos avalan que la respuesta de las modificaciones de Velocidades en las principales arterias cerebrales a los cambios de presión de oxígeno es más marcada en niños que en adultos (hioruchi, 17-19 de hioruchi), la Vm disminuye con la disminución de la PECO₂.

2.1. Comparación pacientes irradiados con niños sanos

Nosotros encontramos en el grupo de pacientes irradiados desde la primera observación antes de iniciarse la radioterapia velocidades mas bajas en todas las arterias cerebrales que las reportadas en pacientes normales de la misma edad en otros trabajos revisados y en la primera parte de nuestra investigación así la velocidad en la ACM se comportó en nuestra investigación como se muestra en la tabla 3.16.

2.2. Diferencias en los valores de velocidad e IR encontradas en un mismo hemisferio cerebral e interhemisféricas

Las diferencias topográficas encontradas en los valores de IR de las distintas arterias de un mismo hemisferio en los pacientes irradiados pueden deberse al incremento de la densidad capilar (el aumento de la densidad capilar disminuye el iR) durante la RT y esto depende de la zona y el volumen irradiado según sea territorio vertebrobasilar (ACP, AB) o carotídeo (ACM, ACA) (CITAR)

2.3. Lesiones isquémicas. Ecogenicidades parenquimatosas cerebrales

El ictus de pacientes irradiados puede verse dentro de los vasos del portal de irradiación o como causa de disminución de la perfusión global o focal en el territorio de la ACM o en territorios de la circulación anterior o posterior, son de causa isquémica más que hemorrágica puede pasar relativamente inadvertido o cursar con hipotonía, letargia, disartria o signos de focalización. La oclusión vascular aguda en los pacientes irradiados se en la escala de grises causa parénquima ecogénico en la distribución de un territorio arterial, pérdida de definición de los surcos y circunvoluciones, efecto de masa debido al edema con compresión ventricular o desplazamiento de la línea media y ausencia de pulsaciones arteriales, al doppler color hay un incremento del flujo en los tejidos que rodean al territorio infartado en relación con hiperemia o "perfusión de lujo" (citar 199, 207 de siegel pg 78 y

oneti c precond isquémico)los cambios tardíos en relación con enfermedad vasoclusiva son encefalomalacia quística y dilatación ventricular homolateral secundaria a atrofia tisular(102) de siegel

Ha sido reportado por otros autores sobre todo en prematuros (cabañas pg952de ruzza), que la ultrasonografía aventaja a la TAC en la detección de alteraciones de la sustancia blanca, las lesiones isquémicas van a visualizarse por ultrasonido como un aumento de la ecogenicidad focal , aunque ha sido señalada como limitación de la ecografía la ausencia de signos de isquemia en niños a termino en las primeras 24 horas, también la ecografía es más sensible para detectar lesiones quísticas del orden de 2mm, así como signos de atrofia cerebral, los cambios generalizados de ecogenicidad con aspecto homogéneo de las estructura cerebrales, mala definición de los surcos, y de los ventrículos, disminución de los latidos arteriales visibles entre el parénquima cerebral, sugieren la presencia de edema en la imagen en modo B. Existe una fuerte asociación entre el aumento de la ecogenicidad parenquimatosa y el desarrollo de déficits motores e intelectuales. Las secuelas motoras se producen en el 90% de los pacientes con alteración de la ecogenicidad parenquimatosa solo un 10 % de los pacientes con parénquima normal tienen alteraciones motoras.

En nuestra serie encontramos como ya hemos reportado asociados a los cambios en los parámetros hemodinámicos signos ecográficos de alteraciones no recientes en el parénquima cerebral secuelas de eventos isquémicos arteriales silentes y en 3 pacientes signos de ictus agudo.

Figura 4.20. casos 18 y 13 ictus agudo

2.3.1. Ictus, Infartos cerebrales y Eventos isquémicos Silentes al Doppler en pacientes irradiados de nuestra serie.

Ha sido reportado en estudios de niños siclélicos que la prevalencia de eventos cerebrovasculares puede ser tan baja como del 10% para infartos cerebrales manifiestos o ictus en edades alrededor de los 18 años, por encima de 35% para infartos cerebrales silentes y tan alta como 43 de cada 100 pacientes por año para eventos cerebrales isquémicos silentes. Estos

eventos típicamente ocurren durante la niñez con un pico de incidencia entre las edades de 4 y 7 años. El riesgo acumulativo de eventos en el SNC se incrementa con la edad. En estos pacientes la ultrasonografía Doppler (TCD) se ha establecido como herramienta de pesquiasaje para detectar alto riesgo de ictus utilizando las mediciones de velocidad en los grandes vasos intracraneales considerando anormales velocidades sistólicas por encima de 200 cm/s siendo en estos casos recomendadas transfusiones de sangre fresca para reducir el further risk riesgo o progresión con lo cual se ha reducido el 90 % de incidencia de accidentes cerebrovasculares(citar can peak systolic..., big stroke en small person...). Buchanan et al. también han reportado que en niños siclémicos en los que al Doppler se encontraron bajas velocidades (≤ 70 cm/s) todos desarrollaron alguna forma de insulto cerebral: infarto cerebral evidente, ictus silente o ataque isquémico transitorio (citar The other side of abnormal 2013...). Sobre las bases de estos casos las bajas velocidades detectadas en la ecografía Doppler de los pacientes irradiados de nuestra serie pueden identificar otro grupo de niños en riesgo de ECV sugiriendo que velocidades < 70 cm/s en arterias mayores cerebrales (ACM, ACA, ACI) deben ser consideradas otro tipo de patrón de anomalía y debe valorarse la realización de otros exámenes diagnósticos como IRM cerebral, SPECT cerebral, para descartar alteraciones del SNC en estos pacientes y si son negativos disminuir el intervalo entre la exploración secuencial con ecografía Doppler cerebral.

2.3.2. Ecogenicidades parenquimatosas. Leucoencefalopatía post RT. Valor pronóstico de la ecografía

Encontramos primero en la ecografía que en otros estudios de imágenes, zonas de aumento de la ecogenicidad focal en el parénquima cerebral y cerebeloso, Las causas en pacientes irradiados pueden ser lesiones vasculares focales hemorrágicas o isquémicas o lesión hipóxico isquémica difusa que constituyen la llamada leucoencefalopatía postRT. Asociamos la aparición de ecogenicidades con IR bajos y altas velocidades locales, otros autores han reportado esta observación como Last D et al. en pacientes con diabetes tipo II y Nur et al. en siclémicos, refiriendo la asociación entre hiperintensidades regionales en sustancia blanca y la reducción de la

capacidad de respuesta al CO₂ (citar 43 de 3473 fullpdf bb por Vivian 2015) sugestiva de deterioro de la capacidad reguladora cerebrovascular y el incremento de la susceptibilidad al ictus no obstante la observación o no de infartos cerebrales silentes en esos casos.

Lesiones focales: se afecta más la sustancia blanca que la sustancia gris. Al correlacionar con IRM nuestros hallazgos ecográficos encontramos mas afectación de la sustancia blanca que gris y aparecieron alrededor de los dos años post RT lo cual coincide con la reportado en la literatura, en la mayoría de los casos de nuestra serie las aéreas focales hiperecogénicas se situaron en el área del tumor primario y en el 41,22% (5 pacientes) también en otros sitios como ganglios basales, regiones subcorticales frontales y medula espinal, estas áreas ecogénicas en la ecografía Doppler tienen baja atenuación en TAC y de señal elevada en T2 (citar Grossman , gaesler castern nieder, fajardo). Otras causas del aumento de la ecogenicidad en la ecografía en modos B son el edema, ovillos vasculares, aéreas de gliosis, focos de lesión tumoral, en los cuales la correlación con los parámetros hemodinámicos ayuda en muchos casos a la diferenciación adecuada.

En fosa posterior las lesiones hipoxico isquémicas pueden ser difíciles de visualizar por ecografía debido a la ecogenicidad similar de los tejidos isquémicos y los tejidos normales en esa zona pero esto no fue un problema en los casos de nuestra investigación con área de craniectomía en región occipital. .

Figura 4.21. casos 8 y 11 lesiones focales

Desde el punto de vista histológico puede haber cambios vasculares con necrosis coagulativa y hialinización o necrosis fibrinoide de arterias y arteriolas y desmielinización con desaparición de mielina.

Leucoencefalopatía post RT. La etiología de la lesión difusa en los pacientes irradiados es multifactorial con dos grandes vertientes la disminución del flujo sanguíneo que determina isquemia o la oxigenación reducida de la sangre que determina hipoxia, el área afectada en los niños

Discusión

mayores es la región cortical o subcortical parasagital del cerebro en la zona limítrofe de territorios vasculares de los grandes vasos cerebrales , y en casos de isquemia profunda los ganglios basales, talamos y el brazo posterior de la capsula interna (siegel, 19 de siegel pg. 72), diferente a lo que ocurre en los niños prematuros en los cuales la corteza cerebral no se ve afectada por la enfermedad isquémica en buena parte debido a que tienen un suministro sanguíneo colateral por anastomosis arteriales meníngeas que están presentes a lo largo de la gestación e involucionan en el momento del parto (siegel)y se afecta en ellos la sustancia blanca periventricular . En las primeras horas del evento isquémico la ecogenicidad puede ser normal e incrementarse en las dos primeras semanas puede ser bilateral, simétrica o asimétrica cuanto más grande es el área de ecogenicidad más probabilidades de que sea de causa hemorrágica aunque es difícil diferenciar por ecografía (179 y siegel) al Doppler las VD están aumentadas y la VPS y el IR disminuyen los resultados anatomopatológicos en niños prematuros ha señalado una sensibilidad de la ecografía entre el 28% y el 50% para detectar Leucomalacia periventricular LPV (siegel y 9,34,44,224,226 pg72 de siegel) detectándose mejor la forma hemorrágica. La secuela de la leucoencefalopatía es la encefalomalacia quística, la atrofia parenquimatosa, la dilatación ventricular y el aumento de los espacios líquidos extraxiales resultante de la pérdida de volumen.

Otra explicación a las aéreas de hiperecogenicidad post RT es el edema, si bien en las fases iniciales o durante la RT en nuestros casos observamos áreas hipoeoicas o de ecogenicidad disminuidas dentro del portal de irradiación con respecto al parénquima cerebral vecino en otras áreas los hallazgos tardíos son disminución de volumen y áreas de ecogenicidad aumentada histológicamente existe un espectro de cambios que va desde edema ligero hasta edema severo y necrosis hemorrágica.

Figura 4.22. casos varios atrofia cortical, microangiopatía de pequeños vasos, esclerosis US/RM/TAC.

Pronóstico

Ya hemos comentado el valor pronóstico del hallazgo de aumento de la ecogenicidad focal o difuso en ecografía en escala de grises. Existe una fuerte asociación entre el aumento de la ecogenicidad parenquimatosa y el desarrollo de déficits motores, intelectuales y visuales. Las secuelas motoras se producen en el 90% de los pacientes con alteración de la ecogenicidad parenquimatosa, en cambio solo un 10 % de los pacientes con parénquima normal tienen afectación neurológica (citar siegel Grossman). Los niños con lesiones pequeñas presentan déficit neurológicos leves o ningún déficit, mientras que los que tienen lesiones ecogénicas extensas o cambios quísticos bilaterales tienen frecuentemente déficit cognitivos de moderados a severos y motores como diplejía o cuadriplejía espástica.

Los cambios vasculares al Doppler también tienen valor pronóstico y empiezan a observarse antes de que aparezcan lesiones parenquimatosas, en isquemias leves a moderadas pueden ser normal pero en isquemia-hipoxia severa puede verse que las velocidades diastólicas comienzan a elevarse con disminución del IR por lo cual el hallazgo de un IR bajo <60 sin alteraciones parenquimatosas en modo B puede predecir la presencia de lesiones hipóxico isquémicas significativas. En la literatura revisada se reporta que alrededor del 80% de niños con IR bajo desarrollan déficit neurológicos severos siegel pg. 77, 31, 197), en el contexto de lesiones hipóxico-isquémicas cerebrales de prematuros o niños a términos y en pacientes siclémicos siegel pg. 77, 31, 197), El IR bajo también resultó también de valor pronóstico en nuestra serie para trastornos cognitivos. Los resultados expresados en las figuras (poner número de los tres gráficos de rango intercuartil para lenguaje, memoria y aprendizaje) permiten observar que el IR disminuyó de forma significativa en los casos con trastornos de la memoria. De los cuales en el 50% el IR estuvo por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales frente a los que no tuvieron trastornos de memoria que mostraban IR bajos solo en una o dos arterias cerebrales (ACM der e izq.) con valores normales (entre 0.55 y 0.60) para la ACA y la ACP. Los pacientes en los que el IR solo cayó en una arteria o se

preservo el IR de arterias importantes como la ACA evolucionaron favorablemente, sin trastornos de memoria, los casos que desde el principio no recuperaron IR a valores dentro de la normalidad evolucionaron peor. Los hallazgos de nuestra serie nos permitieron concluir que en nuestros casos el empeoramiento se produce cuando se detectan IR bajos en varios territorios arteriales y cuando se involucra ACA.

Figura 4.23. Lesiones focales en region hipocampo caso 7 5 años post RT

Figura 4.24. Imágenes ecograficas lesiones parenquimatosas cerebrales :
a) Infarto de zonas límites caso 18 b) Metástasis cortesía Dr Inclán c) Desmielinización, caso 13 d) Vasculitis caso 10

2.4. Enfermedad cerebrovascular (ECV). Discusión

Uno de los hallazgos mas importantes en los pacientes de nuestra serie fueron las alteraciones de los parámetros hemodinámicos de los grandes vasos cerebrales, carótidas y oftálmicas sugestivos de enfermedad cerebrovascular. En niños irradiados se han visto reportado en varias series. Las radiaciones inducen daños estructurales en las arterias como degeneración endotelial, fibrosis de la intima y proliferación fibroblástica de la media, esta vasculopatía por radiación puede provocar accidentes cerebrovasculares meses o años después del tratamiento.

Utilizamos valores referenciales reportados en estudios de pacientes con siclemia (55, 143,193, siegel Marilyn p 81 Ecografía pediátrica 2004) y en otros reportes de esta afección en pacientes pediátricos por otras causas.

2.4.1. Alteraciones en los grandes vasos cerebrales, oftálmicas y vasos del cuello en relación con ECV.

Existen hallazgos bien definidos en el ECO DOPPLER temporal u oftálmico en relación con enfermedad cerebrovascular que han sido bien descritos en

Discusión

pacientes con enfermedades de células falciformes en los grandes vasos cerebrales

En ACM: VM mayor de 170cm/s VSM_{ax}. Mayor de 200cm/s o menor de 100 cm/s incluyendo ausencia de flujo.

En Arterias oftálmicas: VS mas de 35 cm/s IR menor de 50 cm/s

En ACA: VPS mayor que en ACM homolateral

En territorio vascular posterior: V Máxima de ACP, AB ó AV mayor que la velocidad máxima en la ACM homolateral.

IR menor de 0.30 en cualquier vaso

Visualización de ACP o ACA y no de la ACM

Observación de turbulencias

En la población infantil en general, los accidentes cerebrovasculares son poco frecuentes aunque mas comunes de lo que se estimaba con anterioridad, el 55% de ellos es isquémico y 45% hemorrágico, frente a 80-85% y 20-15% respectivamente en adultos con una incidencia de 2,1 a 13,02 casos por 100.000 niños hasta 18 años, en RN pretérminos es de 1/4000. Los hallazgos clínicos en niños mayores y adolescentes son similares a los adultos pero en lactantes y niños pequeños a menudo la clínica es atípica (López A... , otros). La ECV es el resultado de una disminución de la perfusión en el parénquima cerebral, afecta a uno o mas de los vasos sanguíneos del cerebro, puede ser intrínseco del vaso como en la aterosclerosis, la disección, las MAV ó dependiente del contenido de la luz vascular provocado por un embolo del corazón o la circulación extracraneal o debido a una situación de hipoperfusión o al aumento de la viscosidad sanguínea. La lesión vascular suele ser silenciosa hasta que causa un estrechamiento crítico con isquemia, genera émbolos, se ocluye o se rompe. BbD8

Navarrete K y Onetti infarto cerebral y acondicionamiento isquémico

En los casos de pacientes irradiados el mecanismo de producción se debe con más frecuencia a causas vasculares isquémicas que hemorrágicas

Discusión

aunque la hemorragia , que se produce por la ruptura de un vaso sanguíneo dentro de los hemisferios cerebrales, tallo cerebral o cerebelo (intraparenquimatoso) o en el espacio subaracnoideo sobre la superficie cerebral (“subaracnoidea”), puede ocurrir en estos pacientes de manera silenciosa en los vasos del portal de irradiación por la dilatación permanente de una arteria ocasionada por la debilidad de su pared (Navarrete K 2006 , Robbins et al., 2000; Sweeney et al., 1995). En este sentido en nuestra serie encontramos por ecografía malformaciones vasculares ocultas y en otros casos áreas focales de aumento de la ecogenicidad intraparenquimatoso cerebeloso o cerebral focal sin flujo en su interior que pueden ser atribuidas a formación de mallas de fibrina en el coágulo organizado que evolucionan dejando una cicatriz lineal ecogénica o se retrae, sufre una licuefacción central y se resuelve completamente o desarrolla un área de encefalomalacia entre los dos y tres meses, se acompaña de ventrículomegalia y atrofia .

Las ecogenicidades cerebelosas o cavidades en esta zona detectadas por ecografía fue también un hallazgo mas frecuente en nuestra serie que en lo reportado en la literatura (citar siegel pg. 67 gaesler y Grossman) que creemos es debido al porcentaje de pacientes que se les realizó el examen con una buena ventana en fosa posterior por la craneotomía y a que la mayor parte de los casos de nuestra serie la fosa posterior constituyo el sitio mas frecuente de localización tumoral. En los prematuros las causas que se reportan para la hemorragia intracerebelosa son hemorragia primaria, infarto venoso y extensión de una hemorragia subaracnoidea o intraventricular (siegel, 227 de siegel pg. 66 ,Vv cerebelo) en los pacientes de nuestra serie pueden ser debidas a laceración post quirúrgica del cerebelo, ruptura de las venas mas grandes de fosa posterior o coagulopatías por la RT (155 de siegel.)

5. ISQUEMIA

La disminución o interrupción del flujo sanguíneo a una área del cerebro puede deberse a una reducción de la presión de perfusión o ser secundaria a una obstrucción de vasos de pequeño o gran calibre. En base a la localización anatómica y al tamaño preciso de la lesión a que da lugar, la isquemia que involucra al cerebro completo y ocurre durante un ataque

Discusión

cardiaco o hipotensión sistémica severa se denomina “isquemia cerebral global”, y aquella que afecta regiones restringidas del cerebro y ocurre en una amplia variedad de cuadros clínicos, pero más comúnmente resultado de arteriosclerosis vascular cerebral se denomina “isquemia cerebral focal” (Iadecola, 1999).

El mecanismo de producción de la obstrucción o disminución en el flujo sanguíneo al cerebro puede deberse a:

- Arteriosclerosis: Patología que consiste en la acumulación progresiva de calcio, colesterol y otras grasas en la pared de las arterias (placas de ateroma), lo que hace que se vuelvan rígidas. En ciertas zonas de las arterias el estrechamiento puntual es más intenso, llegando a tapar casi por completo el paso de sangre al cerebro.
- Trombosis cerebral: Una zona obstruida por placas de ateroma que sirven como iniciador para la formación de una agregación plaquetaria, formando coágulos o trombos que impiden la circulación sanguínea en esa área. La trombosis ocupa el mayor porcentaje (53%) de las isquemias cerebrales.
- Embolia cerebral: Uno o unos de estos trombos se pueden liberar llegando a arterias más pequeñas por las que no pueden pasar, las taponan totalmente impidiendo el flujo de sangre. Esta situación es muy grave ya que puede evolucionar a la muerte de las células cerebrales implicadas.

Los ACV isquémicos ateroscleróticos o de grandes vasos, lacunares o de pequeños vasos tienen entre los mecanismos de producción vasculares: enfermedad, daño o distorsión mecánica de los vasos; y trastornos intravasculares: enfermedad sistémica, trastornos protrombóticos y embolismos. Incluye alteración arterial y la trombosis de los senos duros.

La ECV hemorrágica se debe a inmadurez vascular (prematuros), déficit de vitamina K y trombocitopenia en el RN, discrasias sanguíneas, MAV intracraneal, y secundaria a traumatismos, o trombosis de senos (HIV y en ganglios basales)

La mayoría de de los accidentes cerebro vasculares isquémicos infantiles afectan al territorio carotídeo siendo muy raras las oclusiones del sistema vertebrobasilar.

Una de las diferencias observadas en nuestro estudio con respecto a estos reportes fue el hallazgo a la evaluación tardía con ecografía de alteraciones vasculares en el territorio cerebral posterior incluyendo dilataciones vasculares focales ecogenicidades parenquimatosas encefalomalacia quística en la sustancia blanca cerebelar, en segundo orden encontramos ecogenicidades y cavidades porencefálica en territorios vasculares de la ACM coincidiendo con el portal de irradiación campos laterales contrapuestos en todos los casos y además con irradiación craneoespinal lo que favorece la teoría de la isquemia local .

2.4.2. Patrones morfológicos de la arterioesclerosis y correlación con los patrones de alteraciones hemodinámicas encontrados en nuestra investigación

En las descripciones de los patrones morfológicos de Fajardo se describe la diferencia entre la arteriosclerosis espontanea donde anatomopatologicamente placas de células espumosas pueden ser vistas en las arterias de gran tamaño pero raramente en vasos de mediano y pequeño tamaño cuando aparece en estos vasos aunque es un hallazgo inespecífico son altamente sugestivas de daño por irradiación(1,9 en fajardo 103) por lo que cabría inferir al ver en el Doppler en estos pacientes de nuestra serie, alteraciones en vasos del cuello y oftálmicas que pueden tener ya afectados arterias de mediano y pequeño calibre, en nuestra serie encontramos a través del examen Doppler que el hallazgo de alteraciones en vasos de gran calibre puede ser precoz pero por el contrario es posible que ya existan alteraciones en vasos de pequeño y mediano calibre cuando llegamos a ver alteraciones en vasos carotideos, como hemos comentado previamente y que este hallazgo en niños es altamente sospechoso de asociarse a alteraciones en la perfusión por microangiopatía que pueden confirmarse quizás al realizar SPECT.BbD9,BbD10

Discusión

En la actualidad esta surgiendo una nueva etapa en el manejo de los ACV centrada en el tratamiento medico de los infartos muy recientes Simultáneamente los avances de RM han demostrando ser mas sensibles para detectar infartos hiperagudos y han pasado a formar parte de los protocolos clínicos. **En RM convencional** los cambios en la señal del parénquima no suelen ser visibles hasta las primeras ocho horas. En las primeras 24 horas un 90% de los pacientes presentan cambios en las secuencias potenciadas en T2 apreciándose mejor en la sustancia gris tanto superficial como profunda. Después de las primeras 24 horas aparecen las alteraciones en la sustancia blanca.

El desarrollo de nuevas técnicas de RM (difusión, perfusión) capaces de ofrecer información del movimiento traslacional de los protones y de la perfusión cerebral aparecen como un nuevo campo implicado en el tratamiento precoz de determinados ACVs. Isquémicos.

Se han observado alteraciones en las imágenes de difusión antes de transcurrida una hora del inicio de la isquemia. Las imágenes de difusión mejoran la localización de la lesión y detectan con mayor exactitud la edad del infarto. Se ha visto que el volumen del infarto va creciendo tras el episodio agudo. Entre un 70-80% de pacientes en los que se obtienen imágenes en las primeras seis horas los déficits de la perfusión son mayores que los de la difusión prediciendo una expansión posterior del infarto. Se piensa que el empleo combinado de difusión y perfusión es prometedor como herramienta para seleccionar a los pacientes en los que puede predecirse un beneficio de la reperfusión precoz con el tratamiento. OSTEBA

Koga M 2005 estudiaron con RM mediante la determinación del resultado dinámico, estudio en adultos que habían tenido hasta 12 horas antes por primera vez síntomas y signos de episodio isquémico agudo hemisférico para establecer si existía la penumbra isquémica en la sustancia blanca y si existen efectos diferenciales de la isquemia entre la sustancia gris y blanca encontraron que La sustancia blanca es capaz de aumentar la respuesta a la penumbra isquémica en humanos y es mas resistente a la isquemia cerebral que la sustancia gris, encontraron que la proporción tejido

Discusión

recuperado espontáneamente en 3 meses, similar en sustancia blanca y gris, puede que la ventana terapéutica sea mayor para la sustancia blanca y quizá requiera estrategias terapéuticas alternativas.

Existen tres subtipos: accidente isquémico completo donde el déficit neurológico dura más de 24 horas, accidente isquémico transitorio (AIT) y accidente hemorrágico. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos se clasifican en diferentes subtipos establecidos por el estudio TOAST BbD11

Tras la irradiación del cuello se puede producir una oclusión vascular del segmento extracraneal de la arteria carótida interna carótida o cuando se utiliza un portal centrado en la base del cráneo pueden producirse lesiones cerebrovasculares en la arteria carótida interna y sus ramas principales. La RT puede asociarse también a telangectasias y MAV (Grossman R, Youssef D. *Neurorradiología*, Marbán, SL, Madrid 2007, 166-171).

En estos pacientes ocurrió con mas frecuencia ataques isquémicos transitorios, que con frecuencia son producidos por reducción temporal del aporte sanguíneo a determinada región cerebral, se limita a un territorio vascular y normalmente dura menos de 15 minutos produciéndose resolución completa en 24 horas, la literatura reporta que casi la tercera parte de los pacientes con un Accidente Isquémico Transitorio sufre un infarto cerebral con frecuencia un mes posterior al evento.

La exploración clínica para el diagnóstico de los accidentes cerebrovasculares agudas puede resultar incorrecta en mas del 10 % de los casos, los métodos de diagnóstico por imágenes han facilitado considerablemente el diagnóstico exacto y la elección del tratamiento correcto.

Las principales causas de los accidentes vasculares isquémicos son las embolias, aunque el origen de las mismas es variable: pueden proceder de una estenosis y oclusión arterial, de un resto aterosclerótico ulcerado o del corazón (Grossman,). La contribución del estrechamiento de la luz arterial

Discusión

en la producción de accidentes cerebrovasculares es más difícil de evaluar porque aunque se produce un estrechamiento significativo cuando el diámetro del vaso sanguíneo disminuye un 50-60%, o la estenosis es superior a 70% o una luz residual en la arteria carótida inferior a 1,5mm no obstante el flujo no disminuye hasta que el diámetro se reduce un 90%, la disparidad entre la reducción del flujo que se observa en una estenosis acusada y una lesión hemodinámicamente significativa se debe a la autorregulación cerebral, que reduce la resistencia cerebrovascular de tal manera que el flujo sanguíneo del cerebro solo se restringe con una estenosis muy acusada, aunque se produzca una oclusión completa de la luz arterial puede no aparecer un infarto por la existencia de vasos redundantes de la circulación colateral. Por otro lado los pacientes con una oclusión completa de la carótida interna a nivel cervical pueden sufrir un infarto cerebral secundario a una embolia. (Grossman...libro citar)

La arterosclerosis cerebral afecta habitualmente a varias regiones sin embargo, en pacientes mayores de 50 años el 35% puede tener arterosclerosis cerebral generalizada y solo un tercio de los casos manifiestan síntomas (Grossman).

En niños las zonas más afectadas por una reducción del flujo sanguíneo cerebral son las zonas limítrofes que se encuentran en los territorios arteriales más distales, las zonas de mayor interés son la región parietal posterior, línea divisoria entre cerebral media-posterior, la región de los ganglios basales y los lóbulos frontales entre las arterias cerebral anterior y media, en otras zonas el cerebro puede experimentar dificultades selectivas por los cambios hipotensores como consecuencia de una mayor susceptibilidad a la isquemia(debido quizás a un aumento del índice metabólico y una falta de multiplicidad en el suministro sanguíneo y: estas zonas son : los lóbulos corticales, el cerebelo, el hipocampo, el globo pálido y la amígdala (línea divisoria coroidea anterior cerebral posterior, la tercera, cuarta y quinta capa corticales son especialmente vulnerables a la isquemia).

Discusión

Nuestro estudio se diseñó para detectar la presencia de enfermedad vascular carotídea y cerebral empleando la ultrasonografía Doppler

Todos nuestros pacientes tuvieron como factor de riesgo la irradiación del cuello y cerebro, otros factores de riesgo como hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, arritmias, cardiopatías, no se registraron en nuestros pacientes

La conclusión más destacada del estudio es que existe una alta prevalencia de arteriosclerosis estenosante extra e intracraneal con riesgo cerebrovascular potencial en los niños irradiados por tumores, resultando efectiva la ultrasonografía Doppler para su detección precoz.

2.5. ANÁLISIS CASOS A CASO. DISCUSIÓN

Las distintas alteraciones a largo plazo que se producen en los pacientes pediátricos con tumores cerebrales son de causa multifactorial, pueden estar asociadas con variables del tratamiento como cirugía, RT, QT o por la enfermedad primaria, existen estudios que atribuyen a la RT un papel importante en las afectaciones observadas particularmente en estas edades, en series que han estudiado pacientes operados o no, han podido descartar afectaciones como los trastornos cognitivos, en pacientes que no han sido operados pero si irradiados (supratentorial).

Nuestro estudio, concuerda con los que atribuyen a la radioterapia un papel preponderante en la producción de alteraciones vasculares y a su vez a la influencia de estas alteraciones vasculares en los mecanismos de producción de secuelas a largo plazo dada la detección de distintos patrones de alteraciones progresivas y mantenidas, encontrados en la evaluación secuencial vascular cerebral de los pacientes de nuestra serie, que correlacionan con el estado clínico y con el tiempo de evolución de las lesiones y la enfermedad de lo cual se puede inferir el peso que en algunos de nuestros casos ha tenido la afectación vascular de la radioterapia en la

producción de alteraciones que se objetivan sutilmente antes de que se vea la lesión estructural, El terreno de la exploración molecular todavía no ha llegado a la práctica clínico - asistencial de lo cual podrían ampliamente beneficiarse estos casos.

Objetivo 3 VASOS TUMORALES, DISCUSIÓN:

3.1 Las lesiones expansivas intracerebrales se pueden detectar por ecografía cerebral por:

- Presencia directa de la tumoración con límites claros y ecogenicidad homogénea, hiperecogénica o de baja ecogenicidad y a veces de contornos irregulares. Estructuras anecogénicas correspondientes a procesos quísticos, necrosis o malformaciones vasculares.
- Signos indirectos como desplazamientos de estructuras, asimetría de ventrículos laterales e hidrocefalia (95, 99 ,126,131, 150 ,151 Estructuras anecogénicas correspondientes a procesos quísticos, necrosis o malformaciones vasculares.
- Alteraciones vasculares detectables por Doppler como aumento de las velocidades, flujos amplios, aumento del índice de resistencia, tumor muy irrigado y con neovascularización. (29, 31,99,152, 153,154,155,156)

Hay una serie de aspectos propios de los niños:

Es más frecuente la incidencia de tumores de la fosa craneal posterior asociados a hidrocefalia como complicación. Las cisternas basales, las del Valle Silvano y el espacio subaracnoideo de la convexidad son mayores, lo que unido a que las suturas de los huesos craneales no se hayan cerrado, hace que los niños toleren mejor las masas ocupativas y que el diagnóstico se realice cuando han adquirido grandes dimensiones (95,148). El edema cerebral peritumoral es menor y nunca se aprecia el edema cerebral maligno, que con tanta frecuencia se ve acompañando a los tumores

Discusión

malignos del adulto. Los tumores predominantes en nuestra serie fueron el meduloblastoma, el astrocitoma quístico del cerebelo y los tumores del tallo cerebral.

Los cambios en la ecografía Doppler corresponden con la hidrocefalia que generalmente causan secundariamente estos tumores : altas velocidades de flujo e índices de resistencias elevados, además de verse los vasos intratumorales , es posible ver la relación de las arterias cerebrales con el tumor (12, 153,154,155,156) también ha sido reportado la utilidad de la ecografía Doppler en detectar aumentos agudos de la presión intracraneal que causan patrón bifásico con flujo diastólico retrógrado en todas las arterias basales en tumores de fosa posterior asociados a incremento masivo agudo de la presión intracraneal con inminente detención en la circulación cerebral que detectado a tiempo, permiten iniciar medidas terapéuticas urgentes (154) La ecografía Doppler es muy útil en el seguimiento postoperatorio de los tumores y en la detección de recidivas en las cuales es posible ver antes que con otros estudios imagenológicos la aparición de vasos de neoformación (155)

Figura 4.25. de recidiva tumoral ultima resonancia con vasos de neoformación.

Las descripciones de patrones vasculares valorando subjetivamente con flujo color (CDFI) la vascularización (muy vascularizado o no) no es discriminatoria porq se puede modificar con las novedades en los software y con los controles externos del equipo, es imprescindible aplicar Doppler pulsado o continuo para cuantificar los cambios Doppler. (Citar) vivian 2015

El mejor discriminador para vasos tumorales es la velocidad pico sistólica, se ha sobreestimado la capacidad de discriminación de los IR para diferenciar entre masas benignas y malignas (citar)

Mucho mas recientes son las técnicas de ultrasonido molecular (citar) con ellas es posible evaluar la microvascularización imposible de visualizar con los equipos de ecografía habitualmente disponibles en la mayoría de los

centros asistenciales. La utilización experimental de esta tecnología incorporada a equipos de ultrasonido ha sido referida ampliamente en la evaluación de la vascularización tumoral in situ y el seguimiento secuencial de la respuesta a la terapia anti vascular. Una de las limitaciones de las técnicas de ultrasonido molecular es que nos ofrece información sobre el estado a nivel tisular y no del estado hemodinámico general cerebral al no ver la vascularización cerebral total, una limitación de la técnica utilizada en nuestro estudio es que no se puede ver la microvascularización intratumoral por lo que a nivel de vascularización microscópica no podemos evaluar la terapia antivascolar.

3.2 Área tumoral Exploración inicial antes de la Cirugía. Seguimiento: Evaluaciones secuenciales al Doppler

En nuestro estudio fue posible identificar masa tumoral y evaluar la vascularización intratumoral en algunas localizaciones mejor que en otras: para la exploración inicial antes de la cirugía es mejor si las fontanelas o suturas están permeables, la masa tumoral se identifica bien en la convexidad de los hemisferios cerebrales, regiones corticales frontales y parietales y fosa posterior, es más difícil ver una lesión tumoral en tronco encefálico a mas edad sin craniectomía, para niños mayores con fontanelas cerradas se puede usar cortes axiales transtemporales, pero la penetración es menor con los equipos de ultrasonografía, para adolescentes y adultos se emplea transductor transcraneal a través de la ventana ósea del temporal o del agujero occipital pero se pierde resolución. Una vez realizada la cirugía la vía de acceso es sin interposición ósea y se puede realizar a cualquier edad a través de craniectomía, observando bien las referencias anatómicas por planos de corte y teniendo en cuenta especificaciones ya comentadas en los acápites marco teórico y material y métodos. Como ya hemos comentado la mejor ventana de acceso nuestra fue a través de craniectomía posterior pero se identificaron bien vasos tumorales en región frontoparietal.

En nuestro estudio fue posible identificar la lesión ocupante de espacio por ecografía en 4 de los 6 pacientes en que se realizó el estudio antes de operarse y en tres casos que tuvieron recidiva tumoral local 2 y progresión

tumoral 1, los casos que se pudieron evaluar previo a la cirugía fueron aquellos que tenían fontanela abierta, suturas diastadas o se les había realizado orificio de trepano para colocación de catéter de derivación ventricular. Con la ecografía Doppler cerebral se identificó además de la lesión y sus características morfológicas, tipo de vascularización, arterial, venosa o mixta, también estructuras vasculares intratumorales y aferencia vascular arterial a la masa tumoral, se logró ver bien la masa en aquellos que la localización fue cortical o ventricular, en dos casos que no fueron operados se vieron signos indirectos de edema cerebral y una lesión dudosa en tallo cerebral y en el otro no se vio la lesión pero si marcada elevación de las velocidades pico sistólicas e índice resistencia bajo en territorio de la ACA y ACM localizada a un hemisferio cerebral, las alteraciones hemodinámicas cerebrales encontradas en esta paciente con diferencias entre un hemisferio y otro mayores de 0.6 y los síntomas insidiosos del cuadro clínico hicieron que se planteara indirectamente signos de ischemia e imagen hipoecoica sospechosa de lesión tumoral en línea media incompletamente definida por ecografía transtemporal. Se comprobó en la RM, T de tronco encefálico, el cuadro clínico de esta paciente confundía con un accidente cerebrovascular **Figura 4.26. casos 3,9,13,18 IRM, US**

Los parámetros hemodinámicos de flujo de las arterias cerebrales de territorios distintos al de la masa tumoral eran más altos inicialmente y se elevaron progresivamente en las ecografías seriadas y en 4 pacientes estuvieron por encima de los valores de la media encontrada en niños sanos de la misma edad.

3.3 Patrones de flujo vascular Intratumoral

En la evaluación inicial de estos casos se identificaron dos patrones diferentes de comportamiento de los vasos intratumorales **un patrón de alta velocidad y baja resistencia** (Figura 4.27) encontrándose generalmente un grueso vaso nutricio con aumento de la velocidad sistólica y un índice de resistencia disminuido lo que sugiere una reducción de la resistencia al flujo distal con un incremento del flujo sanguíneo hacia la

Discusión

masa tumoral. Esto también ha sido referido por otros autores en los vasos tumorales (Siegel).

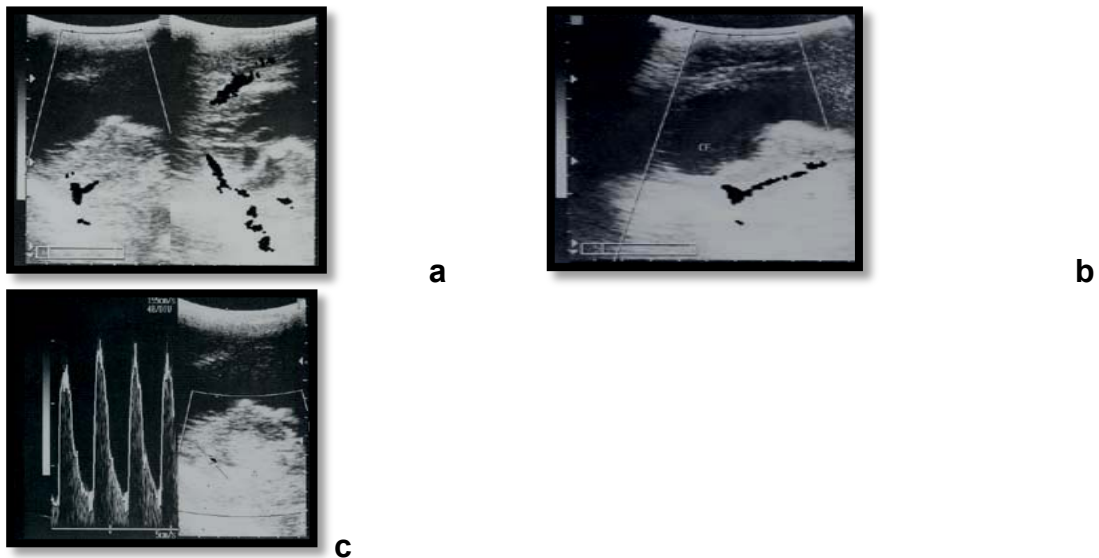


Figura 4.27. Imágenes de la Ecografía Doppler donde se visualiza arteria que irriga el tumor (a y b) con altas velocidades y diástoles bajas (c).

Un patrón de baja velocidad y baja resistencia: ver Figura 4.29.

Identificamos este patrón en estructuras arteriales dentro del tumor que tenían grueso calibre o calibre normal con velocidades pico sistólicas y final diastólicas bajas e IR muy bajos, (figura 4.28). Este hallazgo concuerda con lo señalado por otros autores como característico de los vasos de neoformados, que se consideran vasos inmaduros con poca capacidad vasomotora (Siegel, Sonveaux, Krebs).

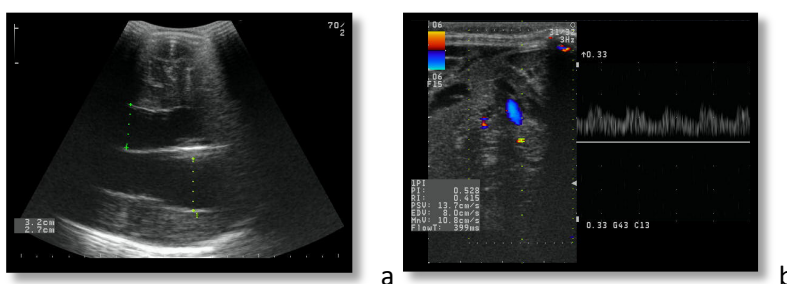


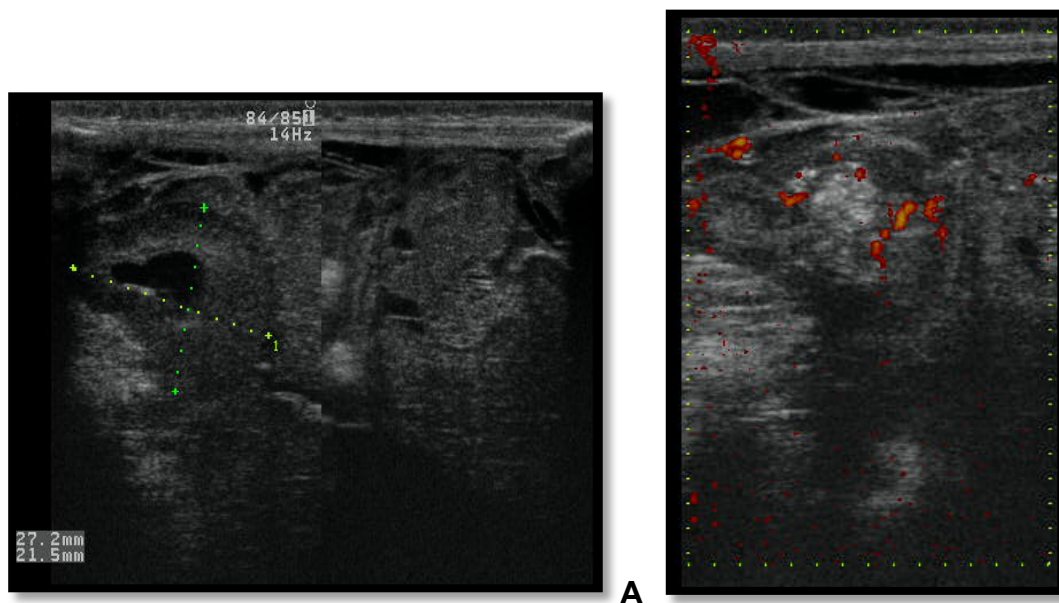
Figura 4.28. Vasos tumorales. Diagnostico ecográfico. a: hidrocefalia a tensión, b: estructura vascular de neoformacion intratumoral con VPS, VFD e IR bajos, patrón 2.

Estos patrones diferentes pueden ser debidos al grado de vascularización tumoral y a la distinta proporción dentro del tumor de vasos inmaduros neoformados vs. vasos maduros funcionales como ha sido señalado por algunos autores (Sonveaux).

Discusión

En uno de los casos en que identificamos este patrón intratumoral el hallazgo se produjo por ecografía a los 4 meses postcirugía, durante la RT, 3780 cGy recibidos hasta ese momento y fue muy interesante el hecho por concordar con la observación referida por Sonveaux et al. de que los vasos inmaduros neoformados del tumor son menos radiosensibles y que los efectos de la RT sobre los vasos tumorales son inducidos por los cambios directos de las dosis fraccionadas de radiaciones ionizantes sobre la reactividad de los vasos tumorales maduros que son los que tienen capacidad vasorespondedora.

Con la ecografía se reconoce la masa tumoral, su localización aproximada además del desplazamiento y el colapso de estructuras vecinas, la presencia de hidrocefalia. Por el aspecto se puede sugerir la histología heterogéneo con calcificaciones y zonas quísticas (TNE, teratomas), homogéneos y hiperecogénicos (papilomas de plexos coroides) (Figura 4.28), astrocitomas son con frecuencia quísticos localizados en fosa posterior frecuentemente.



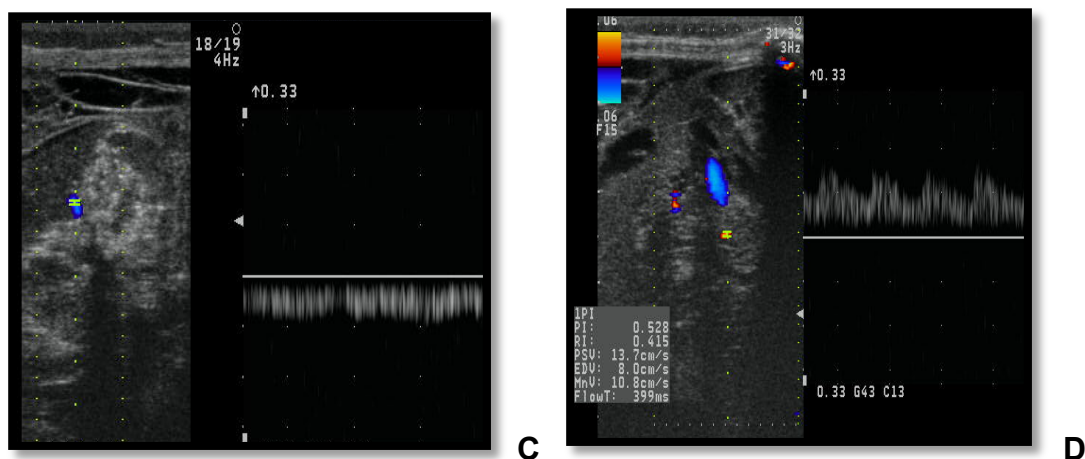


Figura 4.29. Paciente femenina 3 años, Con Ecografía Doppler a través de craniectomía se diagnosticó antes que con cualquier otro método progresión tumoral. **A:** Imagen en modo B que muestra lesión encapsulada compleja, aspecto heterogéneo, intraparenquimatosas en región frontoparietal izquierda con núcleo hiperecogénico, calcificaciones y área cavitada. **B:** A la exploración con Doppler color: Numerosas estructuras vasculares en el interior de la lesión que a la exploración hemodinámica se comprueba son venosas y arteriales, estas últimas con flujos lentos e IR bajos (figuras C, D). Diagnóstico histológico TNEP.

Al Doppler se pueden identificar signos de edema ya descritos, los papilomas tienen un pedículo vascular con intenso flujo sanguíneo venoso y se pueden ver los vasos de neoformación, flujos muy lentos pueden pasar inadvertidos (Figura 4.30).

Con ecografía se puede definir también alteraciones parenquimatosas y/o vasculares en otras zonas distintas a la zona tumoral y peritumoral.

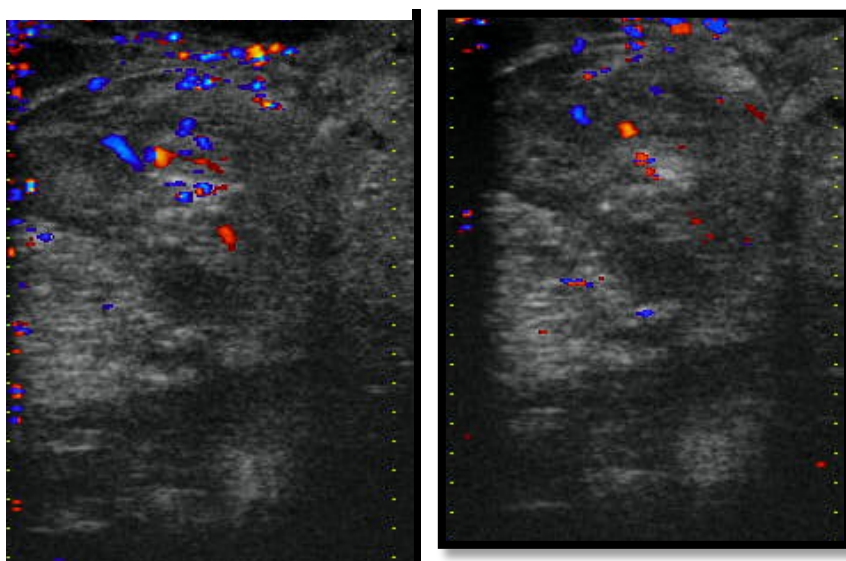


Figura 4.30. Vasos intratumorales neoformados. Imagen ecografica con Doppler Color a través de area de craniectomía.

El diagnóstico ecográfico fue confirmado por TAC, RMN, o necropsia.

La ecografía Doppler también permite diferenciar vasos de neoformación, de estructuras vasculares del parénquima no tumorales, como en uno de los pacientes de nuestra tesis con un área de gliosis en el orificio de trépano y una estructura vascular de muy baja velocidad sin evidencia de lesión focal parenquimatosa sugestiva de tumor. (Figura 4.31). Con Doppler se evidencia flujo bajo sin que exista lesión parenquimatosa en la RM que aparece posteriormente.

Evaluación secuencial en tiempo real del área tumoral y perilesional

Una ventaja de la ecografía cerebral a través de craniectomías sobre otros métodos de imágenes es la visualización en tiempo real de estructuras vasculares cerebrales sin necesidad de contraste intravenoso y la posibilidad de repetir el examen cuantas veces se estime necesario prácticamente sin inconvenientes para el paciente. Los parámetros hemodinámicos de flujo de las arterias cerebrales se elevaron progresivamente en las ecografías seriadas y en 4 pacientes preoperatoriamente estuvieron por encima de los valores que encontramos en niños cubanos sanos de la misma edad lo cual fue atribuido al edema y el aumento de la PIC.

Puede observarse también zonas de alteraciones vasculares en tejido sano peritumoral con vasos de flujos lentos que es necesario diferenciar de los vasos de neoformación. Con ecografía se puede definir también alteraciones parenquimatosas y/o vasculares en otras zonas distintas a la zona tumoral y peritumoral, previas al tratamiento que es importante para excluirlas como complicaciones post quirúrgicas o por RT, como mas adelante será comentado. .

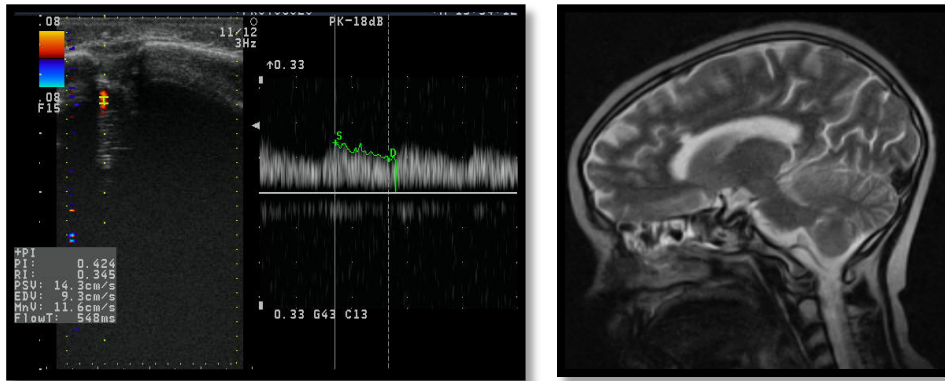


Figura 4.31. Flujo lento de estructura vascular no tumoral en zona de gliosis en corteza cerebral subyacente al orificio de trepano, detectado precozmente en el Doppler.

Después del tratamiento quirúrgico se siguió evaluando secuencialmente el área tumoral, peritumoral y el tejido cerebral sano por ecografía en los siete tiempos propuestos en relación con la RT, aunque como comentamos mas adelante entre nuestros objetivos no estaba evaluar respuesta terapéutica de vasos tumorales porque partíamos del hecho de que en la mayoría de nuestros casos la lesión tumoral fue extirpada quirúrgicamente. En los casos en que la lesión fue tratada sin cirugía evaluamos la presencia o no de vasos sanguíneos en el lecho tumoral (teniendo en cuenta la limitación de la ecografía para evaluar vasos de menos de 1 mm) así como cambios hemodinámicos en los vasos sanguíneos intratumorales y en el resto de los vasos cerebrales, resultó mas efectiva la ecografía en la demostración de vasos tumorales de nueva aparición después de constatar la radioesterilización del tumor con RT o en la confirmación de la no existencia de ellos cuando se sospechó por otros métodos de imagen como en la IRM simple la existencia de recidiva tumoral ante el hallazgo de áreas focales hiperintensas que resultaron ser áreas de leucoencefalopatía post RT. Las modificaciones hemodinámicas que encontramos en los distintos tiempos de la RT difieren ligeramente en el lecho tumoral y los vasos cerebrales de las zonas no tumorales al Doppler algunos autores han señalado que se deben a la proporción de vasos inmaduros neoformados y vasos funcionales dentro del tumor existen parámetros regulados por NO como la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo. Las bajas dosis fraccionadas de RT alteran la función de la capa de células endoteliales de los vasos tumorales.

ANGIOGENESIS TUMORAL Y EVALUACIÓN IMAGENOLÓGICA

Discusión

Los inhibidores de la angiogénesis no actúan directamente en las células tumorales pero sí sobre las células vasculares. Esta forma de reducir la vascularización tumoral es resultado directo de la terapia mientras que el control del crecimiento tumoral se deriva del efecto terapéutico, en consecuencia la monitorización clínica del crecimiento tumoral puede no ser un reflejo adecuado de la eficacia terapéutica, contrario a lo que puede pensarse y se ha planteado como evidencia (Gee). Idealmente un efecto antivascular resultara en regresión tumoral sin embargo la dudosa respuesta tumoral a la inhibición (angiogénesis incompleta) unido al también impredecible patrón de crecimiento de muchos tumores humanos hace que el éxito o el fallo del tratamiento sea difícil o imposible de determinar solamente en función del crecimiento. Muchas terapias antiangiogénicas reducen la vascularización por disminución del número de vasos sanguíneos, pueden también afectar la perfusión a través de los vasos, lo que es muy importante porque produce aguda y masiva hemostasis en el tumor (15, 16) de gee).

Es necesaria una prueba que refleje información anatómica y funcional en la medición de la vascularización tumoral, que podría ser la ecografía si aumentara su resolución en la observación de la microvascularización, porque hasta ahora se detectan vasos no menores de 1 mm. Gee et al. encontraron asociado a la regresión de los pequeños vasos un aumento de calibre de los restantes vasos interpretando que esta apariencia vascular dilatada dentro de los tumores tratados pueda deberse a un incremento compensador del FS a través de los vasos residuales intratumorales.

(ver Figura. caso 2). La disminución en la densidad de las áreas tumorales por los métodos de imágenes puede atribuirse a la reducción global de ramas vasculares citar. Nelson, N. J. Inhibitors of angiogenesis enter phase III testing. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 90: 960–963, 1998.

Compelling evidence that tumor growth is angiogenesis dependent (reviewed in Ref. 1) has led to the testing of antiangiogenic or antivascular agents in cancer therapy. In mice, some of these agents have been shown to control tumor growth and produce long-lasting tumor regression (2, 3).

3.3 Recidiva tumoral, progresión tumoral local

Se considera recidiva tumoral la aparición de un nuevo foco en una localización distinta a la inicialmente tratada y progresión a la persistencia en el sitio tratado de tumor viable que puede no ser detectada inicialmente pero que se pone de manifiesto a lo largo del seguimiento, o bien por el desarrollo y crecimiento de los micronódulos satélites que no se vieron afectados por el tratamiento. (Citar)

El gold standart para el diagnóstico de progresión o recidiva tumoral es la TC o RM considerando que la persistencia o aparición de realce vascular dentro o en contacto directo con la zona previamente ablacionada, detectado durante los estudios de seguimiento mediante TC o RM con contraste.

Cambios en el lecho tumoral y peritumoral de Pacientes operados

En el postoperatorio los protocolos habituales mencionan que debe realizarse TAC si ocurren alteraciones neurológicas de brusca aparición con el fin de descartar hemorragias, hidrocefalias, edema cerebral, isquemia, infarto **BbD12** ver si hay unas más recientes) algunos mencionan la posibilidad de realizar ultrasonografía en la ventana ósea postoperatoria de los tumores de fosa posterior porque permiten diagnosticar sangrado y o dilatación ventricular (citar a gregorioweller aquí) muy pocos trabajos mencionan en estos pacientes la evaluación secuencial de los parámetros hemodinámicos de flujo para diagnosticar edema cerebral, lesiones isquémicas , cuadros oclusivos o trombóticos agudos (citar) y prácticamente ninguno para la detección precoz de vascularización peritumoral o edema para lo que recomiendan la RM precoz(citar (libro de Grossman) es cierto que a todos los pacientes que se les ha extirpado total o parcialmente un tumor cerebral están con tratamiento con corticoides, habitualmente dexametasona, durante una semana o quince días que reducen el edema vasogénico peritumoral y sus efectos adversos, se ha señalado que a su vez la dexametasona puede causar alteraciones de

Discusión

parámetros hemodinámicos de velocidades e IR pero la experiencia del uso de ecografía seriada en neonatos y niños con fontanelas permeables ha dado muestras del valor de la evaluación secuencial no solo morfológica sino cuantitativa en el diagnóstico precoz de alteraciones antes que en otros métodos de imagen que son además menos accesibles por las dificultades de traslado de esos pacientes hacia los departamentos de radiodiagnóstico, y además no detectan alteraciones hasta que la lesión anatómica no esté establecida.

Otro elemento importante que permite evaluar la ecografía es la malfunción postoperatoria del catéter de derivación, problema de urgente resolución en lactantes y niños pues lleva a un aumento de la PIC que si es sostenida causa edema cerebral y alteración de la perfusión cerebral, la mayoría de los reportes citan que el diagnóstico confirmatorio de la mal función del catéter se hace con TAC los signos son agrandamiento ventricular e hipodensidad periventricular por edema, la causa de la obstrucción ventrículo atrial puede ser por trombosis o malposición del catéter(citar gergorioweller y otros pag 980 de ruzza) con la ecografía Doppler uno puede ver directamente el flujo través del catéter de derivación (citar Cabanas otros), descartar la dilatación ventricular diagnosticar quistes alrededor del catéter con ecografía abdominal en el caso de la derivación ventrículo peritoneal y poco líquido en el peritoneo, además pueden verse signos secundarios que expliquen otras causas mecánicas, hemorrágicas e infecciosas, la infección del SNC causa aumento de las velocidades locales.

En la evaluación de los pacientes operados por tumores cerebrales, en condiciones ideales se debería disponer de una RM realizada a las 72h de la intervención como referencia para el seguimiento porque a este tiempo se hace evidente el tejido de granulación que se ha desarrollado a las 72h de la cirugía, que se realiza con contraste, después de más tiempo es difícil de diferenciar el realce que produce este tejido de recidiva o resto tumoral pero los pacientes neuroquirúrgicos en el postoperatorio inmediato necesitan soporte vital y sistema de monitorización adecuado que hacen difícil la realización de una RM y aunque más fácil también de una TC con contraste sin embargo sería factible realizar una ecografía Doppler cerebral a la

Discusión

cabecera del paciente, y comprobar que se trate de tejido de granulación, el tejido de granulación no está vascularizado.

Por otra parte sí se pueden ver restos tumorales porque se ve vascularización aumentada en la zona y se ven los vasos de neoformación tumoral con sus características ya descritas que son de baja velocidad, IR bajo y de calibre gruesos. La recidiva local o progresión tumoral aparecerían tras un periodo libre de lesión tras la cirugía.

Un problema con la ecografía en este tiempo sería el edema cerebral pero este tiene características bien definidas que ya hemos citado y las áreas de necrosis no están vascularizadas.

La exéresis quirúrgica de lesiones de masa (tumores, abscesos, hematomas subdurales, etc.) es efectiva para el tratamiento del edema compresivo y el componente vasogénico que acompaña a la neovascularización o al aumento de la permeabilidad capilar. Además, elimina los capilares lesionados, reduciendo el aumento de sustancias potencialmente tóxicas tales como radicales libres y prostaglandinas, y mejorando la perfusión cerebral local al reducir el efecto masa. (Citar tesis Barcelona pg. 100)

La RM puede mostrar signos dudosos, el 80% de los pacientes presentan realce meníngeo difuso tras craneotomía, esto puede reflejar inflamación focal o aracnoiditis química difusa causada por hemorragia en el espacio subaracnoideo durante la intervención quirúrgica, el realce meníngeo suele ser liso y delgado (L/T osborn citar). Normalmente las meninges realzan menos que los senos venosos de la dura, la fibrosis meníngea por derivación ventricular a largo plazo, los escapes de líquido cefalorraquídeo e hipotensión intracraneal pueden dar lugar a congestión venosa y un realce llamativo (L/T0sborn) que habría que diferenciar de las meningitis y las trombosis de los senos venosos que producen hallazgos similares en la RM y que en la ecografía Doppler son perfectamente reconocibles porque causan: en las trombosis presencia del trombo ecogénico en el seno sagital con ausencia de señal de flujo color en la parte distal a la trombosis o en las venas profundas más grandes, el infarto venoso con mas frecuencia es un

Discusión

infarto hemorrágico y causa aumento de ecogenicidad parenquimatosa que puede ser parcheada, difusa o focal en la distribución de un territorio venoso cerebral, también puede observarse verse como una zona hipoecogénica en los pacientes con tratamiento anticoagulante, La trombosis de las pequeñas venas corticales es difícil de diagnosticar con cualquier estudio de imagen (Siegel). En las meningitis las alteraciones son más extensas por ecografía se puede ver el engrosamiento ecogénico de los surcos que sigue la distribución de las circunvoluciones corticales en áreas más extensas, ausencia de flujo en territorios arteriales de grandes arterias cerebrales correspondientes a la zona afectadas y pueden verse las complicaciones precoces o secuelas tardías como dilatación ventricular y celularidad intraventricular en el caso de ventriculitis, abscesos, colecciones subdurales, hidrocefalia, atrofia, encefalomalacia quística y calcificaciones; alteraciones bien caracterizadas con ecografía Doppler y que ya han sido comentadas en esta tesis en la discusión de los hallazgos en la primera parte de esta investigación .

Cambios postradiación cerca del lecho quirúrgico: las lesiones post radiación pueden ser de dos formas, necrosis focal o lesión difusa de la sustancia blanca, la lesión focal produce efecto de masa y realce, clínicamente produce déficit neurológicos focales, mientras que la lesión difusa de sustancia blanca generalmente es asintomática, se identifica en IRM como un aumento de la intensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 sin efecto de masa ni realce, esta se produce con más frecuencia cuando se emplean grandes dosis o radioterapia holocraneal(Gaensler citar)

Con los medios disponibles actualmente cuando la necrosis por radiación se produce cerca del lecho quirúrgico (que es donde con más probabilidad aparece no se puede distinguir necrosis de recidiva por TAC, RM (Gaensler citar otros) la hiperintensidad de la sustancia blanca en las imágenes potenciadas en T2 que produce la lesión difusa de la sustancia blanca por radiación se distribuye de acuerdo con los campos de radiación y no debe confundirse con edema vasogénico tumoral (Gaensler)

Discusión

Anatomopatológicamente la afectación vascular comprende vasos de todos los calibres aunque la afectación de la microvasculatura es más marcada originando afectación de las células del endotelio vascular que causan ruptura o trombosis vascular seguida en orden de frecuencia de la afectación de vasos de mediano calibre que muestran proliferación intimal, necrosis fibrinoide, trombosis o arteritis aguda, el daño a los grandes vasos es menos frecuente ocurre más en arterias que en venas con neoproliferación de la íntima, ateromatosis, trombosis y puede ocurrir ruptura con dramáticas complicaciones.

Diferenciación tumor vs. Ictus

Existen afecciones o eventos imitadores de ictus, el diagnóstico clínico es inexacto en hasta un 10 o 15% de los casos a veces lesiones como un tumor o un hematoma subdural se presentan con un inicio brusco de insuficiencias neurológicas (osbornlibroneuroradiologia 380) focales semejantes a las que se producen en un infarto cerebral. Para la diferenciación entre Ictus o tumor no hay signos patognomónicos aunque existen hallazgos por imágenes útiles en TC e IRM unidos a la clínica de ictus de inicio brusco como lesión de espesor completo que afecta sustancia gris y blanca o afectan a la corteza y respetan sustancia blanca subyacente con típica distribución vascular, de aspecto serpentiformes o en cuña, el tumor tiene inicio gradual, tiende a respetar la corteza, de preferencia afecta a la sustancia blanca, redondos, lobulados o infiltrante, no está confinado a ningún territorio vascular específico, tras la administración de contraste se produce realce giriforme llamativo frecuente el ictus e infrecuente en el tumor primario infiltrante (cita tomado de osbornneuroradiologia diagnostica libro citar otros) aunque este es un hallazgo inespecífico que puede verse en encefalitis, contusiones corticales, estados hipermetabólicos como epilepsia y hamartomas corticales.

La tríada clásica de cefalea, vómitos y papiledema es de presentación variable puede no aparecer en lo absoluto o hacerlo tardíamente, pueden

Discusión

tener un curso indolente de cefalea progresiva y déficit focal pero pueden debutar también en forma brusca.

Muchos autores han señalado que la ecografía tiene el mejor potencial de todos los métodos de imágenes disponibles para mostrar los infartos manifiestos o silentes (siegel, 2, 5,93). Con ecografía Doppler cerebral por su condición de hacerse en tiempo real podemos encontrar hallazgos específicos agudos como la ausencia de flujo vascular en la localización esperada, diferencia de velocidad sistólica de más del 20-30 % entre una arteria hemisférica cerebral y su homóloga contralateral, hiper ecogenicidades o áreas focales hipocogénicas en parénquima cerebral en relación con infarto siguiendo un territorio vascular específico sin flujo en su interior, área de hiperemia vecina alrededor de la zona infartada en relación con perfusión de lujo, efecto de masa debido a edema con compresión ventricular o desplazamiento de la línea media y ausencia de las pulsaciones arteriales.

En el tumor con ecografía Doppler ya hemos comentado ampliamente en este mismo acápite las alteraciones encontradas como el hallazgo de una lesión ocupativa de espacio focal y en relación con vasos intra y peritumorales pudiendo ser casos falsos negativos de flujo intratumoral los tumores necrosados o con degeneración quística, las metástasis, las áreas de gliosis que preceden en estadios muy precoces a la lenta formación de una masa tumoral cerebral bien definida, o vasos tumorales menores de 1 mm, en todos estos casos puede no objetivarse la presencia de vasos intratumorales aunque en la mayoría de los casos es posible encontrar vaso nutricio en el parénquima.

Figura 4.32 idialyn, yarislenys, metástasis (para mostrar lesión no vascularizada

El uso de técnicas neurosonológicas para la evaluación del sistema arterial cerebral ha sido ampliamente estudiado en pacientes con ictus agudos. Existen varios estudios de validación tanto para el Doppler transcraneal (DTC) como para la ultrasonografía dúplex transcraneal (DxTC) y carotídea [15-20].

Discusión

Recientemente se han publicado, además, unas recomendaciones de consenso para la evaluación de las arterias intracraneales en el ictus agudo.

Mediante ultrasonografía duplex-color transcraneal [21], y existen protocolos de examen ultrasonográfico neurovascular rápido [22,23].

Otra utilidad de la ecografía Doppler sería en la monitorización continua del FSC en el curso del tratamiento. Debido a que los vasos cerebrales son muy sensibles a los cambios de pCO₂, la hiperventilación es un potente método para reducir la PIC en pacientes con tumores cerebrales o en el postoperatorio. Esta vasoconstricción de las arterias y arteriolas cerebrales produce consecuentemente una reducción del VSC y del FSC. Este efecto persiste hasta que el pH del LCR vuelve a estar en un rango próximo al normal. La hiperventilación empírica puede por sí misma provocar o agravar lesiones isquémicas existentes, por lo que se recomienda que se aplique bajo monitorización del FSC.

Metástasis

Las metástasis en el SNC de tumores extracraneales suponen el 32% de todas las neoplasias intracraneales, entre el 80 y el 85% son supratentoriales con la excepción de los carcinomas renales que tienen predilección por la fosa posterior pueden aparecer a cualquier edad, alrededor del 10% son hemorrágicas sobre todo de melanoma, tiroides, riñón, coriocarcinoma, los nódulos son únicos o múltiples, hipotensos en la TAC, hipointensos en RM potenciada en T1 y con señal variable en T2 potenciada, tienen edema vasogénico alrededor de las lesiones pero la sustancia gris está respetada con el contraste hay un marcado realce que puede ser nodular o en anillo. La RM con contraste tiene valor especial a la hora de detectar lesiones en corteza en las que hay poco edema periférico, la RM tiene mejor resolución de contraste y capacidad multiplanar mejora la sensibilidad de la TAC sin y con contraste (Gaensler).

La ecografía permite caracterizar las lesiones, evaluar vascularización y tomar muestra para biopsia. las lesiones hiperecogénicas por ecografía

corresponden a áreas hiperintensas en IRM generalmente aunque puede ocurrir lo contrario

Figura 4.33 lesiones metastásicas con ecografía

reproducción con permiso cortesía Dr. JM Inclan

Hemorragia primaria o hemorragia tumoral

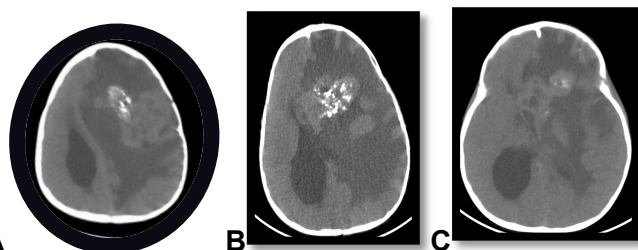
Generalmente son lesiones asintomáticas, que tienen repercusión clínica si el sangrado es masivo. En la lesión hemorrágica algunos autores han reportado elevación del IR que se atribuye a vaso espasmo hemorrágico (citar nuevas cabañas) y otros IR bajos, las velocidades pueden estar elevadas o fluctuantes.

La hemorragia en los tumores intracraneales puede estar causada por necrosis tumoral, invasión vascular y neovascularización, es poco frecuente, los glioblastomas son los tumores primarios que sangran con más frecuencia mientras que entre los metastásicos pueden sangran el carcinoma broncogénico, tiroides, melanoma, coriocarcinoma y carcinoma de células renales. En la RM es posible distinguir entre hemorragia primaria benigna y tumoral, el sangrado intratumoral es más complejo y heterogéneo que el benigno, la evolución de la degradación de la sangre está retrasada en los tumores por la hipoxia tumoral, el edema asociado a la hemorragia tumoral puede ser más importante que en la benigna, en estas se resuelve el edema en aproximadamente una semana, mientras que en los tumores persisten, en los tumores el anillo de hemosiderina que se observa en la RM no existe o está incompleto, el seguimiento en 3-6 semanas puede aclarar el diagnóstico.

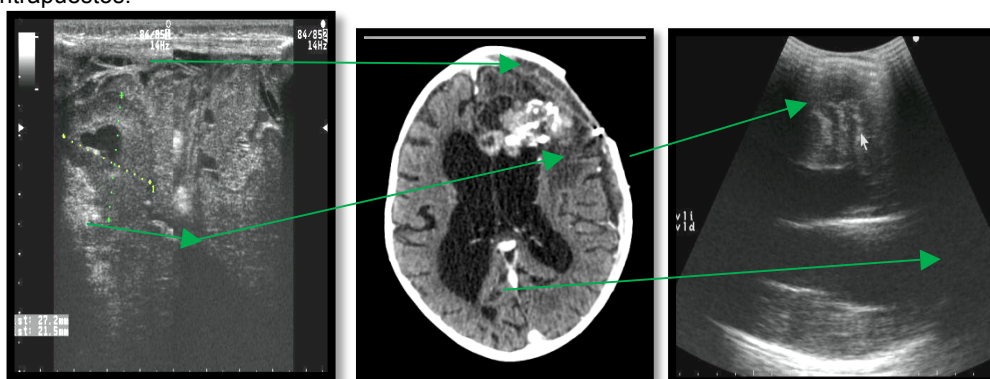
Al Doppler pudimos detectar áreas hiperecogénicas en un paciente en el que se diagnosticó por este estudio sospecha de recidiva tumoral, el aspecto ecográfico fue de zona heterogénea, con alteraciones de las velocidades, se correlacionó bien con IRM realizada 2 días después de la ecografía Doppler (figura 4.34) .

Figura 4.34 Recidiva tumoral diagnóstico ecográfico

Paciente fem 3años. MC inicial: crisis de ausencia de 1 hora de evolución, vómitos y relajación de esfínteres.

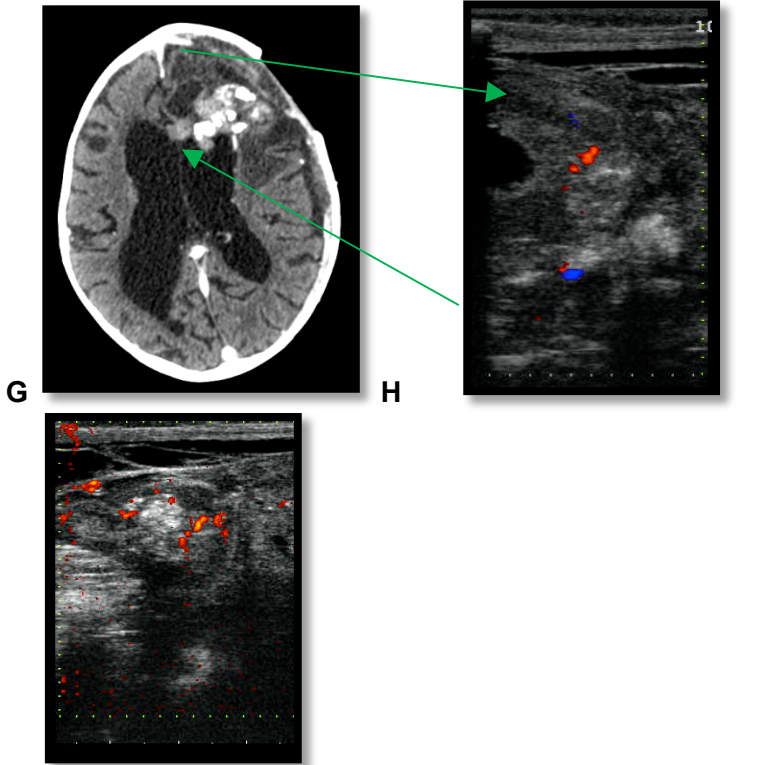


A,B,C:TAC Preoperatoria: Diastasis de sutura coronal izquierda, imagen hiperdensa de 37UH frontal izquierda profunda con el aspecto de lesion expansiva calcificado con extensa área de edema que desplaza estructuras de línea media colapsando ventriculo ipsilateral. Diagnóstico: Glioblastoma Multiforme de alto grado de malignidad. Tratamiento: Cirugía (que informa resección total). No derivación. PQT y RT se planifican: 32 sesiones. DTT: 5700 cGy/ DF:180cGy/ Campos laterales contrapuestos.



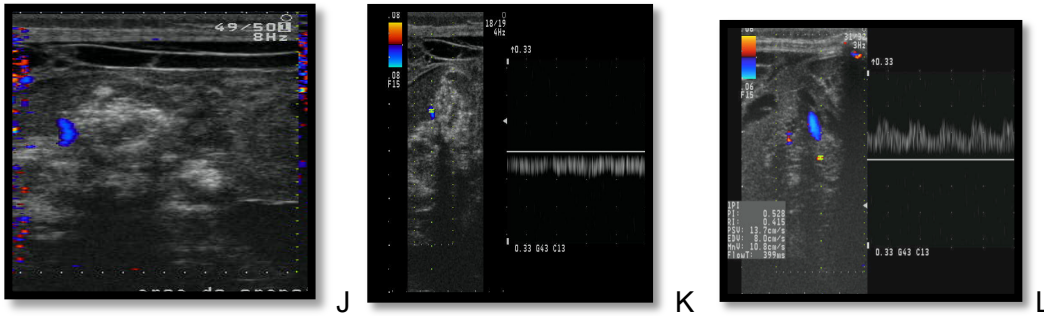
D, E, F
Reconsulta 4 meses de operada, somnolencia, irritabilidad, hasta ese momento, tratamiento recibido 21 sesiones de 3780 cGy. Se realiza como estudio de imagen inicial neurosonografía Doppler a través de área de craniectomía amplia frontoparietal izquierda (figuras D, E, F) donde se observa colección subdural no reciente con tabiques. Dilatación de ambos ventrículos laterales, cavidades residuales en parénquima cerebral y signos de atrofia cortical del lado de la lesión y contralateral. Imagen heterogénea en región frontal del hemisferio cerebral izquierdo, adyacente al cuerno frontal del VLI con el aspecto de lesión ocupativa de espacio, leve desplazamiento de estructuras centroencefálicas, con zona hiperecoica irregular de 27 x 21 mms que al Doppler color corresponden con múltiples estructuras vasculares intralesional y calcificaciones, existen áreas hipoeicoicas difusas perilesionales en relación con edema del parénquima cerebral vecino, por US la impresión diagnóstica es recidiva tumoral.

Discusión



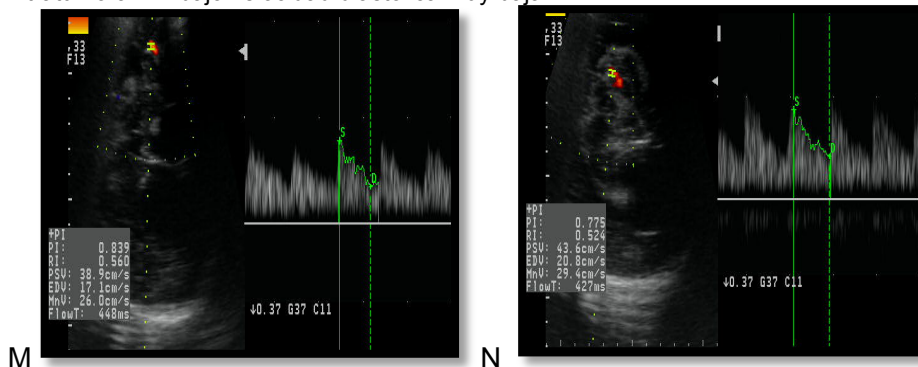
E, G Imagen de IRM Buena correlación con ecografía: Higroma Subdural izquierdo imagen de masa asociada a edema en región frontoparietal izquierda que capta contraste, se evidencian estructuras de aspecto vascular. **(D, F, H, I)**

Dilatación Ventricular Buena correlación con ECO Doppler.



JKL : Múltiples estructuras vasculares visibles. Vasos de neoformación intratumorales

Estructura vascular venosa en la periferia de la lesión. L:Us doppler donde se observa Arteria intratumoral IR bajo velocidad diastolica muy baja



M,N: Disminución de FSC en áreas adyacentes evidenciado por IR bajo y VFD baja corresponden a las zonas de tejido cerebral irradiado HDer, Izq.

Evento: Reintervenido (excéresis 80%), reprogramada para RT, empeoramiento clínico. † . SV: 1a

Discusión

La variable recidiva tumoral se relacionó en nuestra serie con el aumento de la vascularización, en 4 pacientes que tuvieron recidiva tumoral se detectó en todos aumento focal de vascularización al Doppler, la recidiva se detectó con el Doppler antes que con otro método de imagen en 1 paciente mientras recibía RT (T2) figura 4.34, también ocurrió al año y 6m post RT (T3), y a los 2 años post RT. (Caso 18 y 3 respectivamente)

Aunque nuestra muestra es muy pequeña nuestros hallazgos son concordantes con los reportes de otros autores en relación con los cambios en el flujo sanguíneo tumoral visto tras la RT (Fukumura, et al D., Gohongi, T., Kadambi, A., Izumi, Y., Ang, J., Yun, C. O., Buerk, D. G., Huang, P. L., and Jain, R. K. (2001) Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **98**, 2604-2609 **Modulation of the tumor vasculature functionality by ionizing radiation accounts for tumor radiosensitization and promotes gene delivery** Pierre Sonveaux, *The FASEB Journal* express article 10.1096/fj.02-0487fje. Published online October 18, 2002, tales cambios son inducidos por los efectos directos de las radiaciones ionizantes en la reactividad de los vasos tumorales maduros que tienen capacidad vasorespondedora, aunque debe ser cuidadosamente tenido en cuenta que los efectos provasculares de la RT pueden variar con los esquemas de fraccionamiento, el grado de vascularización tumoral y los valores basales de presión de O₂.

La destrucción de las estructuras vasculares en el tumor puede reducir la perfusión tumoral y reducir la oxigenación tumoral que es necesaria para una eficiente RT, las bajas dosis de los esquemas de RT fraccionada actúan sobre la capa de células endoteliales de los vasos tumorales, existiendo una evidente correlación entre el incremento en la oxigenación tumoral y la radiosensibilidad a la RT sugiriendo que la frecuencia de exposición a dosis bajas de RT podría ser ajustada con el objetivo de tener una mejor ventana de reoxigenación y/o incremento de la perfusión.

El objetivo en última instancia de la RT es inducir cambios irreversibles en el rápido crecimiento de las células cancerosas que son genéticamente inestables con mínimos efectos citotóxicos en los tejidos normales del huésped. Por lo cual desde que la angiogénesis fuera identificada como un proceso clave en el desarrollo tumoral el blanco principal de las terapias

esta dirigido contra la capa de células endoteliales de los vasos tumorales, el estatus de la vasculatura tumoral es particular porque está localizada dentro del tumor pero se nutre ampliamente de las células del huésped, la especificidad de la RT para actuar sobre la vascularización tumoral vs. la vasculatura del huésped viene dada por la proporción de vasos tumorales maduros e inmaduros, la disposición global de estos vasos dentro del lecho tumoral, causando efecto opuesto si están en paralelo con los vasos del huésped y efecto similar si están en serie, de modo que la entrega local de la radiación ionizante puede selectivamente modular la resistencia al flujo vascular tumoral (saveaoaux, 33, 38de saveameaux

Radionecrosis (RN). Leucoencefalopatía post radioterapia(LE)

En nuestra serie tuvieron signos de radionecrosis de algún tipo el 61% de los casos (13 pacientes) de ellos el 84,6% (11pacientes) habían recibido dosis mayores de 3500 frente al 40% que habían recibido dosis menores de 3500 (2 pacientes). En el 81,8%, de estos pacientes (9 pacientes), hubo una caída del IR de arterias cerebrales a menos de 0.50 en la ecografía Doppler antes de que se diagnosticara RN por otros estudios de imágenes, en la mayoría la RN ocurrió entre los momentos T5 y T7 ,(entre los 2 y 4 años tras la RT).

5 pacientes no desarrollaron ningún signo de radionecrosis, aunque en 4 de ellos el IR de arterias cerebrales había caído por debajo de 0.50, el otro paciente tuvo IR mayor de 0.50 y no desarrolló RN. (ver figura 112) En todos los casos excepto en 2 la caída del IR por ecografía Doppler precedió a la aparición de la imagen sugestiva de RN (comenzó a detectarse caída del IR entre T2 y T3) y se mantuvo en estudios posteriores mientras que la imagen sugestiva de radionecrosis por ecografía o por otros métodos apareció mas tardíamente, solo en dos casos la caída del IR fue detectada con Eco Doppler pero no precedió a la imagen parenquimatosa de RN. Para definir caída del IR se tomo IR en la ACM izquierda, se definió caída del IR a la disminución de este parámetro en la ACM izquierda por debajo de 0.55 y se definió tiempo de caída al momento a partir del cual el valor del IR

en ACM no se modificó y se mantuvo en mediciones posteriores con ecografía Doppler sin ascender a valores de normalidad.

Evaluación de respuesta terapéutica tumoral Ecografía Doppler y ultrasonografía molecular microvascular (USMI)

No fue objetivo de nuestro estudio evaluar respuesta terapéutica de la vascularización tumoral con neuroultrasonografía Doppler, porque en la mayoría de los pacientes el tumor fue removido quirúrgicamente excepto en 6 pacientes, además de que la frecuencia de la exploración ecográfica no se planificó con este propósito, a pesar de esto obtuvimos información hemodinámica de los vasos tumorales en los casos en que evaluamos el tumor antes de ser operados y en los casos que no fueron operados.

No obstante haber obtenido información directa de las velocidades e IR de los vasos en el lecho tumoral y de las grandes arterias cerebrales de las zonas peritumorales estimamos que los valores hemodinámicos que obtuvimos en relación con las modificaciones de las velocidades e IR pueden ser considerados signos indirectos puesto que en la microvascularización tumoral, vasos de menos de 1 mm, no son objetivados con la técnica ecográfica que utilizamos que es además la actualmente disponible con fines asistenciales, por otra parte se conoce la poca capacidad vasorespondedora de los vasos inmaduros de neoformación intratumorales (sonveaux et al. modulation of tumor vasculature) y en base a esto nos limitamos a determinar la presencia de vascularización tumoral y medir los parámetros hemodinámicos cuando eran detectados vasos intratumorales (figura 4.35 caso 2, caso 3, caso 18) pero no a su seguimiento secuencial a corto plazo, además porque este hallazgo en la ecografía definió otros estudios y 2 de los pacientes fueron reintervenidos.

Con respecto al tamaño tumoral como signo de respuesta terapéutica se ha comentado en los trabajos experimentales con ultrasonidos de alta resolución en animales que evalúan la acción de agentes inhibidores de la vascularización tumoral que es fácil percibir la respuesta terapéutica porque es predecible el crecimiento del tumor en estudio y se dispone de casos controles (citar), sin embargo el crecimiento de muchos tumores en humanos

Discusión

es muy variable y la ausencia de piezas-control hace que las determinaciones de las respuestas terapéuticas sean problemáticas en ensayos clínicos in vivo, en humanos, esto hace que las estimaciones que se logran con los ultrasonidos de alta resolución en las variaciones en la microcirculación tumoral como disminución progresiva de la vascularización en power Doppler proporcionen evidencias más certeras de la respuestas terapéuticas que por otra parte son confusas en las valoraciones clínicas y en los métodos de imágenes que habitualmente utilizamos ya que el tumor no regresa durante la terapia, en vez de eso exhibe un lento incremento de tamaño y las estimaciones de disminución del volumen tumoral no se hacen evidentes hasta pasados 28 días del tratamiento. En particular el power Doppler codificado a color integra el power de la señal Doppler más que la frecuencia y parece ser un método más sensible y específico de medir el característico flujo de baja velocidad tumoral que el ultrasonido Doppler color tradicional (citar).

Para la evaluación de la vascularización tumoral se citan mas frecuentemente en las referencias consultadas otras pruebas de imágenes funcionales como la PET para identificar y cuantificar la hipoxia vascular en tumores sólidos (), la IRM dinámica con múltiples gradientes de eco con contraste evaluando el estatus de oxigenación local de los vasos tumorales durante el seguimiento de la efectividad del tratamiento (345 Nuyts S BbD13) aunque también ha sido utilizado por muchos autores la evaluación hemodinámica cerebral de grandes vasos cerebrales por ecografía Doppler en pacientes con tumores del SNC (Clavo Varas) en diferentes contextos.

Las recientes tecnologías de imagenología como la USMI tiene la capacidad de resaltar, de manera no invasiva, los procesos biológicos a niveles celulares y moleculares con el inconveniente de que esto se logra con el uso de agentes de contraste focalizados. Su uso se ha reportado recientemente en el cáncer pancreático humano en un modelo pre-clínico, donde los investigadores utilizaron imagenología de perfusión dinámica realizada por contraste (DCE-PI) e imagenología molecular ultrasónica (USMI) para rastrear el flujo sanguíneo en la microcirculación tumoral y calcular la respuesta a la terapia para el cáncer

pancreático reportando que con esta técnica encontraron signos moleculares de respuesta tumoral a la terapia después de dos días. citarUSMI. Los agentes de contraste para la USMI están actualmente en ensayos clínicos en la imagenología del cáncer y hasta donde sabemos no se ha utilizado esta tecnología para tumores cerebrales ni encontramos referencias en la bibliografía de su uso en el SNC.

Vasculitis

Las principales complicaciones de los tratamientos quirúrgicos son funcionales ya sea disfunción de nervios craneales o deterioro según la función del área intervenida la principal complicación de la RT incluye daños de los tejidos normales cerebrales o de la medula espinal o neuritis óptica.

Alteraciones óseas o mucosas pueden ocurrir tardíamente dentro de los órganos del portal de irradiación.

La vasculitis periférica es debida a cambios inflamatorios en la pared arterial que estrechan u ocluyen la pared arterial, produciendo isquemia tisular. Se asocia a síntomas sistémicos como fiebre, mialgias, artralgias, y pérdida de peso. Si la arteritis se limita al sistema nervioso central, frecuentemente no hay anormalidades en los exámenes de laboratorio, ni tampoco síntomas sistémicos. La vasculitis de los vasos intracraneales promueve la oclusión o ruptura de estos. Las anfetaminas administradas intravenosamente, pueden desencadenar arteritis. Múltiples áreas de estrechamiento u oclusión sugieren arteritis.

La angioresonancia permite visualizar la afectación de grandes vasos. Los pequeños vasos pueden ser visualizados con la angiografía convencional.

La radioterapia de los tumores cerebrales puede predisponer a vasculitis. que reducen el suplemento arterial tisular y disminuyen la capacidad de micro y macro reparación de los tejidos post RT, dentro del portal de irradiación, disminuye la respuesta al tratamiento y favorece la radionecrosis .

Se pueden afectar tejidos oseos de la columna en el portal de irradiación en la base del cráneo y craneoespinal. La TAC muestra grados variables de pérdida de trabéculas del hueso esponjoso ruptura de la cortical en bordes óseos, fragmentación, pueden verse fracturas, osteomielitis y fistulas, inflamaciones benignas de los tejidos blandos pueden simular un tumor recurrente,

Figura 4.36 Alteraciones en tejidos blandos y oseos dentro del portal de irradiación caso 7 SRF, arqueamiento de CV, hiperecogenicidad en cuerpos vertebrales, imágenes antes-después.

Isquemia cerebral focal discusión

El aumento local de las velocidades sistólicas , disminución de las diastólicas y el IR disminuído que encontramos como patrón frecuente, al final de esta investigación en los pacientes de nuestra serie puede deberse a isquemia cerebral focal, y apoya la teoría de la vasodilatación máxima que como han referido otros autores se asocia a hemodilución en un intento de los mecanismos de regulación de aumentar el FSC .

El efecto de la reducción de la viscosidad sobre el FSC resulta más obvia en los casos de isquemia cerebral focal, el consiguiente aumento del FSC, puede tener su origen no sólo en la reducción de la viscosidad, sino también en una respuesta a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Cuando ya es máxima la vasodilatación alcanzada en respuesta a la alteración del aporte de oxígeno, la reducción de la viscosidad conseguida por hemodilución provoca la aparición de aumentos del FSC en el territorio isquémico (69, 150,199 T B,Bb D15,16,17)

Malformaciones cerebrovasculares ocultas

• **Este fue un hallazgo relevante en nuestro estudio. . En seis casos** se identificaron alteraciones vasculares extracraneales que no se diagnosticaron con otros métodos de diagnóstico y alteraciones vasculares intracerebrales asintomáticas en 5 casos como:

- telangectasias :(figura 4.37)
- vasculopatía mineralizante: en 6 pacientes figuras idialym, elysannys, eberto, Samuel rdguez marliet
- Calcificaciones figura elisannys

Discusión

- ecogenicidad focal parenquimatosas.---- (eberto). elisannnys
- dilataciones vasculares cavernomatosas elisannis, eberto
- Infartos lacunares silentes todas en el portal de irradiación Samuel,

Cristian

En las dilataciones vasculares tipo cavernomas o telangectasias las VPSy diastólicas eran Bajas índices de resistencia normal, fig. Vasc min

Se reporta típicamente en niños, esporádicamente. Ha aumentado su incidencia por el aumento de la supervivencia de niños tratados con RT por diversas causas.

La TAC y la RM no pueden distinguir los distintos tipos de malformaciones vasculares ocultas que no aparecen en la angiografía, este término se refiere a telangectasias malformaciones cavernomatosas y pequeñas malformaciones arteriovenosas trombosadas, a veces producen una pequeña calcificación y aún así no se identifican en la TAC (fig.VascMin) En la RM se puede sospechar que hay una malformación oculta cuando se identifica una señal focal heterogénea con un halo hipointenso, las malformaciones venosas pueden ser la vía de drenaje de una malformación oculta pero no se encuentra el vaso de alimentación. Una malformación oculta, no tiene edema ni efecto de masa a no ser que se haya roto recientemente.

Autores como Strenger et al. Y Megdiche et al. reportan respectivamente 8 niños que desarrollaron cavernomas entre 2.9 y 18 años tras la RT en una serie de 171 pacientes tratados con RT por distintas causas (3 eran pacientes con meduloblastomas, un ependimoma, un craneofaringeoma y 3 con leucemia linfoblástica) y en una niña 3 años post RT de 24 a 60 Gy por T cerebral (1 y 7de cavernomas).

La ecografía Doppler desde el mapa a color permite identificar telangectasias, malformaciones cavernosas estas últimas son vasos de paredes finas (ni arteriales ni venosos que pueden ser asintomáticos y se presentan con crisis o pequeñas hemorragias parenquimatosas generalmente, la TAC y hasta la angiografía son habitualmente normales, en la RM puede verse una lesión reticulada a veces con captación y con un

Discusión

halo oscuro de hemosiderina en T2 potenciadas, las malformaciones venosas son por lo general lesiones únicas de pequeño tamaño que se encuentran incidentalmente en la RM, no se detectan en los estudios de TC o RM sin contraste, su imagen habitual es un complejo estrellado que realza al inyectarse contraste y que se extiende a la superficie cortical o ventricular el tratamiento es controversial porque puede tratarse de la única vía de drenaje de una parte del cerebro, el Doppler es superior porque identifica bien que se trata de una estructura venosa. Se reporta por otros autores la ocurrencia de hemangiomas cavernosos años después de irradiación cerebral de niños que recibieron RT antes de los 10 años de edad (de la 1 a la 6 de cavernomas). Novelli et al. sugieren en la evolución y progresión de estas malformaciones vasculares intracraneales adquiridas, posible asociación entre RT externa craneoespinal con mas largos periodos de supervivencia y las respuestas del sistema vascular cerebral al daño tardío

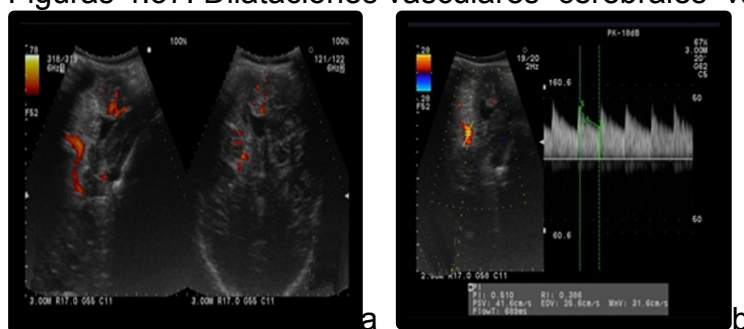
Los pacientes no muestran síntomas y pueden debutar con una hemorragia parenquimatosa como complicación severa de esta alteración oculta, con lo cual este hallazgo incidental en los pacientes de nuestra serie al realizar neurosonografía Doppler secuencial, cobra especial significación porque favorece el conocimiento de estas alteraciones vasculares y la prevención de posibles factores causales de ictus hemorrágico, pueden ser removidas con técnicas de microcirugía antes que den síntomas fatales (Baumgarten) y refuerza nuestra recomendación para la inclusión de la Ecografía Doppler Cerebral como parte de los estudios de imágenes en las rutinas de seguimiento a largo plazo de pacientes que fueron tratados con RT durante la niñez (ver figura Algoritmo, Anexo VI).

En nuestros casos apareció entre 2 y 3 años post RT pacientes que recibieron irradiación cráneo espinal con dosis entre.... Irradiación craneoespinal de.... Coincidiendo con otros autores (Baumangarten) en todos apareció en el tejido cerebral incluido en el portal de irradiación en territorio posterior y de la ACM todos eran asintomáticos. Otros autores como Baumgarten et al. refieren que lesiones que aparecen tardíamente en los tejidos cerebrales dentro del portal de de irradiación sugestivas de

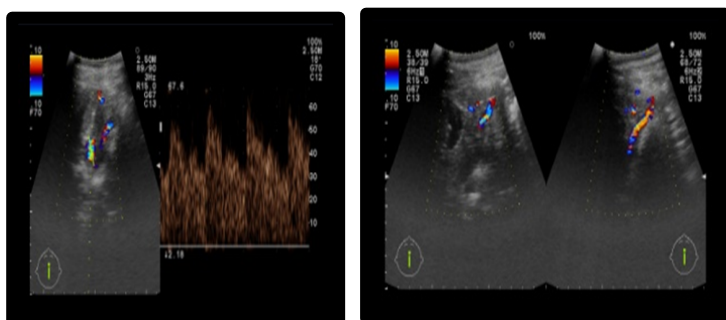
Discusión

dilataciones cavernomatosas no esta claro si son verdaderos cavernomas o una variante patológica, en su estudio 3 pacientes desarrollaron CAs entre 7 y 19 años post RT a dosis de 45-55 Gy sin QT como parte del tratamiento para T cerebrales (meduloblastoma, ependimoma y, astrocitoma) en la niñez, las lesiones fueron aumentando lentamente se hicieron sintomáticas entre 1-5 años de haber sido detectadas, fueron resecadas 1-2 años después del comienzo de los síntomas por anatomía patológica las lesiones mostraron.

Figuras 4.37: Dilataciones vasculares cerebrales varios casos a, b,c,d

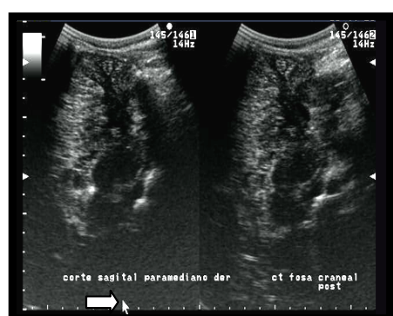


a caso 8 (telangetasias) Ecografía 4 años post RT. Espectro de flujo alterado: ensanchado, diástoles altas , IR bajo .I



c

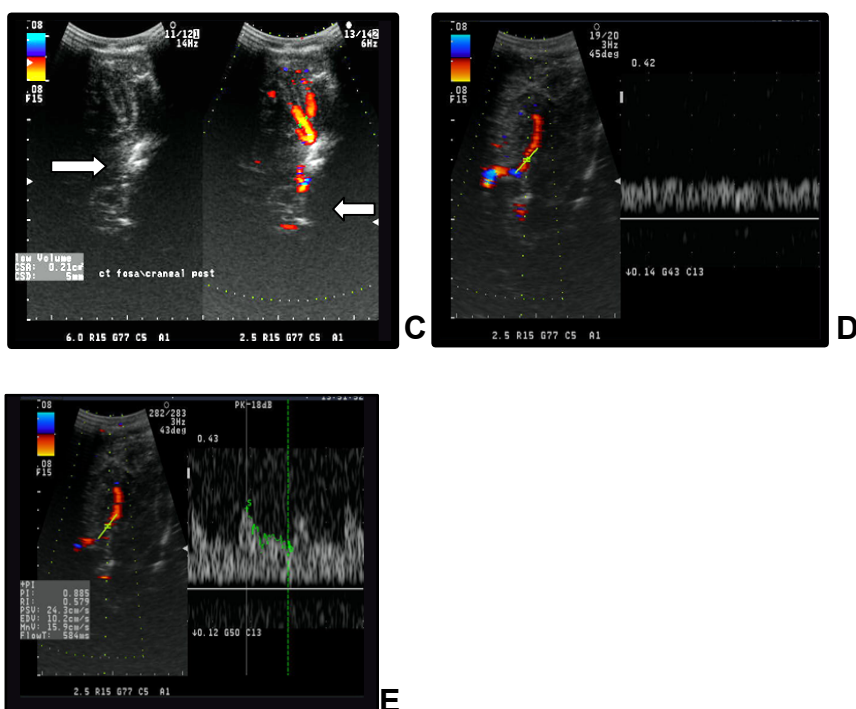
d



A



B



Caso 11 Paciente femenina 13 años. **CC inicial:** Cefalea migrañosa agudizada con cambios posturales 2 meses previos al diagnóstico. T mayor de 5 cm localizado en vermis cerebeloso tomando ambos hemisferios a predominio derecho **Diagnóstico histológico:** Astrocitoma Anaplásico del Cerebelo GII. Baja malignidad. Tratamiento: **Cirugía:** resección total **RT:** Craneoespinal DTT: 57 Gy / Dfracc: 180 / sesiones: 32 / 6 campos ejes variados de isocentro. **QT:** temozolamida. **CC actual:** Granuloma de la herida quirúrgica, cefalea esporádica. **SV:** 6a. Viva al término.

Figura 4.38. Vasculopatía mineralizante y dilataciones vasculares focales en portal de irradiación craneoespinal 3años post RT

A, C, D, E: Ecografía Doppler Cerebral realizada a través de área de craniectomía amplia occipital 3 años post RT. En **A** imagen dual en modo B de fosa craneal posterior en cortes sagital paramediano derecho y transversal donde se observa parénquima cerebeloso con imágenes hiperecoicas lineales adyacentes al área de resección quirúrgica sugestivas de calcificaciones, a la izquierda en Eco Doppler color se comprueba localización perivascular de las imágenes ecogénicas observadas en modo B con dilataciones vasculares. En **D** y **E** las imágenes del Doppler color y espectral muestran estructura venosa y arterial de baja velocidad respectivamente. IR normal. En **B** imagen de TAC simple en donde se puede observar área de craniectomía amplia en fosa posterior con imágenes focales hiperdensas ligeramente a la derecha de la línea media en zona de resección quirúrgica en vermis cerebeloso de densidad alta No se pudo determinar la relación con estructuras vasculares de estas imágenes. En este caso TAC simple ofrece Información insuficiente con respecto a la ecografía. ID: Vasculopatía Radioinducida.

Discusión

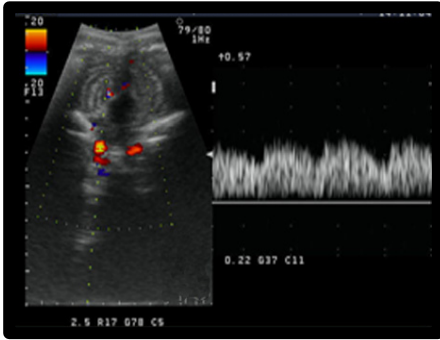
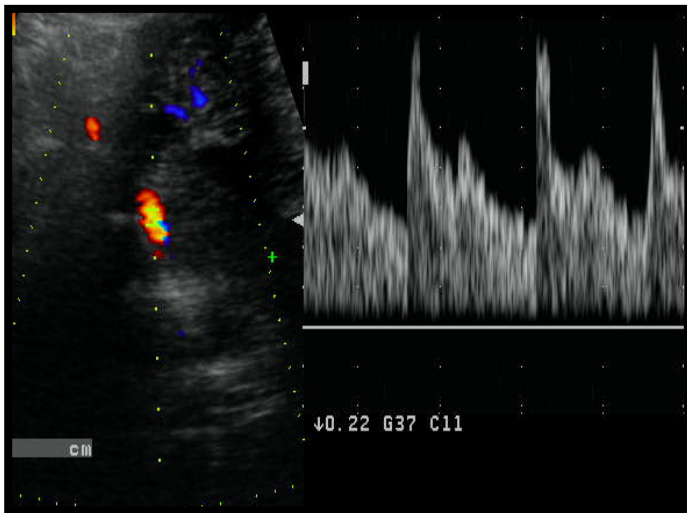
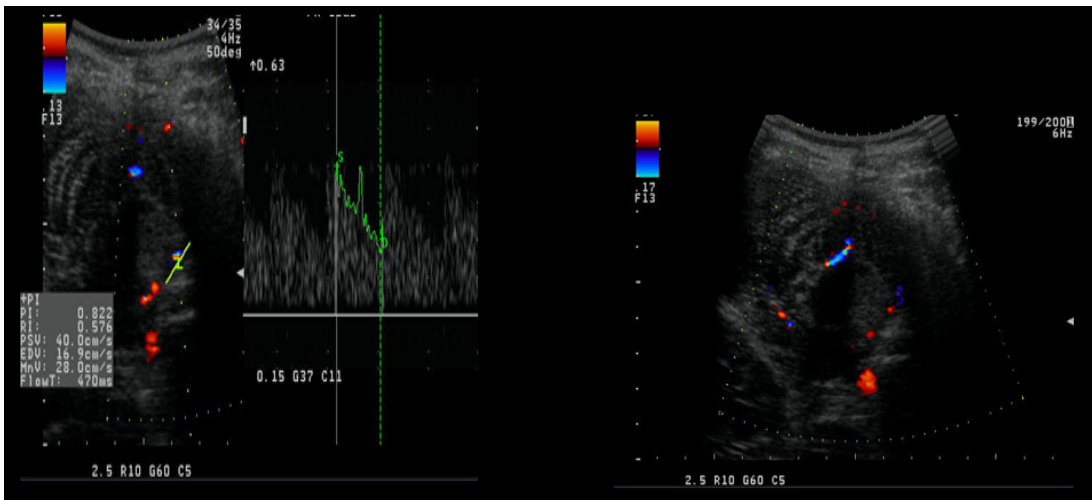


Figura 4.39. Masc dilatación vascular en vaso del portal de irradiación con flujo amortiguado, turbulento



Paciente masc estudio post RT / caso 8 Eberto padro estudio 21enero dl2009 sacar cuanto tiempo post RT espectro ensanchado flujo turbulento estructura vasc intracerebelosa territorio posterior espectro de flujo bifásico.

CAVIDAD PORENCEFALICA

En los pacientes que desarrollaron cavidades en el parénquima cerebral o cerebeloso encontramos un patrón de velocidades en arterias cerebrales del territorio vecino VPS elevadas o disminuidas pero un IR por debajo de 0.50 en todos los casos excepto uno, localizada en la mayoría de los casos dentro del portal de irradiación o del territorio operado.

12 casos (66,7 %) tuvieron cavidad porencefálica en 11 de ellos se encontró por ecografía Doppler IR por debajo de 0.50, en 6 de ellos se detectó la caída del IR antes de que se viera imagen de cavidad porencefálica, el descenso del IR se produjo entre T₁ y T₃ y la imagen de la cavidad se objetivo entre los tiempos T₄ y T₆, En 4 de los casos se detecto caída del IR en T₆ y se había encontrado cavidad porencefálica en T₅ (3 pacientes) y T₃. 6 pacientes en los que se detecto caída del IR en T₇ no desarrollaron cavidad porencefálica.

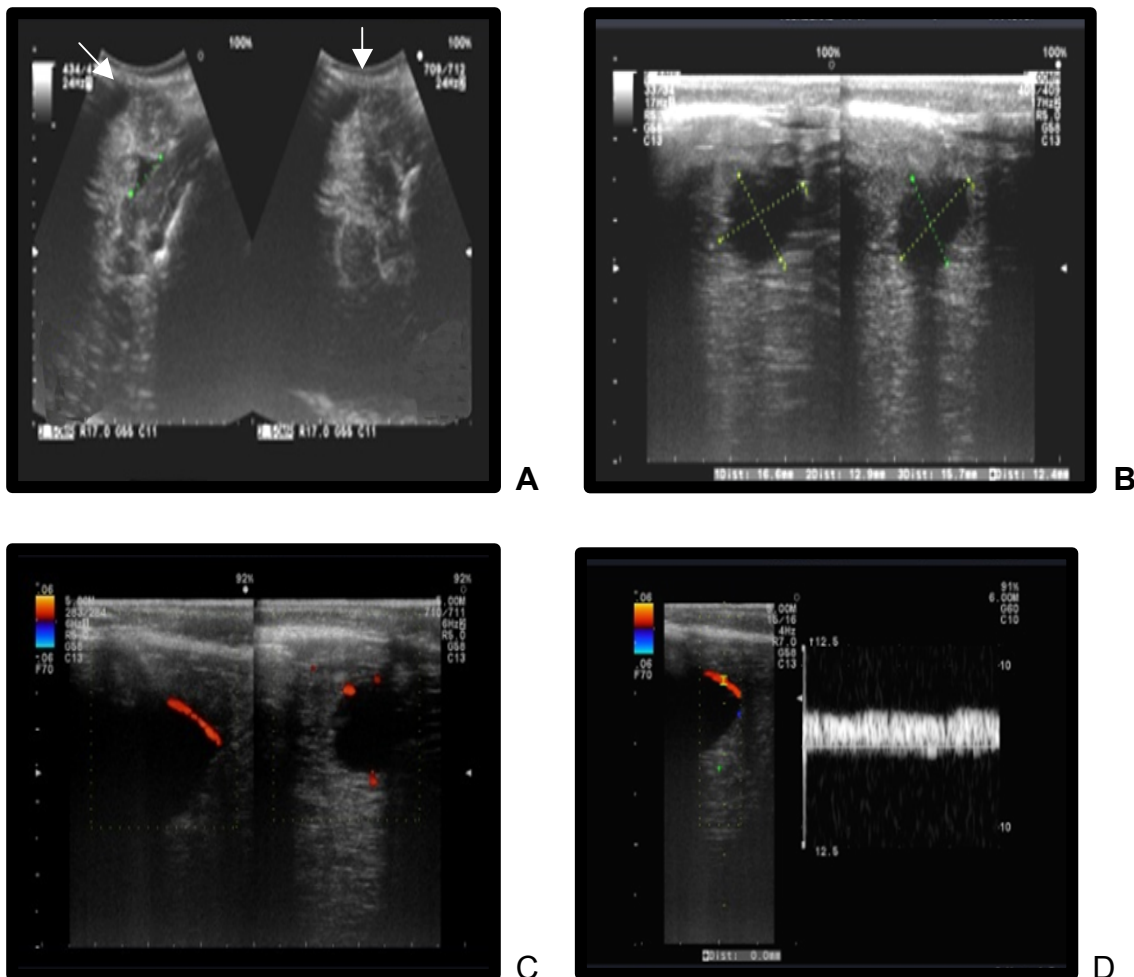


Fig. 4.40 Cavidades porencefálicas por Ecografía Doppler Cerebral

Discusión

Paciente masculino, 11 años de edad (EC de la enfermedad: 8 años) Diagnóstico: Astrocitoma de Hemisferio Cerebeloso Izquierdo G: I-II, tratamiento: Cirugía / RT: DTT: 5940 cGy- 33 sesiones CClínico: poca concentración, trastorno del aprendizaje, no déficit motor ni visual

Ecografía realizada 4 años post RT a través de área de craniectomía en región occipital A. imagen dual del cerebelo en planos sagital oblicuo corto obtenida con transductor convexo sectorial colocado en área de craniectomía occipital, a la izquierda corte sagital oblicuo, a la derecha CoS se observa imagen anecoica muy superficial en el parénquima cerebeloso, vista incompletamente en la esquina anterior izquierda de cada imagen. B imagen dual obtenida con transductor lineal, se observa en su totalidad la lesión focal anecoica en el parénquima cerebral sin pared identificable en relación con cavidad porencefálica en parénquima de hemisferio cerebeloso derecho que mide 17 por 13 mm. C y D: Ecografía Doppler Color y espectral donde pueden observarse estructuras vasculares en la periferia de la lesión que tienen flujo venoso (D). La TC y RM no permiten afirmar la presencia de vasos vecinos.

En este paciente la lesión apareció 2 años post RT en sustancia blanca de Hemisferio cerebeloso derecho.

Si bien no encontramos alteraciones significativas de las velocidades, el patrón que ocurrió en la mayoría de los casos fue VPS, VD e IR disminuidos (menor de 0.50) en otros VPS aumentaron e IR disminuyó. En todos los pacientes excepto uno se evidenció previamente caída mantenida del IR en territorio vascular vecino y aumento previo de la ecogenicidad en el área donde posteriormente apareció la cavidad, ha sido señalado por otros autores que existe una fuerte asociación entre el aumento de la ecogenicidad parenquimatosa y el desarrollo de déficits motores e intelectuales siendo reportado que las secuelas neurológicas se producen en el 90% de los pacientes con alteración de la ecogenicidad parenquimatosa (Siegel) y que por el contrario de los pacientes en los que se sospecha un evento isquémico con parénquima cerebral normal por ecografía, solo un 10 % desarrollan déficit neurológicos (195 de Marilyn siegel y nuevas de esclerosis)

Otros autores han reportado que el hallazgo de un índice de resistencia bajo (menor de 60) sin anormalidades en la escala de grises puede ser utilizado para predecir lesiones hipóxico isquémicas significativas, señalando que alrededor del 80 % de los niños con IR bajos desarrollan déficits neurológicos severos.

Los quistes o cavidades porencefálicas son el resultado de necrosis y cavitación cerebral, secundarios a hemorragias, isquemia o infección parenquimatosa (citar libro IRM), siendo mas frecuente desde el punto de vista histopatológico la isquemia o Infarto cerebral pálido generado en la zona distal a una oclusión arterial persistente. En las zonas con flujo sanguíneo, como por

Discusión

ejemplo el borde del infarto, se observa presencia leucocitaria. Posteriormente los macrófagos ocupan la zona y los productos necróticos se eliminan durante meses. Esto concuerda más con el hallazgo de velocidades altas e IR bajos en los territorios vasculares vecinos a la cavidad porencefálica en los casos de nuestra serie.

También pueden deberse a Infarto cerebral hemorrágico que desde el punto de vista histológico presenta una importante concentración de eritrocitos dentro de la zona infartada, las placas petequiales predominan en la sustancia gris, dada su mayor vascularización relativa. Frecuentemente está asociado a infarto de mecanismo embólico (Diéz-Tejedor, 2001, Navarrete K y Onetti C infarto cerebral y precond isquémico).

En los niños mayores las lesiones anóxico isquémicas tienen un patrón de lesión y distribución diferente (por causas ya explicadas en marco teórico de esta obra, las cavidades se consideran cambios tardíos en relación con dilataciones del espacio subaracnoideo secundarios a encefalomalacia subyacente o atrofia. En ecografía los hallazgos precoces incluyen aumento de la ecogenicidad que puede ser focal sobretodo en lóbulos occipitales o generalizados con un respeto relativo de la corteza perirrolándica con bordes mal definidos de los ganglios basales, aumento focal de ecogenicidad del núcleo lenticular, y de corteza cerebral con imágenes hiperecogénicas lineales subcorticales, en fase crónica se desarrolla atrofia, gliosis, que se manifiesta en las imágenes por aumento de los surcos y dilatación ventricular secundario a la atrofia cortical (figura 4.41). El edema focal precoz y la borrosidad de los ganglios basales pueden ser relativamente reversibles. En IRM tienen señal de LCR y en TAC densidad de LCR entre 0 y 20UH, no producen efecto de masa, los surcos adyacentes están aumentados de tamaño las venas cerebrales en el espacio subaracnoideo rodean la cavidad el caso de encefalomalacia subyacente (Grossman, Siegel).

Figura 4.41 Ecogenicidad Focal primero y después aparición de cav porencefálica 3 de tac y 3 de IRM

RADIONECROSIS

DISCUSIÓN RADIONECROSIS VS RECIDIVA TUMORAL

La desmielinización se localiza en la sustancia blanca, puede involucrar ganglios basales, tiene muy poco o ningún efecto de masa usualmente no se calcifica, puede o no realizarse. Leucoencefalopatía: reacciones profunda de desmielinización o zonas de necrosis que aparecen de 4 a 12 meses después de la radioterapia asociada al metotrexato, sobre todo en niños que padecen leucemia linfoblástica aguda y adultos que tienen tumores primarios del SNC.

En recientes trabajos realizados en niños con tumores de fosa posterior (citar SUPRATENTORIAL se señala que todos los pacientes tenían por espectroscopia signos de leucoencefalopatía (bb de kellie et al que clasifica I leucoencefalopatía fosa posterior en grados I, II, III

La necrosis focal por radiación simula un tumor se diferencia porque en las imágenes metabólicas: los tumores de alto grado tienen incremento de la actividad metabólica mientras que en la radionecrosis la actividad metabólica es normal o disminuida, en los tumores de bajo grado las imágenes metabólicas son menos confiables. En la RM espectroscopia se observa que en los tumores esta incrementado el lactato y la colina, mientras que en la radionecrosis esta aumentado el lactato citar

En las imágenes de difusión pesadas el tumor es usualmente hipointenso mientras que la necrosis es usualmente hiperintensa (Rowley y Dillon in Neuroimag Clin, Edwards, ed, 1993; 3,379-404. Poner otros)

Mielopatía por radiación

La mielopatía por radiación se ha reportado cuando la médula espinal forma parte de la zona a irradiar. Es difícil calcular la incidencia de la mielopatía por radiación debido a su aparición, por lo general tardía, la forma de presentación crónica y progresiva y la localización cervical es el tipo que aparece en las publicaciones con más frecuencia. El lapso que transcurre entre la finalización de la radioterapia y la aparición de los síntomas es de aproximadamente un año (margen: 1 mes a 5 años). Entre los factores relevantes relacionados con la aparición de mielopatía por radiación se incluyen: un bajo fraccionamiento, la dosis total de radiación, la

sensibilidad personal, el volumen de tejido irradiado, la irrigación de la zona irradiada, la fuente de irradiación, la extensión del blindaje de la columna

En trabajos experimentales se ha demostrado que fisiopatológicamente la radioterapia sobre la médula espinal provoca mielopatía secundaria por daño celular directo (incluso de las neuronas), alteraciones vasculares, entre ellos, la proliferación de células endoteliales — trombosis y la hialinización de las fibras de colágeno

. En el caso de nuestra serie que ocurrió tuvo como incremento del riesgo de toxicidad el tratamiento interrumpido, alt vasculares al Doppler en los momentos iniciales de evaluación 3. 6 m post RT con ir muy bajos que indicaba mala perfusión, velocidades desde el primer tiempo de

Estudios de diagnóstico Básicamente, es un diagnóstico de exclusión. Las imágenes radiológicas (TC, melografía) son normales pero la RM puede revelar infarto de la médula espinal. Es fundamental conocer los antecedentes de la radiación previa. El diagnóstico diferencial se encuentra en Tetraplejía o paraplejía aguda.

Enfermedad cerebrovascular

Sobre carótidas y arterioesclerosis

Nuestro principal interés en la evaluación de las carótidas fue la evaluación directa de alteraciones morfológicas y hemodinámicas en estos vasos por quedar dentro del portal de irradiación, así buscamos alteraciones en la pared vascular que fueran visibles por esta técnica (grosor del complejo íntima – media), evaluación de la morfología en busca de acodaduras, estenosis, dilataciones , asimetrías entre un lado y otro, detección de flujos invertidos y turbulentos y en busca de parámetros hemodinámicos que sugirieran enfermedad cerebro vascular y carotídea que ya han sido descritos en material y métodos. Encontramos una sensibilidad mayor del Doppler que cualquier otra técnica para detectar signos de enfermedad cerebrovascular ,

Discusión

que tuvo un frecuencia en nuestros casos alta , relacionada con la radioterapia. Encontramos cambios de en el grosor del complejo íntima media en el. Esto coincide con lo reportado en otros estudios que en adultos irradiados por tumores de laringe. citar La medición de los parámetros hemodinámicos en la arteria carótida ofrece una medida del flujo sanguíneo cerebral si se asume que casi la totalidad del flujo en la carótida común perfunde al cerebro , la valoración de esto por el calculo del volumen del flujo sanguíneo en las carótidas ofrece diferencias de acuerdo a la técnica Doppler empleada como ya discutimos en el acápite correspondiente(comparación de nuestra técnica con otras ecografías doppler ecografía en relación con() por eso no es siempre un parámetro deseable (**MPhil, 9** Eicke BM, Tegeler CH. Ultrasonic quantification of blood flow volume. In Tegeler CH, Babikian VL, Gomez CR, eds. *Neurosonology*. New York, NY: Mosby–Year Book; 1996:101–110., sin embargo la valoración de las velocidades, índices de resistencia y pulsatilidad sí nos ofrece representaciones objetivas que permiten inferir alteraciones del flujo cerebral en función de la clínica, evaluación de la capacidad de reserva sin tomar esta medida directamente cuidando minuciosamente los ya también mencionados parámetros técnicos que pueden inducir a errores.

La arteriosclerosis que se produce en pacientes irradiados tiene alteraciones anatomopatológicas distintas a las que ocurre en la enfermedad vascular por envejecimiento (citar). En las descripciones de los patrones morfológicos relativamente recientes de Fajardo [9] Fajardo LF, Berthrong M. Vascular lesions following radiation. *Pathol Annual* 1988; 23:297_ 330.

1] Fajardo LF, Berthrong M, Anderson RE. *Radiation Pathology*. New York: Oxford University Press; 2001

Se describe la diferencia entre la arteriosclerosis espontánea donde anatomopatológicamente placas de células espumosas pueden ser vistas en las arterias de gran tamaño pero raramente en vasos de mediano y pequeño tamaño cuando aparece en estos vasos aunque es un hallazgo inespecífico son altamente sugestivas de daño por irradiación(1,9 en fajardo 103) por lo que cabría inferir al ver en el doppler en estos pacientes de nuestra serie,

Discusión

alteraciones en vasos del cuello y oftálmicas que pueden tener ya afectados arterias de mediano y pequeño calibre, supuestamente las alteraciones por radioterapia comienzan por vasos de pequeño calibre así que este hallazgo de nuestro estudio es importante puesto que ya estamos viendo alteraciones en vasos de gran calibre, este hallazgo puede ser precoz o por el contrario ya existen alteraciones en vasos de pequeño y mediano calibre cuando llegamos a ver alteraciones en vasos carotídeos por ejemplo, que podrían ser confirmados o altamente sospechados si encontramos trastornos de la perfusión quizás al realizar SPECT.

Accidente cerebrovascular

En niños irradiados se ha visto en un alto porcentaje que las radiaciones inducen daños estructurales en las arterias como degeneración endotelial, fibrosis de la íntima y proliferación fibroblástica de la media que resulta en una acumulación de componentes hemorrágicos, tejido fibroso y depósitos cálcicos en la pared del vaso. (KREBS)

Esta vasculopatía por radiación puede provocar accidentes cerebrovasculares meses o años después del tratamiento, el asiento más frecuente de las lesiones ateroscleróticas son las bifurcaciones de los vasos principales, en orden decreciente: bifurcación carotídea, unión vertebrobasilar, ACM, ACP, ACA y el origen de los troncos supraórticos en el cayado, las complicaciones de la enfermedad arterioesclerótica son estenosis, formación de trombos, embolismos y cambios aneurismáticos, (krebs) la enfermedad vasculocerebral particularmente el ictus suele ser consecuencia de la aterosclerosis, el perfil de propensión al ictus es un índice predictivo que considera varios factores de riesgo y que indica la susceptibilidad de una persona de sufrirlo. Tras la irradiación cerebral o craneoespinal se puede producir una oclusión vascular del segmento extracraneal de la arteria carótida interna carótida o cuando se utiliza un portal centrado en la base del cráneo pueden producirse lesiones cerebrovasculares en la arteria carótida interna y sus ramas principales La

Discusión

RT puede asociarse también a telangectasias y MAV (Grossman R, Youssef D. Neurorradiología, Marbán, SL, Madrid 2007, 166-171.

La exploración clínica resultar incorrecta en más del 10 % de los casos, y más aun en estos pacientes en que se solapan síntomas que pueden ser atribuibles a su propia enfermedad de base y los tratamientos. Los métodos de diagnóstico por imágenes han facilitado considerablemente el diagnóstico exacto y pueden definir el tratamiento más adecuado.

En estos pacientes ocurren con más frecuencia ataques isquémicos transitorios, que con frecuencia son producidos por pequeños émbolos o factores hemodinámicos locales que causan reducción temporal del aporte sanguíneo a determinada región cerebral, se limita a un territorio vascular y normalmente dura menos de 15 minutos produciéndose resolución completa en 24 horas o 48 horas si se afecta el territorio vertebrobasilar, la posibilidad de monitorización secuencial no invasiva que ofrece la ecografía Doppler y la relativa facilidad con que podemos detectar cambios temporales en los parámetros hemodinámicos permitiría utilizar tratamientos específicos ante estos síntomas en pacientes con la monitorización.

Los dos tipos básicos de ictus son el ictus isquémico y el hemorrágico, el isquémico tiene tres causas principales trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica con resultado de isquemia e hipoxia, la trombosis se refiere a la obstrucción del flujo sanguíneo arterial, si el material oclusivo que bloquea a una arteria cerebral procede de otro punto de la circulación se denomina embolismo, las fuentes de émbolos más frecuentes son el corazón y las placas ateromatosas o trombos que proceden de las arterias carótidas y vertebrales extracraneales (Krebs, 3), los síntomas de enfermedad cerebrovascular varían dependiendo de la severidad y el área afectada: pueden ser desde asintomáticos hasta inicio brusco de hemiparesia o monoparesia, descenso súbito del nivel de conciencia, cefalea intensa, dificultades en el lenguaje, ceguera monocular transitoria, visión doble, debilidad en las extremidades, pérdida de la sensibilidad en un hemicuerpo, ataxia aguda, vértigo, vómitos, especialmente en asociación con cefalea aguda.

En nuestros casos la mayoría tuvo estos síntomas juntos, coincidió con valores de velocidades en el Doppler muy bajos e índices de resistencia, que son signos de **vasoespasm**: se observaron durante la radioterapia y también ocurrieron entre 6 meses y un año.

Y entre 3 y cuatro años post Rt las velocidades en la aca y acp eran mayores.

Otros métodos de imagen no aportaron tantos detalles como la ecografía Doppler:

1. Porque se vieron cambios graduales.
2. Porque no se produjeron alteraciones estructurales y solo se pudo evaluar por los cambios en los parámetros de velocidad.

Figura idialyn

Paciente femenina. Tratamiento: Cirugía y Cobaltoterapia ,33 sesiones, campos: laterales contrapuestos. Interrupción de 1 semana. Reintervenida: 2 m antes por progresión tumoral. El día que acude a realizarse el estudio ecográfico refiere espontáneamente que está "oyendo mal" desde hace 1 semana y desde dos días antes siente calambres en mano izquierda y salivación por comisura labial del mismo lado. Eco Doppler cerebral realizado a través de ventana de la craneotomía en región parietal derecha, 8m post RT y 2m tras reintervención : se encontró al Doppler disminución de la velocidades en seg m2 de ACM derecha (lado operado)VPS 33.4 cm/s , VD 17.3cm/s, VM IP 0.7 (bajo), IR 0.48, zona de ecorrefringencia superficial en región operada , ventriculomegalia y cavidad porencefálica . En hemisferio contralateral (izquierdo) aumento de velocidad en ACM segmento m2 que tiene VS 114cm/ s, IR menor de 0.50 IP 0.6 Asimetría entre las velocidades de la ACM Estos hallazgos sugieren oclusión de la acm

El duplex de troncos supraórticos constituye una herramienta útil en el diagnóstico de oclusiones agudas de la ACI extracraneal, con excelentes niveles de sensibilidad (96%) y especificidad (97%) [38].La ausencia de señal color en el interior de la ACI, junto con la visualización de un trombo agudo hipo/anecoico, con componentes móviles en su interior, permiten el diagnóstico [38,41]. Asimismo, la ausencia o disminución de velocidades telediastólicas en la ACI puede ser indicativa de una oclusión más distal de dicha arteria [38]. Otro dato sugestivo de oclusión aguda de la ACI extracraneal es la disminución de la velocidad de flujo de la ACM ipsilateral, comparada con la ACM contralateral [21].El principal criterio diagnóstico por DxTC de una oclusión del segmento M1 de la ACM es la ausencia de señal color y la alteración del espectro Doppler en el segmento M1 de la ACM, persistiendo la señal correspondiente a la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral posterior ipsilaterales, o dela circulación anterior contralateral (Fig. 1) [21,25].El

diagnóstico de una oclusión del segmento M2 de la ACM mediante DxTC se basa en la existencia de una asimetría entre las velocidades medias interhemisféricas, con un índice de asimetría interhemisférica $> 21\%$ (Fig. 2) [21,25]

OBJETIVO 4 Comparando los resultados de eco Doppler cerebral, adquiridos mediante transductor en área de craniectomía, con los obtenidos en TAC, RM, SPECT, resultados morfológicos y clínicos en el diagnóstico y seguimiento de afecciones neurológicas detectadas.

La comparación directa entre las técnicas es difícil ya que emplean diferentes parámetros para determinar lesión.

4.1 En la evaluación de la perfusión cerebral Global o Focal

El principal inconveniente de muchas técnicas de medición de la perfusión cerebral es que la información obtenida es global y fundamentalmente de regiones supratentoriales, de modo que los cambios en el FSC regional que puedan dar lugar a isquemia local pueden pasar inadvertidos, además un inadecuado flujo al cerebelo y tronco encefálico no puede ser detectado por ejemplo esto ocurre en la medición de la saturación yugular de oxígeno, mencionar otras (citar). Otras técnicas por su parte las mediciones son de carácter local como la espectrofotometría cuyo sensor se coloca en región frontal detecta saturación de oxígeno en ambos hemisferios permitiendo la determinación de fenómenos locales pero insensible en el caso de lesiones focales distales.

ECO DOPPLER VS SPECT PERFUSIÓN CEREBRAL

La correlación de nuestros resultados fue mejor con SPECT para algunas afecciones como recidiva tumoral S: 90,91%, E: 85,75%, radionecrosis 91,67%, y signos de ECV 92,31%, E 80,0% que con IRM o TAC porque observamos alteraciones de los parámetros hemodinámicos al Doppler sin que existieran

alteraciones estructurales o no correlacionaban completamente las alteraciones hemodinámicas en ECDC con la interpretación de las alteraciones morfológicas que aparecían con IRM/TAC.

Aunque la valoración de imágenes de SPECT perfusión generalmente es cualitativa, se han descrito métodos de cuantificación relativa comparando la radiactividad encontrada en la zona estudiada, con otra área del cerebro presuntamente normal, con la actividad cerebral total o con la actividad del cerebelo, que sirven de referencia. La SPECT perfusión está indicada en todas aquellas enfermedades que cursan sin cambios estructurales por otras técnicas o en aquellas en que los cambios estructurales aparecen en fases muy evolucionadas, de modo que se puede obtener con el SPECT un diagnóstico precoz, evalúa la perfusión cerebral regional siendo la acumulación de este radiofármaco en las diferentes regiones cerebrales proporcional al flujo cerebral existente, lo que aporta importante información funcional que otras técnicas estructurales no obtienen. Tiene el inconveniente la difícil realización en pacientes en estado crítico y no aporta información directa sobre grandes arterias cerebrales o arterias del cuello que en el caso de los pacientes de nuestra serie es de interés particular obtener información sobre vasos del sector extracraneal implicados en el FSC cerebral que puedan ser causa de ECV

La ecografía Doppler con imagen de flujo color cerebral (DCFI) a través de craniectomías, tal como se uso en esta investigación sin interposición ósea a pesar de la edad del paciente, permite obtener información hemodinámica aun en ausencia de cambios estructurales parenquimatosos, se tiene información simultanea acerca del diámetro funcional, los rangos de velocidades, evaluar la morfología de la curva de velocidad de flujo en las principales arterias del polígono de Willis e información anatómica del parénquima cerebral. Los datos obtenidos con los parámetros de velocidades e índices (VPS; VM, VFD, IR, IP) ofrecen información del estado de perfusión sanguínea cerebral, local y global, aunque no se vean vasos de la microcirculación cerebral pero como hemos explicado no utilizamos calculo del volumen de FSC en relación con consideraciones ya señalas con respecto al

diámetro anatómico vascular donde pequeñas variaciones en la medición del diámetro incluso fisiológicas pueden conllevar a grandes errores en el cálculo del VFSC. (citar¹¹ de MPhill este método permite comparar áreas similares contar laterales y del propio hemisferios, es cualitativo y cuantitativo.

Limitación: es operador dependiente, no se puede medir grosor de la pared de vasos sanguíneos cerebrales, si no Existen áreas craniectomía o fontanelas permeables la visión del parénquima cerebral es limitada.

4.2 En enfermedad cerebrovascular (ECV) y accidente cerebrovascular (ACV)

Ante la sospecha de ACV los objetivos de las técnicas de imagen son establecer el diagnóstico definitivo de accidente cerebrovascular, determinar si el cuadro neurológico del paciente se debe a otra causa no isquémica como un tumor cerebral, una hemorragia intraparenquimatosa primaria o una hemorragia subaracnoidea e identificar un posible componente hemorrágico del infarto. En el caso de los pacientes en tratamiento por tumores cerebrales pueden enmascararse los síntomas de ACV, en nuestra investigación la ecografía Doppler cerebral en combinación con la exploración de vasos del cuello aportó información importante en relación con ECV con una sensibilidad de 92,31%. Los detalles de la comparación con otras técnicas se refieren a continuación.

Tomografía axial computarizada TAC y AngioTC

La **TAC** sin contraste que se sigue considerando el método mas eficaz para el estudio de los accidentes cerebrovasculares agudos y de los accidentes isquémicos transitorios (AIT), no tiene resultados muy concluyentes en el período más crítico, la fase hiperaguda (0-6horas) donde el tratamiento produce mayores resultados, un infarto cerebral puede no ser aparente durante varios días y pequeñas lesiones pueden pasar inadvertidas, después de 48 horas zona de hipodensidad y efecto de masa pueden verse en el 70 % de los pacientes (citar) Los estudios de **angio-TC**, utilizando contraste IV y adquisiciones helicoidales con alta resolución espacial, permiten, mediante un

postprocesado adecuado, visualizar el polígono de Willis y las arterias cerebrales principales de forma poco cruenta. Se pueden obtener imágenes de vasos en 3D con técnica MIP (proyección de intensidad máxima), con exclusión de hueso y tejidos blandos.

La TAC **perfusión cerebral** detecta el transporte vascular de nutrientes desde los capilares a las neuronas. Evalúa el transporte vascular -microvascular-, el flujo sanguíneo y el volumen sanguíneo cerebral. Las **imágenes de perfusión** informan de lo vascular o avascular que esta un territorio dado. Mediante estas últimas secuencias es más difícil la confusión de la isquemia con tumores o hemorragia, Tiene como inconvenientes que es necesaria la administración de contraste IV. Recientemente, se están introduciendo estudios de perfusión con TC helicoidal y contraste yodado. No son ampliamente usadas en nuestro medio y no fue utilizada en los casos de nuestra tesis

La **angio-TAC** es útil en vasculopatías, displasia fibromuscular, oclusión de ACM, Moya-Moya y arteritis de Takayasu. La **ventaja** en relación a la RM es la rapidez, la **desventaja** el uso de radiación y necesidad de contraste yodado.

Resonancia magnética

RM convencional es más sensible que la TAC para detectar los infartos precoces (82% frente a 58%) pero es igualmente deficitaria durante la fase hiperguda, es más fiable para demostrar lesiones del tronco cerebral, MAV y trombosis de los senos. Lo cual ha sido señalado en muchas investigaciones (

RM funcional con la aparición de RM potenciada en difusión y en perfusión ha mejorado la sensibilidad de esta técnica para accidentes cerebrovasculares isquémicos **BbD18** Las imágenes de **difusión**, basadas en la detección del movimiento molecular del agua de los tejidos, muestran una baja intensidad de señal en tejido normal (difunde rápido) y alta intensidad en la isquemia cerebral hiperaguda (difunde lento). Se observa pocos minutos después de una oclusión vascular y horas antes de que aparezcan en las secuencias spin-eco convencionales. A pesar de los prometedores resultados iniciales, ya sea de forma aislada o combinada con otras técnicas, todavía **no es un**

procedimiento diagnóstico establecido en el ámbito clínico en nuestro país ni en muchas referencias bibliográficas consultadas (citar osteba

Angio Resonancia ARM

La ARM es esencial en el estudio del ictus, y ha ido sustituyendo a la angiografía convencional. Se usan técnicas bidimensionales y tridimensionales (2D, 3D). Autores consideran que la técnica 2D es sensible al flujo sanguíneo lento y puede constituir el único método sin contraste capaz de detectar una señal filiforme del flujo distal a una estenosis grave citar de lo cual podemos discrepar tras los hallazgos de nuestra investigación (poner figura de Samuel Álvarez US/IRM. Actualmente es posible realizar angio-RM con contraste, que permite estudiar la morfología arterial (carótida extracraneal). La técnica de angio-RM, **contraste de fase**, es proporcional a la velocidad sanguínea y la fuerza de gradientes, determinando la dirección y la velocidad de flujo sanguíneo; que es útil para concretar el tipo de suministro vascular, el drenaje de una MAV, o el flujo de las arterias vertebrales (dirección craneal-caudal)

Limitaciones: Las vasculitis son de difícil diagnóstico por angio-RM ya que afectan a vasos periféricos de muy escaso calibre, y la angiografía digital es de elección. La ARM sirve especialmente para la detección de estenosis de grandes vasos pero la circulación colateral se visualiza pobremente, la resolución de la resonancia solo permite la evaluación de vasos con un diámetro mayor de 1 mm. Hay pequeñas malformaciones arteriovenosas o cavernomas que no pueden ser evidenciados con TAC o RMN incluso con angiografía debido al edema cerebral

Fig. Samuel Álvarez de espectroscopia

Resonancia magnética espectroscópica RME

Esta permite la investigación de alteraciones bioquímicas dentro de la patología cerebral proporciona suficiente información acerca del estado metabólico y la potencial viabilidad dentro de los tejidos isquémicos, limitaciones para la técnica son la pobre resolución espacial, necesidad de largos tiempos de adquisición

En el entorno del infarto cerebral detecta cuatro metabolitos:

- N-acetal aspártico (NAA): marcador de integridad neuronal. Reducido.
- Creatina, fosfocreatina: intermediarios del metabolismo energético celular.
- Componentes de colina: marcadores de membrana.

Angiografía cerebral convencional

Aunque sigue considerándose la técnica de referencia para el diagnóstico de patología del sistema arterial cerebral. No debe emplearse como técnica diagnóstica en pacientes con ictus isquémicos agudos, debido al riesgo de complicaciones y a la demora que supone su realización **BbD19**

Las técnicas angiográficas no invasivas (angio-TC y angio-RM) están reemplazando angiografía vascular, ya que se consiguen de forma incruenta imágenes de alta calidad [1,9]. Se utiliza con fines terapéuticos. El intervencionismo neurovascular ha reemplazado determinadas técnicas quirúrgicas y es fundamental en el tratamiento fibrinolítico intraarterial localizado, embolización MAV, aneurismas, etc. El tratamiento con fibrinolíticos es de dudosa eficacia si no se diagnostica pronto el ACV, pues la oportunidad de 'ventana' terapéutica en los niños comprende un intervalo de tres horas. El cateterismo permite explorar al mismo tiempo los troncos supraórticos y selectivamente, las arterias carótidas o vertebrales cervicales e intracraneales.

BbD20

Ecografía y eco Doppler convencional vs TAC RM SPECT cerebral en ECV en nuestra serie.

En nuestra serie encontramos adecuados niveles de sensibilidad y especificidad en la ecografía Doppler frente a la TAC y la resonancia similares a lo reportados en otras series. (Ver en resultados tabla Sensibilidad y

especificidad TAC, RM, SPECT). En las referencias de García Pastor sobre este tema se comentan series con DTC que refieren detectar oclusiones de la ACM con una sensibilidad ($\approx 80\%$) y especificidad ($> 94\%$) [16 y 17 citadas en García-Pastor A. Conocimiento del estado vascular para la toma de decisiones terapéuticas en el ictus isquémico agudo: ¿cual es el papel de la neurosonología?

BBd21

BbD22

Otros autores (16 y 17) reportan una Sensibilidad del ecoDoppler para el estudio de accidente cerebrovascular es de 86-94%, especificidad del 51 al 91% por comparación la sensibilidad de la angiografía con RM para detectar anomalías vasculares varía entre el 71 y el 100% con una especificidad del 82 al 94% (citar)

Ecografía de TSA en combinación con Ecografía cerebral

Se han reportado que los niveles de sensibilidad aumentan con la combinación de ecografía cerebral y de Troncos supraórticos TSA por ejemplo Koga et al han reportado niveles de sensibilidad y especificidad del 96% y 97% de la ecografía de TSA en el diagnóstico de oclusiones agudas de la ACI extracraneal **BbD23** citar otros) como hemos comentado en material y métodos el diagnóstico se establece por ecografía ante la ausencia de señal color en el interior de la ACI, la visualización de un trombo agudo hipo/anecoico, con componentes móviles en su interior, permiten el diagnóstico directo, la ausencia o disminución de velocidades diastólicas en la ACI puede ser indicativa de una oclusión más distal de dicha arteria. Otro dato sugestivo de oclusión aguda de la ACI extracraneal es la disminución de la velocidad de flujo de la ACM ipsilateral, comparada con la ACM contralateral con una diferencia mayor del 30% **BbD24**

En el estudio NASCET las mediciones Doppler alcanzaron una sensibilidad del 59,3% y una especificidad del 80,4% en la detección de estenosis carotídeas superiores al 70% citar aunque la ecografía el dúplex de TSA

Ecografía TSA y Ecografía Orbitaria en la enfermedad cerebrovascular

La ecografía Doppler color de TSA permite visualizar la luz residual de la arteria carótida extracraneal con mayor precisión que la ecografía Doppler duplex convencional, no obstante los resultados son operador dependiente, entre los problemas potenciales están la distinción entre una estenosis marcada y una oclusión, las placas calcificadas que interfieren la visualización de la luz vascular, la imposibilidad de visualizar las lesiones carotídeas cercanas a la base del cráneo y la imposibilidad de visualizar el nacimiento de las arterias carótidas y vertebrales, para mejorar la exactitud de esta técnica especialmente en las vasculopatías significativas se han propuesto la realización de ecografía orbitaria superficial y profunda y Doppler de las arterias cerebrales para evaluar velocidad de flujo, permeabilidad de los vasos, detección de estrechamientos focales por lesiones arterioscleróticas o espasmos y la capacidad de reacción cerebrovascular, también permite determinar las condiciones de flujo por la arteria cerebral media en los pacientes con estenosis carotídea e indicios de embolia en la arteria cerebral media proximal, resulta muy útil para la detección del espasmo cerebrovascular tras una intervención quirúrgica o una hemorragia subaracnoidea y permite evaluar inmediatamente los resultados de la angioplastia intracraneal o de la infusión de papaverina para tratar el vasoespasmo. (Citar)

En resumen En nuestra investigación combinamos ecografía Doppler Cerebral sin interposición ósea, ecografía de vasos del cuello (TSA) y ecografía oftálmica, la sensibilidad para diagnosticar enfermedad cerebrovascular fue de 92,31 (IC de 88,37 a 96,24) y la especificidad de 80.0 (IC 69,79-90,21) Como se puede ver la combinación de estos tres métodos nos permitió sortear algunas limitaciones propias de la técnica y fue mas alta que en algunos reportes antes comentados. Fue superior a otras técnicas en la detección asintomática de dilataciones vasculares segmentarias en vasos del portal de irradiación, sin utilización de contraste, o en el diagnóstico inicial incidentalmente de signos de vasculitis focal, microangiopatía mineralizante, cavidades porencefálicas o leucoencefalopatía.

Fig. Idialyn

En las predicción de posibles Trastornos Cognitivos

En relación con este objetivo nos propusimos investigar la relación de las alteraciones vasculares detectadas en la ecografía Doppler con el grado y el patrón de déficit cognitivo. Encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el hallazgo de IR bajo arterias cerebrales en la Ecografía Doppler y la presencia de trastornos cognitivos en los pacientes de nuestra tesis.

Las alteraciones cognitivas en pacientes que han recibido RT aparecen antes de que ocurran alteraciones morfológicas en métodos de imagen como TAC, IRM, no obstante se describe una buena correlación entre alteraciones detectadas con métodos de imagen funcional y las alteraciones neurocognitivas demostradas con test neuropsicológicos cuya severidad depende de dosis de RT, edad, localización citar tesis adenomas hipofisarios y 209 de esa tesis y otros autores han encontrado significación con correlación significativa entre el volumen de la lesión y los trastornos cognitivos **BbD25** con lo cual también coinciden nuestros hallazgos.

En tumores cerebrales, alteraciones vasculares y parenquimatosas cerebrales de la Radioterapia

Los resultados entre las diferentes técnicas utilizadas en nuestro estudio difieren entre si de acuerdo a los parámetros que analizan por eso encontramos una buena correlación entre las alteraciones de los parámetros hemodinámicos con ecografía Doppler y las alteraciones de la perfusión en el SPECT, o con las alteraciones anatómicas encontradas en el modo B de la ecografía Doppler y las alteraciones morfológicas encontradas en IRM, (ver tabla concordancia test de kappa en resultados)

El diagnóstico de tumor cerebral con métodos de imágenes tradicionales, se ha basado en sus efectos de masa sobre el parénquima cerebral que son sin embargo signos indirectos, los cambios de la estructura cerebral normal que demuestran existencia de neoplasia sin efecto de masa se deben a las

Discusión

alteraciones vasculares del lecho tumoral llamados anatomopatológicamente gliomatosis difusa y pueden ser observados con TAC, RM, métodos de medicina nuclear y con ecografía Doppler. Citar Benito y brain injury, em ergency Grossman, siegel. En los estudios de tumores del SNC el estándar oro es el análisis histológico del tumor (AP) y la inmunohistoquímica, pero si la muestra no corresponde al área más agresiva del tumor o la resección quirúrgica no es completa el diagnóstico no es correcto.

Aunque prácticamente la mayoría de los artículos revisados sobre el tema tiene correlación con la AP hay que tener en cuenta que en algunos casos se estudia la pieza quirúrgica y en otros se analiza una biopsia estereotáxica de la lesión. (Osteba) Se toma como referencia la zona de aspecto tumoral en la RM convencional, la mayoría de la literatura revisada utiliza equipos de 1,5 y 3T (osteba) pocos utilizan equipos de de 0,5 T o menores de 1,5 T para sus análisis

La **RM** tiene el mayor potencial de todos los medios diagnósticos, incluyendo la biopsia quirúrgica, para tener un diagnóstico completo y exacto que permita establecer una estrategia inicial de tratamiento, es la técnica de imagen de elección en la evaluación de los tumores. Su multiplanaridad y mayor capacidad de discriminación entre tejidos la convierten en la técnica de elección aunque el coste y la disponibilidad limitan su empleo otorgando aun hoy un papel importante respecto a otras técnicas de imagen como la TC o técnicas funcionales, se usa cada vez mas por sus ventajas como permitir cortes mas finos y en varios planos, ser mas sensible para demostrar accidentes vasculares cerebrales, tumores y otras patologías y no utilizar radiaciones ionizantes. Como desventajas tiene su mayor coste económico, el prolongado tiempo para obtener las imágenes y el tener que excluir a portadores de marcapasos y otros objetos exteriores extracorpóreos, las posibilidades de imágenes funcionales con irm no están ampliamente implementadas () prácticamente no se utilizan en nuestro medio

TC. La detección de áreas internas de necrosis, espacios quísticos o sangrados son de gran ayuda en el diagnóstico diferencial y gradación histológica del tipo de tumor. Otros tipos de componentes que ayudan al

diagnóstico diferencial y son fácilmente identificables son la grasa y la melanina. La intensa hipervascularización y la hiper celularidad son otros factores que limitan el diagnóstico diferencial permitiendo una mayor aproximación histológica Limitación. La utilización de contraste intravenoso en muchas ocasiones esta claramente indicada y resulta imprescindible. Pequeñas lesiones pueden no ser vistas y pueden ser indistinguibles de lesiones crónicas. Las metástasis meníngeas y subependimarias se detectan mucho mejor con contraste. (OSTEBA pág. 39)

ERM en tumores y RN

En el diagnóstico de tumor

Los resultados de la perfusión y la espectroscopia pueden diferir entre si debido a los parámetros que analizan. La perfusión determina la vascularización tumoral, la capacidad neoangiogénica del tumor, que aumenta a medida que progresa el grado tumoral y la colina es un reflejo de la celularidad y por tanto de la replicación que en ocasiones no se correlaciona con el grado tumoral. Además algunos tumores presentan mayor celularidad por lo que los niveles de colina suelen ser mas altos aun siendo del mismo grado tumoral. Una de las limitaciones de la ERM es que el análisis de la espectroscopia es cualitativo, no cuantitativo, y se comparan los resultados obtenidos en la lesión con el tejido cerebral que se asume como normal, no infiltrado por tumor. La introducción de técnicas que permitan una cuantificación absoluta de los metabolitos y del volumen cerebral mejorara la sensibilidad y, probablemente la especificidad, de los resultados y permitirá una mejor comparación entre los resultados obtenidos en diferentes equipos.

La resonancia magnética es la técnica de elección para la detección de tumores cerebrales, pero la caracterización tumoral es limitada y en ocasiones las secuencias convencionales no pueden diferenciar tumores primarios de metástasis, ni determinar el grado tumoral de tumores que tienen un tratamiento y pronóstico muy diferentes. La RM convencional con contraste IV es una herramienta ya establecida en la caracterización de tumores. La

captación de contraste implica una lesión de la BHE que habitualmente se asocia a un alto grado tumoral.

McKnight (2002) con relación a la espectroscopia por RM verifica la utilidad del índice Cho/NAA para distinguir tejido tumoral de no tumoral en pacientes con glioma ya que plantea la hipótesis de que en tejido no captante hay tumor. Obtiene una curva ROC (tumor vs no tumor) con una S=96% y E=57% para un punto de corte de 2, y una S=90% y una E=86% para un punto de corte de 2,5. Para el diagnóstico de desmielinización en la RN tal como ocurre en la EM la espectroscopia por RM se ha reportado por otros autores es de utilidad porque las lesiones en la fase aguda de la enfermedad muestran una elevación del pico de colina y de lactato secundaria a la desmielinización y a la inflamación y, si la lesión es lo suficientemente grande también existe una elevación del pico de creatina por proliferación glial. Si utilizamos un TE corto se ve una elevación del mioinositol por la gliosis y lípidos liberados por la lesión de la membrana axonal. Hay una disminución del pico de NAA que refleja lesión axonal que esta presente desde la fase inicial de la enfermedad y se extiende desde las lesiones hasta la sustancia blanca normal en las secuencias convencionales. Esta caída del pico refleja daño neuroaxonal que si bien se recupera en fase subaguda no suele alcanzar un nivel normal. Dado que el NAA es un marcador neuronal ya que solo esta presente en las membranas existe una cierta correlación entre la concentración de NAA y las escalas de discapacidad o el déficit cognitivo.

En la Diferenciación entre recidiva tumoral y radionecrosis

IRM La diferenciación entre recidiva tumoral y radionecrosis no siempre es posible con secuencias convencionales. En la recidiva hay un aumento del rCBV (que refleja la densidad vascular) y en la radionecrosis una disminución de la misma, pero en algunos casos existe un solapamiento entre ambas entidades. No se ha dilucidado si los cambios observados tras el tratamiento para inhibir la angiogénesis se correlacionan con las variaciones observadas (citarosteba).

En la ERM (espectroscopia por resonancia) **Schlemmer** (2001), que intentó diferenciar con ERM la progresión tumoral de las lesiones por radionecrosis y del parénquima normal, valora razones Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr y la

Discusión

presencia de lactatos y de lípidos. Las razones Cho/Cr y Cho/NAA clasifican de forma correcta el 82% de las lesiones neoplásicas y el 81% de las no neoplásicas. Rueckriegel et al. en estudios de alteraciones metabólicas en niños con tumores de fosa posterior han referido que la extensión y el tipo de neurotoxicidad es modulado por el tipo histológico y encontraron marcada disminución de NAA en MB y astrocitomas pilocítico y bajas concentraciones de creatinina en sustancia gris de regiones parietales en niños de ambos tipos tumorales asociados a edades mayores al momento del diagnóstico sugiriendo una disfunción influenciada por el grado de madurez del SNC al momento del tratamiento (citar),

SPECT: Puede mostrar cambios en el volumen de flujo post RT. Araki et al mostraron aumento del flujo durante la RT y disminución significativa del flujo 3 meses post RT en pacientes con tumores cerebrales en relación con voluntarios normales (52 de Evans), lo cual coincide con lo que encontramos en nuestra serie por ecografía al explorar entre los tiempos T2 y T3, en que existieron discrepancias entre los hallazgos de la RM y ecografía en cuanto a la existencia de recidiva tumoral, la SPECT permitió demostrar que no existían áreas de vascularización aumentada cuando se sospechó recidiva tumoral coincidiendo con los hallazgos de la ecografía de que se trataban de áreas focales de radionecrosis dentro de portal de irradiación. Igualmente existió muy buena correlación entre ecografía y SPECT en los casos de enfermedad cerebrovascular y en los que se encontraron lesiones en otros sitios distintos del área tumoral, en los cuales se observaron áreas de hipoperfusión al SPECT y alteraciones en los parámetros hemodinámicos vasculares cerebrales al Doppler, en pacientes que se comprobó tenían alteraciones neurocognitivas, en estas zonas las alteraciones vasculares Al Doppler fueron precoces y más tardíamente fueron observadas en la RM alteraciones estructurales.

Ecografía: Encontramos una alta sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de tumor cerebral al identificar lesiones ocupativas de espacio en el parénquima cerebral y estructuras vasculares arteriales y venosas dentro de las lesiones, visualizadas en tiempo real a las cuales se les pudo medir parámetros de velocidades e IR, lo cual no se logra con ningún otro método de

Discusión

diagnóstico por imagen que no sea con ecografía. La principal limitación para el diagnóstico inicial (preoperatorio) de tumor cerebral es la no existencia de una ventana de acceso y lesiones donde la penetración de los transductores no permitan acceder por la profundidad a la que están localizadas como tallo cerebral que fue difícil evaluar en los pacientes de más edad en nuestra serie que no tenían craniectomía. Otros eventos en relación con el tumor en los que la ecografía tuvo más efectividad y permitió el diagnóstico rápido fue la existencia de restos tumorales, progresión tumoral o recidiva tumoral local o a distancia (S: 90,91, E: 85,75), áreas de cavitación o necrosis dentro del lecho tumoral en los pacientes ya tratados de nuestra serie. Figura idialyn y Daniela ttt2 En 3 pacientes porque se detectó la presencia de vasos de neoformación tumorales dentro del lecho quirúrgico antes que con otro método de diagnóstico por imágenes sugiriendo restos tumorales, tras la cirugía inicial o progresión tumoral y recidiva tumoral en 3 pacientes (Figs. 5,6,7 Daniela). En otros tres descartó esta posibilidad cuando los otros estudios de imágenes fueron dudosos o sugirieron recidiva tumoral (fig. Samuel, Cristian 2 veces) por ecografía se pudo afirmar radionecrosis(S: 91,67, E: 83,33). Se identificaron signos de edema cerebral peritumoral, progresión de la hidrocefalia por disfunción de catéteres o hidrocefalia estabilizada o exvacuo.

Limitación: no fue posible ver estructuras vasculares menores de 1 mm

Mielopatía por radiación

La mielopatía por radiación se ha reportado cuando la médula espinal forma parte de la zona a irradiar. Es difícil calcular la incidencia de la mielopatía por radiación debido a su aparición, por lo general tardía, la forma de presentación crónica y progresiva y la localización cervical es el tipo que aparece en las publicaciones con más frecuencia. El lapso que transcurre entre la finalización de la radioterapia y la aparición de los síntomas es de aproximadamente un año (margen: 1 mes a 5 años). Entre los factores relevantes relacionados con la aparición de mielopatía por radiación se incluyen: un bajo fraccionamiento, la dosis total de radiación, la sensibilidad personal, el volumen de tejido irradiado, la irrigación de la zona irradiada, la fuente de irradiación, la extensión del blindaje de la columna.

Discusión

En trabajos experimentales se ha demostrado que fisiopatológicamente la RT sobre la médula espinal provoca mielopatía secundaria por daño celular directo (incluso de las neuronas), alteraciones vasculares, entre ellos, la proliferación de células endoteliales, trombosis y la hialinización de las fibras de colágeno. (CITAR)

En nuestra serie se encontró en 4 pacientes en 3 de ellos se relacionó como incremento del riesgo de toxicidad el tratamiento interrumpido, alteraciones vasculares al Doppler en los momentos iniciales de evaluación 3. 6 m post RT con IR muy bajos que indicaba mala perfusión, bajas velocidades sistólicas. Uno de los casos desarrollo una mielopatía por radiación tipo 4 que evoluciona hacia una lesión extensa de la medula con paraplejía y compromiso esfinteriano.

Básicamente, es un diagnóstico de exclusión. Las imágenes radiológicas (TC, mielografía) son normales pero la RM puede revelar infarto de la médula espinal. Es fundamental conocer los antecedentes de la radiación previa. El diagnóstico diferencial se encuentra en Tetraplejía o paraplejía aguda.

Figura

Samuel

Prevención

La dosis máxima de radiación recomendada en la médula depende de la extensión del campo que se planea irradiar y varía según el autor. El riesgo de mielopatía por radiación es insignificante cuando se demarcan campos extensos de irradiación (> 10 cm de columna) y se aplican < 3,3 Gy en 42 días (0,55 Gy/ semana) o cuando los campos son menos extensos y se aplican < 4,3 Gy en 42 días (0,717 Gy/ semana). Es posible administrar dosis mayores sin correr riesgos si se fraccionan durante períodos más largos. El límite superior recomendado es de 0,2 Gy/fracción.

En la detección de vasculopatías y leucoencefalopatía postratamiento en niños con tumores cerebrales. Ventajas del Doppler y SPECT cerebral en el daño vascular tardío y la LE post RT.

Discusión

En el caso de los pacientes de nuestra serie encontramos ventajas de la técnica Doppler utilizada secuencialmente a través de craniectomías en el diagnóstico de alteraciones vasculares. Encontramos antes que con otros métodos como TAC y RM alteraciones vasculares en la ecografía Doppler con la evaluación de los parámetros hemodinámicos que sugerían alteraciones focales de la perfusión cerebral en territorios vasculares específicos que fueron concordantes con los hallazgos en SPECT cerebral funcional, (ver tabla concordancia) también se logro buena concordancia de ambos métodos en afirmar o negar radionecrosis y en descartar recidiva tumoral, sin embargo fueron erróneamente interpretadas en RM y TAC en el 16,7 %. El diagnóstico de ECV logró mejor S y E con la ecografía Doppler y correlaciono mucho con el SPECT con y las alteraciones vasculares que precozmente fueron definidas en la ecografía Doppler prácticamente no fueron reportadas hasta que no aparecieron alteraciones morfológicas en la IRM que fueron correlacionadas al final de la investigación al cotejar ambos resultados que previamente habían sido interpretados a ciegas, observando un diferencia temporal en la aparición de alteraciones en ambos métodos de imagen siendo la detección precoz con la evaluación secuencial con ecografía Doppler sin interposición ósea que permite una amplia ventana de evaluación de prácticamente todos los territorios vasculares cerebrales dentro y fuera del área de lesión y además del sector vascular extracraneal, lo cual confirma lo reportado por otros autores en relación con el hecho de que las alteraciones vasculares en los pacientes que han recibido radioterapia preceden al daño tisular que se expresa mas tarde en alteraciones morfológicas en los métodos de imagen por ejemplo fibrosis , necrosis, cavitación que son una expresión mas tardía como consecuencia de la RT(caster niedel, quamby) y es lo que se reporta como evidencia de lesión generalmente, con los métodos de imagen habitualmente establecidos en los protocolos de seguimiento.

Sin embargo la ecografía Doppler a través de craniectomías por si sola no es capaz de caracterizar adecuadamente todas las lesiones parenquimatosas en ocasiones por quedar fuera del haz sónico areas cerebrales distantes en pacientes con orificios de trepano pequeños con mayores tamaños de circunferencia cefálica en los que puedan estar mas alejadas por ejemplo

zonas de la convexidad hemisférica contralateral o lesiones centroencefálicas por la poca penetración del transductor y la distorsión de la imagen, lo cual también puede crear artefactos también falla en a interpretación de las alteraciones de los parámetros hemodinámicos fuera de contexto clínico o por errores técnicos como ha sido ampliamente comentado, pero la combinación con otras técnicas funcionales como ERM o SPECT aumenta la aproximación al diagnóstico clínico verdadero.

OBJETIVO 5 Trastornos cognitivos. Discusión.

Este es uno de los hallazgos secundarios mas relevante de nuestro estudio: poder establecer el valor diagnóstico de la información que aportan los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo de la vascularización cerebral (particularmente el índice de resistencia) acerca del estado funcional de la perfusión cerebral global y regional y su relación con alteraciones cognitivas detectadas en nuestros pacientes en relación con la RT. Los resultados se correlacionaron con otros métodos de imagen y se encontraron coincidentes con hallazgos en el SPECT cerebral.

Los efectos sobre las funciones neurocognitivas de la RT craneal en niños han sido estudiados en diferentes contextos(neurocognitivefuction in children,186.87 ,, 486 ya están en doc. bb de discusión) por ejemplo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda a los cuales, al régimen de QT, se le ha añadido irradiación completa cerebral en dosis de 24 Gy, se ha referido reducción del coeficiente de inteligencia (C.I.) tras 5 años en una media de 13 puntos con pobre rendimiento académico y alteraciones psicológicas tras 15 años de irradiados(23 de 20-41 guest editor). Los reportes de toxicidad han sido bajos o no se han detectado cuando se han utilizado dosis de irradiación completa cerebral de 14-18Gy (24-26 de guest editor)

Existen otros estudios que refieren que en pacientes con meduloblastoma los coeficientes de inteligencia post RT después de la irradiación completa cerebral

Discusión

a dosis de 23.4 Gy fueron mejores que en pacientes que recibieron dosis de 36Gy (27,28 de guest editor y supratentorial) mientras que otros autores han reportado afectaciones también cuando se han utilizado dosis de RT entre los rangos de 18 a 36 Gy (29 de guest editor. Las diferencias entre los estudios pueden ser explicadas por la imposibilidad de relacionar en pequeños diseños las complejas interacciones entre dosis, volumen, edad del paciente y diferentes plazos de tiempo de seguimiento a los casos, en las distintas investigaciones. Merchant et al. (32) sugieren que diferentes regiones cerebrales tienen más importancia que otras en el desarrollo de déficit cognitivos asociados a la radioterapia particularmente el área supratentorial. Nosotros encontramos

Algunos autores señalan que la edad joven es el factor de riesgo más importante en el deterioro cognitivo en niños que han recibido RT craneal (29, 31, 52). Otros factores que se han señalado son género femenino, resección quirúrgica extensa, NF-1 mutation, hidrocefalia, quimioterapia concomitante especialmente methotrexate, localización y volumen cerebral irradiado (31, 53–57) que han sido comentadas en revisiones previas como por ejemplo la de Duffner con relación a los efectos a largo plazo de la RT sobre la función cognitiva y endocrina en niños con leucemia y tumores cerebrales (58)

si bien parece existir una contradicción con autores que refieren que no existen evidencias de que la tolerancia de pacientes pediátricos difiera de la del adulto **BbD26** en ausencia de trastornos de perfusión, los cambios cognitivos como son la pérdida de memoria a corto plazo y disminución de la capacidad intelectual se asocian con daño neuronal a nivel celular reactivo a la RT, por apoptosis **BbD27** y afectación de la neurogenesis al disminuir la nueva formación de neuronas en el giro dentado y el hipocampo, En trabajos experimentales se ha demostrado que la pérdida de memoria a corto plazo se asocia con alteración hipocampal **BbD28**

La afectación de la neurogenesis se debe a disminución en la capacidad para la proliferación de células progenitoras, disminución de la angiogénesis microvascular, activación de la microglia.

Las altas dosis de radioterapia holocraneal con poco fraccionamiento causan pérdida de capilares y más tardíamente causan alteraciones en los receptores de glutamato en el hipocampo. **BbD29** La RT holocraneal induce un aumento transitorio de la proliferación microglial pero no de las células inmaduras. En los adultos de mayor edad por el contrario predomina la respuesta inflamatoria unida a la proliferación glial **BbD30** en niños: se puede verificar una reducción del CI de = 25 puntos, especialmente en caso de haber aplicado radioterapia de más de 40 Gy en todo el cerebro. Se observan alteraciones claras del CI en niños que recibieron radiación antes de los 7 años, pero puede haber déficits más sutiles incluso en niños mayores. (Lesiones por radiación y radionecrosis **BbD31**)

Las lesiones que son producto de radioterapia se producen con dosis menores cuando se administran radiación y quimioterapia en tratamiento concomitante (sobre todo, metotrexato). (Citar)

Castern nieder

BbD32

MECANISMOS PATOGENICOS DE LA RADIOTERAPIA EN NIÑOS

En la fisiopatología de la neurotoxicidad se han implicado alteraciones vasculares y lesiones de varios tipos de células del SNC como base para las alteraciones radioinducidas que llevan al deterioro de las complejas funciones cerebrales. Aunque en nuestra tesis nos enfocamos en alteraciones vasculares cerebrales detectadas con ecografía discutiremos brevemente otras teorías

La mayor vulnerabilidad de los niños a los efectos de la radioterapia fue planteada por primer vez desde hace más de dos décadas, Dowell(130) sugería que era debido a que el acelerado ritmo de síntesis de la mielina en esta edad podía verse interrumpido con más facilidad, por efectos directos del tratamiento y por trastornos secundarios de carácter transitorio en la perfusión cerebral, existiendo una alteración diferente en la afectación neuronal de la radioterapia en dependencia de la edad y el estado de maduración cerebral.

BbD33 En trabajos experimentales (Schindler MK131, citar otros)se ha comprobado que tras radioterapia holocraneal los adultos jóvenes, muestran un descenso en el número de neuronas inmaduras , con menos respuesta inflamatoria que la que se ve en individuos mayores, sugiriendo que existe un predominio del daño sobre la neurogénesis en los individuos más jóvenes y que en individuos de mayor edad, predominan las respuestas inflamatorias y un aumento transitorio de la proliferación microglial pero no un aumento de neuronas inmaduras posiblemente por la progresiva desaparición de fenómenos de neurogénesis cerebral a medida que aumenta la edad. **BbD34**

DAÑO CELULAR: Varios estudios se han enfocado en el papel potencial de neuronas, astrocitos y microglia en el desarrollo de lesiones radioinducidas como blanco primario o por alteraciones de su capacidad de regulación (20'22 de chi) resaltando el papel de la microglia que puede aumentar el daño radioinducido por medio de stress oxidativo persistente (9,24 de chi)

Los oligodendrocitos son responsables por la producción de vainas de mielina en el SNC su implicación como blanco del daño por radiación se subraya por las lesiones desmielinizantes observadas tras la RT , se ha demostrado que la radiación induce su depleción y suprime al menos transitoriamente la capacidad reproductiva de las células progenitoras de oligodendrocitos 14-16 de chi sin embargo la responsabilidad de la demielinización en la destrucción tisular se ha cuestionado desde que otras condiciones severamente desmielinizantes como la esclerosis múltiple no llevan a necrosis evidente overt necrosis 9 y chi citar como Béhin A et al

DAÑO VASCULAR DE LA RADIOTERAPIA

Las alteraciones vasculares causadas por la radioterapia, han sido ampliamente estudiadas por los patólogos (6, 3, 9,4,12,15 de fajardo ponerlo así por orden de año de publicación) desde las primeras descripciones en 1899(8 de fajardo)

Discusión

Son importantes en la patogénesis del daño tardío, la afectación microvascular que produce afectación de las células del endotelio vascular causando ruptura o trombosis vascular seguida en orden de frecuencia de la afectación de vasos de mediano calibre que muestran proliferación neointimal, necrosis fibrinoide, trombosis o arteritis aguda, el daño a los grandes vasos es menos frecuente ocurre mas en arterias que en venas produciéndose neoproliferación intimal , ateromatosis, trombosis y ruptura vascular con dramáticas complicaciones .

La ruptura de la BHE probablemente iniciada por apoptosis endotelial mediada por esfingomielinasas (ya explicado en el marco teórico de esta tesis) se piensa sea responsable del daño precoz de la RT que es la forma esteroideo-responsedora de la radiotoxicidad. En el daño tardío o Radionecrosis (RN) se invoca una teoría vascular según la cual la RN podría ser consecuencia de isquemia secundaria a daño de los vasos sanguíneos que incluyen trombosis hemorragia, exudados fibrinosos, telangectasias, fibrosis vasculares, hialinización con estenosis luminal y necrosis fibrinoide vascular. Que conllevan a una progresiva perdida de células endoteliales y rarefacción vascular que precede a la necrosis de la sustancia blanca o leucoencefalonecrosis LEN (5 de chi) por lo cual una cascada que involucra muchas mecanismos moleculares pueden iniciarse al momento de la irradiación que produce perdida gradual de células de la microcirculación durante el período asintomático o "silente" . Esta progresiva pérdida supuestamente lleva a la RN. Al "periodo silente" podemos acercarnos con la información hemodinámica de la circulación cerebral global y focal del área irradiada que nos ofrece la evaluación secuencial de los parámetros vasculares con ecografía Doppler como en el caso de los pacientes de nuestra serie que hemos ido comentando en este reporte.

A pesar los hallazgos a favor de la teoría vascular de muchas investigaciones (fajardo, 5,7,8,de Chi) existen varios argumentos contra el modelo puramente isquémico de la teoría vascular: uno de ellos es que las neuronas son muy sensibles a la isquemia y deberían ser intensamente dañadas si la lesión fuera primariamente vascular pero las neuronas son de hecho mayormente repuestas (largely spared) durante la RN , otro es que el daño vascular no

siempre es obvio en algunos casos de radionecrosis citar 10. Contra este último argumento podemos comentar que la imposibilidad para objetivar el daño vascular viene dada por las técnicas de diagnósticos de las cuales disponemos y el momento en que buscamos estas alteraciones cuando ya están establecidas en los métodos de imagen habitualmente utilizados en estos pacientes con lo cual las modernas técnicas de imagen funcional y el estudio que estamos proponiendo puede aportar nuevas informaciones en estadios precoces a que los daños se hagan irreversibles .

Otros mecanismos celulares podrían estar involucrados para perpetuar el daño vascular o contribuir al edema, la gliosis y la desmielinización del cerebro tales como regulación defectuosa de diversas moléculas de adhesión o producción de citoquinas (11 12,13 de chi)

Neuroprotección y Precondicionamiento isquémico

Citar Navarrete K.; Onetti C: Infarto cerebral y Precondicionamiento isquémico monografía 1-51bb tomadas de este articulo q esta en bb Vivian 2015 copiar de este trabajo marco teórico eventos vasculares y celulares de la isquemia reperusión penumbra isquémica enfermedad vascular cerebral

El **precondicionamiento isquémico (PI)** si bien no guarda relación alguna con la presencia y extensión del flujo colateral es otro mecanismo que explicaría las diferencias de comportamiento de los parámetros hemodinámicos en los pacientes de nuestra serie ante el insulto isquémico de la RT.

También conocido como tolerancia isquémica, es un término utilizado para explicar un fenómeno en el cuál el tejido expuesto a un periodo de isquemia breve, activa mecanismos endógenos reduciendo el daño celular que podría ser ocasionado por eventos isquémicos subsecuentes más prolongados, esta estrategia endógena para proteger a un órgano induciendo tolerancia a la isquemia, ha sido visto en una variedad de órganos sistémicos incluyendo cerebro, corazón, hígado, intestino delgado, músculo esquelético, riñón y

pulmón (citar González-Zulueta et al., 1999; Pagliaro et al., 2000; Dawson y Dawson, 2000; Raffan y Kling, 2000; Planas, 2000).

Varias condiciones fisiológicas, patológicas y ambientales pueden inducir una familia de proteínas asociadas con replicación de DNA, retención de proteínas en el retículo endoplásmico y transporte de proteínas a través de la membrana, llamadas proteínas *stress* o proteínas heat shock (HSPs). Una cantidad aumentada de estas hace que las células sean resistentes a un estrés subsecuente; esta reacción es llamada “respuesta estrés”. Si bien la respuesta al estrés puede ser el mayor componente del preconditionamiento en el cerebro, las neuronas parecen ser protegidas por mecanismos divergentes de inducción a la tolerancia. La señalización por proteínas cinasas, los genes tempranos inmediatos, factores de crecimiento y enzimas de defensa antioxidante son ejemplos de tal respuesta (Kirino, 2002).

El PI cerebral comparte varias vías o mecanismos similares a los que ocurren en tejido cardíaco, que se activan y dan como resultado final la protección del tejido entre ellos: la activación de los receptores de adenosina A₁, canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y el papel del óxido nítrico (NO) (Dawson y Dawson, 2000). El PI responde a las características de un fenómeno bifásico, con una primera fase denominada “precondicionamiento clásico”, “temprano” o “primera ventana de oportunidad”; que se desarrolla pocos minutos después de breves episodios isquémicos y desaparece dentro de las 2 a 4 horas después del estímulo preconditionante y una segunda fase el “precondicionamiento tardío” o “segunda ventana de oportunidad” propuesta por Yellon y Baxter en 1995 (Yellon y Baxter, 1995) que comienza a desarrollarse dentro de las 12 a 24 horas siguientes al estímulo y que puede durar hasta 72 horas (Del Valle et al., 2003; Riksen et al., 2004; Sweeney et al., 1995; Pagliaro et al., 2000).

El PI es un fenómeno reproducible, pero sus mecanismos aún no son completamente comprendidos. Protege neuronas y al mismo tiempo preserva la función cerebral. Corbett y Crooks (Corbett y Crooks, 1997) al igual que Ohno y Watanabe (Ohno y Watanabe, 1996) evaluaron la tolerancia isquémica con respecto a la memoria y sus resultados sugirieron una correlación directa entre muerte neuronal en el hipocampo y el daño en el

aprendizaje y la memoria (Pong, 2004). La tolerancia proporcionada por el acondicionamiento podrá aumentar o disminuir dependiendo de la duración, el intervalo y el número de episodios de insultos isquémicos (Kirino, 2002; Riepe y Ludolph, 1997). La naturaleza del estímulo acondicionante (duración, intervalo y número de episodios) influye no sólo en la cantidad de protección sino también en las vías de señalización involucradas. La más importante diferencia entre el acondicionamiento temprano y tardío es que en la tardía el NO endógeno provee protección retrasada contra el infarto (Rixsen et al., 2004).

En el SNC, diversos estímulos del acondicionamiento han sido identificados, pasando desde episodios breves de isquemia, ondas de despolarización extensiva inducida por potasio, inhibición química de la fosforilación oxidativa, así como; exposición a excitotoxinas y citoquinas. En la neuroprotección participan, varios factores: calcio, glutamato, ATP, adenosina, canales K_{ATP} , especies reactivas de oxígeno y PKC, entre otros.

Mientras que la falta energética, la toxicidad por glutamato/calcio, la acidosis y la despolarización pre-infarto contribuyen a la iniciación del daño, la inflamación post-isquémica y la apoptosis participan en la extensión del daño que ocurre en el periodo post-isquémico, por otro lado las especies reactivas de oxígeno (ROS), radicales libres de oxígeno u oxidantes incluyendo el mensajero neuronal NO (Iadecola, 1999), han sido implicados en la patogénesis de muchos desórdenes neurológicos y disfunciones cerebrales incluyendo la isquemia (Escott et al., 1998; Chan, 1999; Pong, 2004).

El acondicionamiento isquémico ha sido intensamente estudiado desde fue descrito, para determinar las condiciones necesarias para su desarrollo; se ha avanzado en identificar los mecanismos involucrados, pero aún es necesario conocer mayores detalles de los eventos que ocurren en las isquemias subletales para hacer posible la extrapolación clínica del fenómeno y la actuación terapéutica en los mecanismos que pueden ser fundamentales para la supervivencia celular (Sharp et al., 2004 (Del Valle et al., 2003; Heurteaux et al., 1995; Sweeney et al., 1995; Iadecola, 1999):

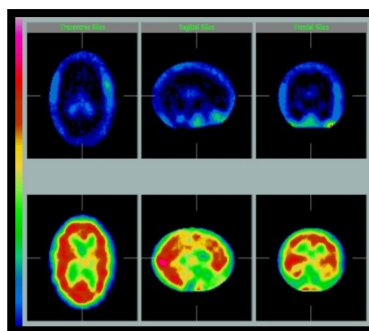
Discusión

Citar Navarrete K.; Onetti C: Infarto cerebral y Precondicionamiento isquémico monografía 1-51bb tomadas de este artículo q esta en bb Vivian 2015 copiar de este trabajo marco teórico eventos vasculares y celulares de la isquemia reperfusión penumbra isquémica enfermedad vascular cerebral

Radiat Res 2006, **166**:892-899. Otros)

Afectación en la perfusión cerebral Ecografía Doppler Cerebral y SPECT

En nuestra serie pudimos obtener con los hallazgos al Doppler signos indirectos de que la perfusión estaba afectada global y regionalmente, los signos de ECV eran generalizados a varias arterias y además algunos pacientes tuvieron al Doppler afectación en el sector extracraneal de territorio carotídeo y vertebrobasilar generalizado y/o local siguiendo el portal de irradiación, el daño en la perfusión sugerido por el Doppler se correlacionó altamente con los hallazgos con SPECT- perfusión aunque el objetivo de nuestro estudio no fue medir directamente el VFSC, el análisis Doppler de la velocimetría aportó indirectamente esta información que tuvo muy buena concordancia con lo encontrado con SPECT.



Poner aquí figura e Samuel Álvarez

Relación del IR y velocidades con trastornos cognitivos

El parámetro que mejor correlacionó con la existencia de trastornos cognitivos fue el IR

Los hallazgos en nuestro estudio presentados previamente en el acápite Resultados (figuras (poner numero de los tres gráficos de rango intercuartil para lenguaje, memoria y aprendizaje) permiten observar los **Cambios producidos en el Índice de Resistencia (IR) de arterias**

cerebrales 4 años después de la radioterapia y su relación con trastornos de la memoria. Lenguaje y aprendizaje y podemos ver que el IR disminuyó de forma significativa en los casos con trastornos de la memoria. Los valores mínimos de IR registrados se produjeron en la ACM izquierda y las oftálmicas del grupo de casos con trastornos de la memoria. En el 50% de los casos que tuvieron pérdida de memoria el IR estuvo por debajo de 0.50 en todas las arterias cerebrales. Los casos sin trastornos de memoria tuvieron índice de resistencias (IR) bajos solo en una o dos arterias cerebrales (ACM der e izq.) con valores normales (entre 0.55 y 0.60) para la ACA y la ACP. Los pacientes en los que el IR solo cayó en una arteria (ACM der e izq. en nuestros casos sin trastornos de la memoria) o se preservó el IR de arterias importantes como la ACA evolucionaron favorablemente, sin trastornos de memoria, los casos que desde el principio no recuperaron IR normal evolucionaron peor, el empeoramiento se produce cuando existe tendencia a IR bajos mantenidos, en todos los territorios arteriales y cuando se involucra ACA.

Los trastornos de memoria comenzaron para el ---- % de los casos a los ---- años de la RT, los trastornos del lenguaje a los -----años en el -----%, tuvieron trastornos del aprendizaje el ----- %

La tendencia hacia peores resultados en los tests cognitivos con bajos índices de inteligencia y alteraciones de memoria reciente coincidió con los que tuvieron localización del tumor en fosa posterior ($p=0.0$ o tallo cerebral ,que habían recibido irradiación en campos laterales contrapuestos y además cráneo espinal, este hallazgo asociado a la disminución del IR en la mayoría de las arterias o territorios vasculares de ACA y ACM pero también podría suponer una mayor vulnerabilidad a los efectos dañinos de la radioterapia, especialmente en determinadas áreas neuronales más sensibles ala anoxia¹¹²⁻¹¹⁶, mecanismo poco estudiado hasta el momento, pero de evidente importancia clínica en nuestro estudio¹⁰⁰⁻¹⁰⁶.

La dosis total, grupo edad y elevación del ir no resultaron ser significativas

Discusión

De los cuatro pacientes en los que encontramos en nuestra serie infartos silentes (Samuel Rodríguez, Samuel Álvarez, eberto, idialyn) todos recibieron irradiación cerebral y espinal (campos laterales contrapuestos y radiación cráneo espinal) y uno de ellos recibió RT en campos laterales contrapuestos y pobres desempeños en pruebas de inteligencia verbal y funciones ejecutivas, y memoria a corto plazo.

Los infartos silentes y su influencia en el deterioro cognitivo se han reportado en series de niños siclémicos refiriendo que a la edad de 18 años un 11 por ciento han sufrido un accidente cerebrovascular demostrado y del 15 al 22 por ciento han sufrido un infarto silente .

Como promedio los niños con siclemia que tienen un infarto silente comprobado tienen un coeficiente de inteligencia mas bajo que los que tienen IRM normal posibles etiologías incluyen vaso oclusión en el cerebro en desarrollo o anemia, otras etologías también se asocian con coeficiente de inteligencia bajo en niños con siclemia como hematocrito bajo, conteo de plaqueta elevado (3,5, inverse. El flujo sanguíneo cerebral puede afectar también la función neurocognitiva, niños con siclemia y velocidad anormal de flujo sanguíneo cerebral medidas por Doppler transcaneal tuvieron pobre desempeño en pruebas de inteligencia verbal y funciones ejecutivas (6, inverse) test verbal lo que coincide con nuestros resultados en pacientes irradiados.

De modo que sobre la base de las alteraciones hemodinámicas a largo plazo encontradas en nuestra investigación en relación con la RT coincidimos en la hipótesis que refuerza la afectación vascular y su influencia sobre la perfusión cerebral en dependencia la edad y el grado de maduración cerebral, unida a la mayor vulnerabilidad al daño en la neurogénesis referenciada en múltiples publicaciones (130A,citar otras) probablemente debido a los efectos directos de la radioterapia sobre el ritmo acelerado de la síntesis de mielina a estas edades que se interrumpe con más facilidad y lleva a una disminución de las neuronas inmaduras, El hecho de que a la misma dosis en unos casos se produzcan alteraciones y en otros no también apoya la teoría multicausal por

todo esto coincidimos con muchos autores que refieren que la patogénesis del daño cognitivo es multifactorial (Caster Nieder).

DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNOS COGNITIVOS CON OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN

Las alteraciones cognitivas se objetivan habitualmente en ausencia de alteraciones morfológicas en RM y TAC convencionales, lo que apoya la hipótesis de que aparecen habitualmente antes que estas últimas. No obstante, trabajos recientes describen una correlación entre las alteraciones detectadas por pruebas de imagen funcional y la existencia de una disfunción neurocognitiva, y señalan que la severidad es dependiente de la dosis de RT cerebral recibida y demostrable mediante tests neuropsicológicos. Los datos preliminares de nuestro estudio concuerdan con estas observaciones. La SPECT cerebral de perfusión es útil en pacientes irradiados por Tumores cerebrales y correlaciona bien con los hallazgos al Doppler, otros autores han reportado resultados similares en la detección inicial de déficits cognitivos en pacientes radiados por adenomas hipofisarios con esta técnica, otros estudios han descrito patrones típicos de afectación secundaria a la radioterapia en niños con IRM perfusión lo que ha permitido utilizar estos métodos a los cuales se le podrían añadir los patrones vasculares descritos con Doppler y utilizarlos no solo como prueba de despistaje, sino en el diagnóstico diferencial de otras causas de deterioro cognitivo.

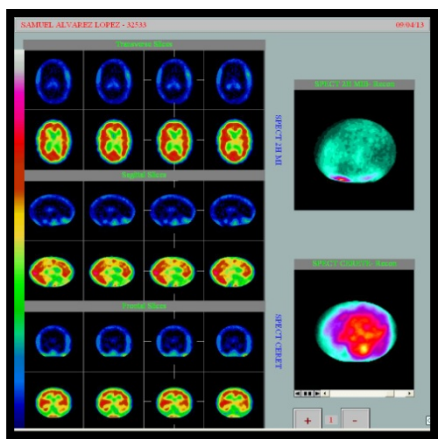
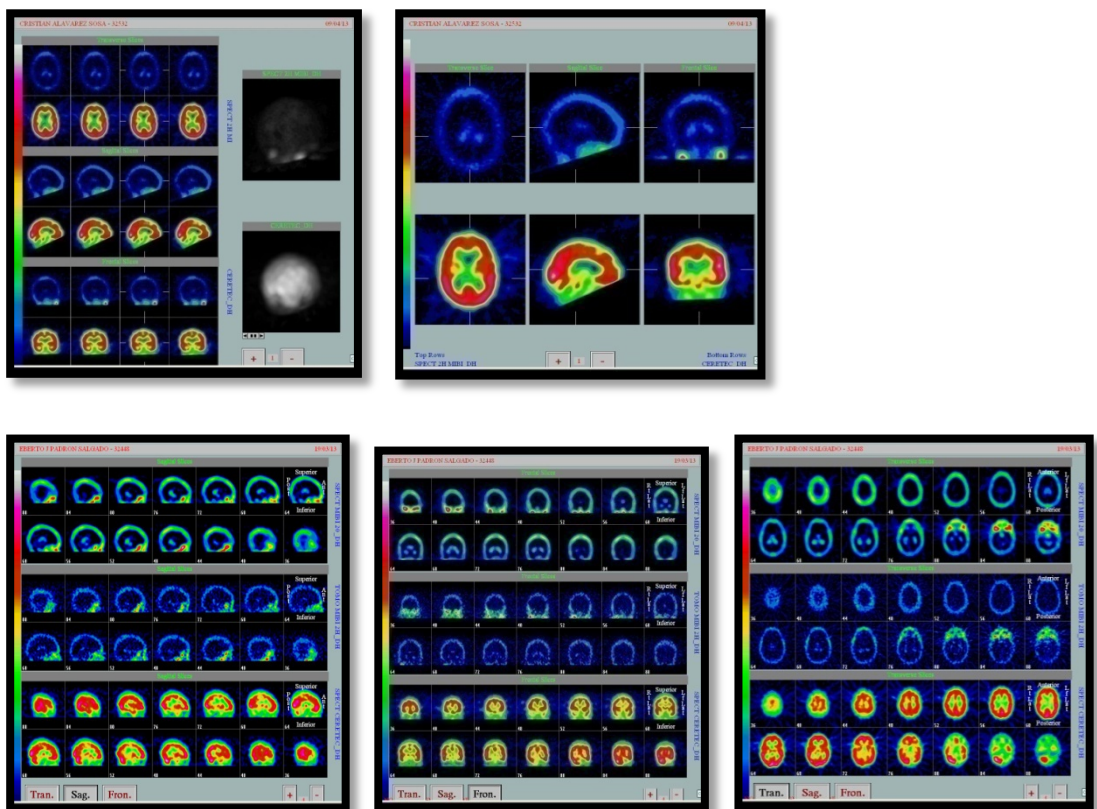
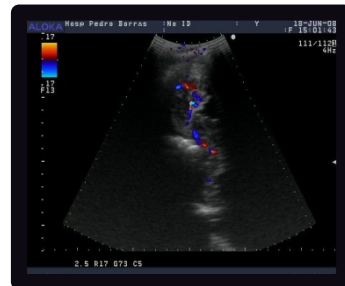
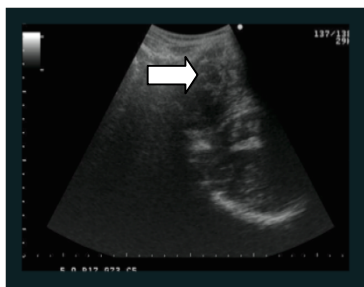
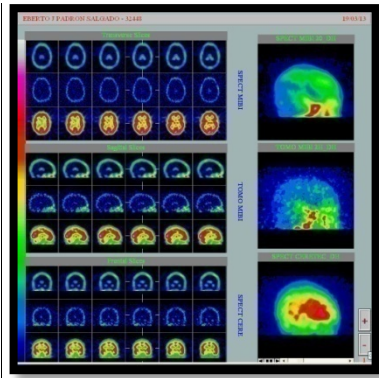


Fig. SPECT MIBI paciente 6a de evolución lesión de glándula pineal

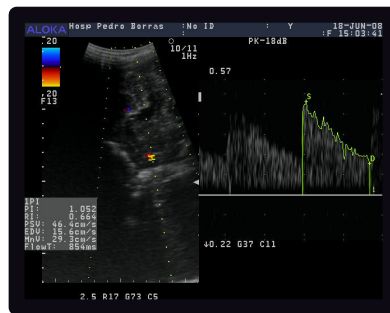
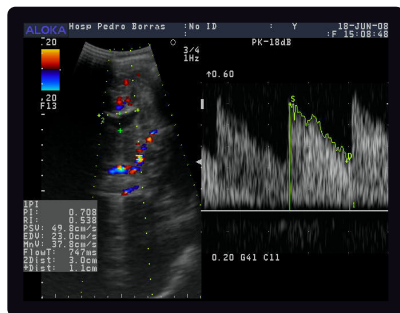
Paciente: S.A.L EC: 8 años Diagnóstico histológico: Disgerminoma de glándula pineal con focos de calcificación. Tratamiento: Cirugía: No / DTT: 3060 Gy DFD: 180cGy DTT: 20-30 Gy Campo I y II laterales contrapuestos y CIII medula espinal. Órganos de riesgo: ambos ojos Quimio: 5 ciclos



Discusión

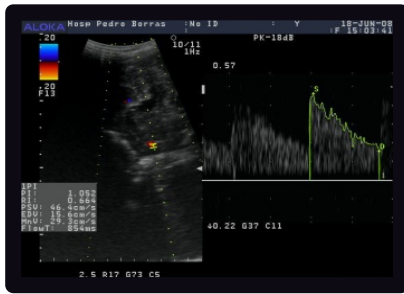


EDC a través de craniectomía occipital 1 a post RT : Imagen hipocóica en hemisferio cerebeloso izquierdo.

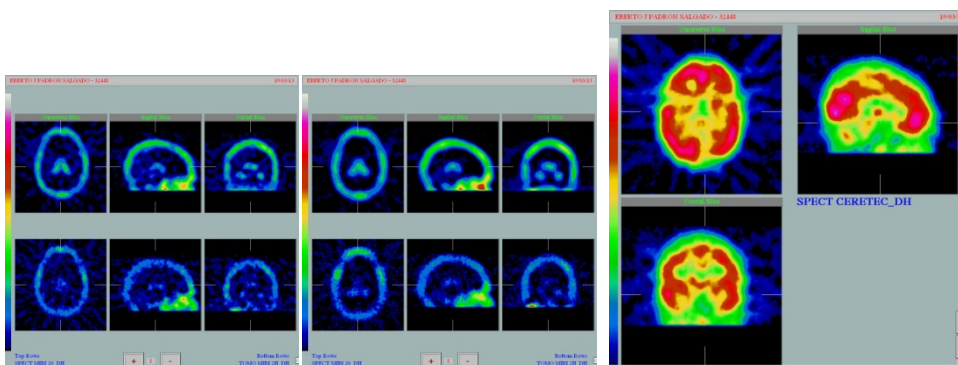


Arteria cerebelosa der: IR y VPS normales Arteria cerebelosa Izq: IR↑ VPS↓ VFD↓ FSC↓

Discusión



Arteria cerebelosa Izquierda : IR elevado VPS disminuida VFD disminuida FSC disminuido



Paciente EPS masc. EC: 8a Diagnóstico: Astrocitoma H Cerebeloso Izquierdo G: I-II Tratamiento: Qx, RT, QT. Resección total, DTT: 5940 cGy 33 sesiones.: 6años de evolución. CClinico: Poca concentración, trastorno del aprendizaje, no déficit motor ni visual.

OBJETIVO 6

6.1 Utilidad de los hallazgos en la ecografía Doppler de modificaciones cuantitativas en valores de velocidades, índice de resistencia y pulsatilidad de vasos cerebrales para predecir modificaciones del flujo sanguíneo cerebral antes de que se produzcan cambios estructurales en estos pacientes.

Las alteraciones vasculares preceden al daño tisular en los pacientes que han recibido radioterapia por esta razón se considera que la afectación vascular es crucial en la patogénesis del daño tisular. La fibrosis y necrosis de los tejidos normales son una expresión más tardía como consecuencia de la RT BbD35 La comprensión del proceso responsable del daño vascular es esencial en el desarrollo de estrategias para mejorar el daño radioinducido de los tejidos

normales, microscópicamente en los sitios de irradiación ocurre una infiltración leucocitaria que presumiblemente acelera o induce la atrofia parenquimatosa, fibrosis y necrosis en los tejidos normales, ha sido estudiado ampliamente el mecanismo molecular mediado por infiltración leucocitaria de los tejidos durante la inflamación, siendo establecido que bajo estas condiciones las moléculas de adhesión celular (CAMs) expresadas en leucocitos y células endoteliales controlan el tráfico de leucocitos desde la luz de los vasos sanguíneos, CAMs son involucradas en la cascada de eventos que desembocan en el movimiento de laminación, detención y transmigración de leucocitos a través del endotelio inflamado mientras que parece ser que una secuencia similar de eventos moleculares ocurre en tejidos normales tras la RT e induce infiltración leucocitaria. BbD36

Influencia del resultado de la ECOGRAFÍA DOPPLER en la toma de decisiones terapéuticas

Orientó el seguimiento de manera directa y sugirió otro método de examen en **10** pacientes:

En 4 de ellos : Se detectó la presencia de vasos de neoformación tumorales dentro del lecho quirúrgico antes que con otro método de diagnóstico por imágenes sugiriendo restos tumorales. **En otros tres pacientes** descartó esta posibilidad cuando los otros estudios de imágenes (incluyendo RM) fueron dudosos o sugirieron recidiva tumoral (poner fig. Samuel, Cristian 2 veces) por ecografía se pudo afirmar leucoencefalopatía (radionecrosis), en estos casos se sugirió realizar SPECT cerebral y en uno de los pacientes se logró realizar ERM (figura de Samuel Rodríguez espectroscopia) comprobándose el resultado sugerido en ecografía, en este caso se realizó nueva RM en otro centro especializado y se comprobó radionecrosis por imagen y por la evolución clínica posterior. En otros 3 pacientes se identificaron signos hemodinámicos al Dopplery en modo B, de edema cerebral, progresión de la hidrocefalia por disfunción de catéteres o hidrocefalia estabilizada o exvacuo.

- **En seis casos** se identificaron alteraciones vasculares extracraneales que no se diagnosticaron con otros métodos de diagnóstico y alteraciones vasculares intracerebrales: asintomáticas en ----- casos como telangectasias (fig. elissannys) calcificaciones o ecogenicidades focales parenquimatosas .---- (eberto).

- En dos casos se detectaron alteraciones que sugirieron isquemia,
- en tres pacientes se detectaron alteraciones vasculares antes de comenzar la RT.

- **En 3 casos** no se encontraron alteraciones específicas ó inequívocas de vasculopatía intracerebral o extracraneal (TSA) pero la ausencia de alteraciones cerebrales en modo B y de alteraciones en calibres, morfología y parámetros hemodinámicos vasculares intracerebrales y de vasos del cuello también orientó el seguimiento.

En el % casos a partir de las alteraciones vasculares encontradas en la ecografía Doppler se realizaron test psicométricos y cognitivos individualizados para la edad lo que ayudó a detectar alteraciones en las esferas cognitivo afectiva que no se habían explorado y se sugirió la realización de SPECT perfusión para corroborar alteraciones del flujo regional que pudieran explicar desde el punto de vista funcional áreas cerebrales relacionadas con estas alteraciones a partir de lo cual se orientó manejo específico de estos casos por cuidadores y maestros.

6.2 Influencia de los resultados en la toma de decisiones terapéuticas.

Impacto.

Un aspecto ideal sería que a partir de los hallazgos cuantitativos y cualitativos en la ecografía Doppler se modificara el tratamiento de tal manera que las complicaciones vasculares pudieran tratarse desde el inicio de la sospecha de su aparición (citar) modificando o contrarrestando los efectos a largo plazo, digamos la rápida evaluación de las posibilidades por ejemplo de cámara hiperbárica ante la sospecha de radionecrosis,(CITAR), aunque inicialmente se necesite realizar estudios que corroboren los diagnósticos, a falta de la correlación específica con los datos que aporta la ecografía Doppler , cabría utilizar los mismos patrones de oro que hemos utilizado en esta investigación para la toma de decisiones terapéuticas. Indudablemente se necesitan muchas

Discusión

más investigaciones que apoyen o validen los resultados y la implementación más dinámica de la ecografía Doppler cerebral, de TSA y orbitaria en los propios servicios de oncología y radioterapia (citar).

Otros autores han utilizado la influencia de los hallazgos de su investigación en la toma de decisiones terapéuticas basados en la clasificación de Impacto (citar) de modo que se considera:

Impacto muy positivo cuando el resultado ha condicionado la actuación posterior de forma determinante es decir ha decidido procedimiento terapéutico inmediato.

Impacto positivo cuando el resultado ha dirigido o podría haber dirigido a otro examen o ha influido en el tratamiento médico.

Ausencia de impacto cuando no ha modificado para nada el manejo del paciente porque los resultados no han sido concluyentes o específicos, (citar) es decir, en el caso de nuestra investigación, la estrategia diagnóstica ha sido igual que si no se hubiera practicado la ecografía.

Teniendo en cuenta lo anteriormente citado podemos decir que a pesar del notable aporte en información de la ecografía cerebral, de TSA y orbitaria en nuestro estudio, solamente en el 55,56 % de los casos tuvo impacto muy positivo es decir se modificó la decisión terapéutica tras realizar otros estudios para corroborar el diagnóstico ecográfico, en un caso espectroscopia y en los otros con nueva RM contrastada y angiografía por RM.

En general la influencia, del Doppler Cerebral en el diseño del tratamiento es muy variable en los distintos estudios 39,44,77,78,117 estas citas no son más y se debe a los diferentes protocolos de tratamiento adoptados en los distintos centros hospitalarios por lo que el impacto clínico real de la ecografía Doppler incluso DTC aún no esté definido para muchas entidades específicas y menos en este grupo de pacientes en los cuales no se han reportado muchas investigaciones realizadas con esta técnica.

La primera aproximación diagnóstica y terapéutica es siempre de tipo clínico. Para poder establecer un tratamiento correcto que mejore la hemodinámica

cerebral es preciso conocer primero cuál es la situación en que se encuentra el paciente desde el punto de vista cardiovascular y si bien en condiciones críticas no es imprescindible conocer el diagnóstico etiológico exacto sino que es suficiente con tener información sobre la situación fisiopatológica en que se encuentra, si podemos definir ambos diagnósticos es mejor, la programación inicial del tratamiento se tiene que adecuar sobre bases fisiopatológicas, y adecuación significa flexibilidad. En cada caso la evolución del paciente seguida de cerca mediante un buen control clínico y una buena monitorización continua, seriada de la hemodinámica cerebral indicará en cada momento cual debe ser la terapéutica adecuada.

6.3 EVOLUCIÓN EN EL TIEMPO Y MÉTODOS IMAGENOLÓGICOS DISPONIBLES. PROPONIENDO NUEVO ALGORITMO DE EVALUACION (figura ALGORITMO anexo)

El tiempo es un factor fundamental en la evaluación de los pacientes operados e irradiados por tumores cerebrales, es importante para los cambios tisulares por la cicatrización tras la cirugía, por los cambios tras la radioterapia (I/t gaensler, grossman , emergency neuroradiology).El carácter dinámico de la ultrasonografía aporta una ventaja evidente frente al resto de técnicas de imagen funcional: además de permitir un diagnóstico en un momento determinado, permite la monitorización seriada en tiempo real a la cabecera del paciente de la vascularización cerebral de grande y mediano calibre y evaluar el estado anatómico del parénquima cerebral, se ha señalado que no es útil en el diagnóstico de isquemia en la primeras 24 horas.

El hecho de poder evaluar no solo la vascularización cerebral sino extracerebral al momento de realizar la exploración con ecografía Doppler permite definir cuando comenzaron a aparecer alteraciones vasculares por ejemplo en nuestro estudio como se observa en el gráfico FF se pudo definir que comenzaron a aparecer alteraciones vasculares en los IR en todas las arterias cerebrales a los dos años de irradiados, que las principales arterias cerebrales ACA, ACM, ACP mantuvieron IR próximos a 0.50 que aunque bajos se comportan similar probablemente por los mecanismos de autorregulación

cerebral para mantener un flujo constante y en las oftálmicas se detectan las alteraciones con notoriedad así como más precozmente.

Si bien es difícil, fuera del contexto clínico del paciente, la interpretación de las alteraciones de los parámetros de FSC obtenidos secuencialmente con ecografía Doppler, la evaluación con este método tiene una ventaja sobre otros métodos de imágenes disponibles, en que la velocimetría Doppler va avisando de cambios vasculares cuando aun no se han producido alteraciones estructurales evidentes y aunque se detectan fundamentalmente cambios en grandes arterias ACA, ACM, ACP, al ser muchos vasos para evaluar, y al obtener datos cualitativos y cuantitativos, al ser posible compararlos entre tiempo real, se obtiene información sobre los distintos territorios vasculares cerebrales y permite la valoración del flujo sanguíneo regional focal y global además ofrece la posibilidad de comparar con áreas vasculares similares del otro hemisferio cerebral .

Previo a la radioterapia inicial y antes de la decisión de reirradiación (Figura Algoritmo anexo) la información que aporta la ecografía Doppler sobre la existencia o no de alteraciones en los vasos del sector craneal, extracraneal y el estado del parénquima cerebral es muy importante en la población pediátrica, ya que las condiciones individuales que pueden predisponer a desarrollar tardíamente leucoencefalopatía se desconocen y podrían tener su origen en alteraciones vasculares preexistentes agravadas, o de aparición en el curso del tratamiento como estenosis vasculares, alteraciones isquémicas, signos de enfermedad cerebrovascular que no se exploran actualmente por ningún método de imagen. Por IRM se define actualmente grado de leucoencefalopatía cuando ya está establecida (citar).

Durante el seguimiento terapéutico (Fig. Algoritmo)

Otra aplicación clínica es en la monitorización de la hipertensión endocraneal (HTE) que tiene valor de seguimiento terapéutico y pronóstico, la monitorización exclusiva de los parámetros tradicionales PIC y PPC se considera en la actualidad insuficiente especialmente en HTE aguda severa siendo necesario cotejarlos con la medición simultánea de otras variables

relacionadas con el estado metabólico y hemodinámico cerebral, la llamada monitorización hematometabólica cerebral dentro de las que destaca la técnica de ultrasonido Doppler cerebral que es importante para descartar la HTE secundaria a alteraciones en la vascularización tumoral o por proporcionar detalles del flujo sanguíneo cerebral global y regional, las características del flujo en los grandes vasos cerebrales y por consiguiente del estado de la PPC, combinando esta información con los hallazgos de otras técnicas funcionales cerebrales como RM difusión, perfusión y espectroscópica, TAC con xenón, flujometría laser-Doppler, PET, técnicas de oximetría cerebral (citar), entre otras.

La información que nos aporta la neurosonografía Doppler debe ser obtenida cuidadosamente e interpretada en el contexto clínico del paciente.

Las imágenes de los métodos diagnósticos son dudosas por eso aunar la información que nos aporta cada uno ayuda a tener una idea más objetiva de la situación real del paciente, la pauta la debe marcar la información funcional que sean capaces de aportarnos estos métodos no solo en el lecho tumoral o en el tejido sano sino sobre el estado de la vascularización regional y global.

6.4. APLICACIÓN CLÍNICA. Ventajas y limitaciones de esta investigación.

Las **limitaciones** de nuestro estudio están dadas por:

1. El pequeño número de la muestra $n=18$.
2. Varios sitios de localización tumoral.
3. Varios tipos histológicos de tumor.
4. Grupos de edades amplios o heterogéneos.
5. Imposibilidad de visualizar la microvascularización cerebral normal o tumoral.
6. Grosor de la pared de vasos intracerebrales no es posible evaluar con la técnica de ecografía Doppler cerebral utilizada.

Tiene **ventajas** sobre otros trabajos similares en que:

- 2 Se realizó un estudio secuencial a largo plazo 4-6 años postratamiento, existen pocos trabajos reportados en niños a largo plazo

3. Que la ecografía Doppler cerebral se realizó visualizando directamente las estructuras vasculares cerebrales y el parénquima cerebral, sin interposición ósea, a diferencia de otros estudios con Doppler transcraneal en niños
4. Que la evaluación se realiza en tiempo real, a diferencia de los métodos de imágenes fijas como RM y TAC.
4. Que el examen es inocuo, fácilmente reproducible y puede realizarse a la cabecera del paciente.
5. Que se encuentran alteraciones en los parámetros hemodinámicos de flujo sanguíneo (velocidades, IR, IP) antes de que se produzcan alteraciones estructurales que es lo que habitualmente es posible diagnosticar con métodos de diagnóstico por imágenes actualmente utilizados como TAC, RM, SPECT.
6. Es posible ver los calibres vasculares pero no al grosor de la pared de arterias intracerebrales con las técnicas ecográficas disponibles hasta el momento para uso asistencial.
7. Se combina la información en modo B del estado del parénquima cerebral y el sistema ventricular morfológica y relativamente funcional en tiempo real con la información hemodinámica de la macrovascularización cerebral intracraneal y extracraneal incluidos vasos del cuello y oftálmicas.

6.5. Comentarios finales y Recomendaciones.

La ecografía en la evaluación de parámetros hemodinámicos en la vascularización cerebral, disponibilidad, aplicabilidad, reproductibilidad.

En nuestro escenario es posible utilizar la ecografía Doppler cerebral en pacientes con áreas de craniectomías, es una técnica disponible, sin riesgos para el paciente, fácil de reproducir, cabe definir si los resultados contribuirán a cambiar la decisión terapéutica, de momento orientan a la realización de otro estudio y a variar la conducta de seguimiento, para ello es necesario realizar un estudio más amplio en el número de pacientes y con más centros asistenciales involucrados.

Es posible que en muy poco tiempo esté al alcance de nuestra actividad asistencial tecnología altamente especializada que ya está incorporada a los ultrasonidos diagnósticos (citar USMI de Vivian) que permite visualizar la microvascularización, y han permitido comprender mejor las respuestas tisulares a las radiaciones y diferentes mecanismos de acción, ya existe, está implementada para uso experimental (19de caster) En los estudios cerebrales tiene el inconveniente de la interposición ósea, necesita contrastes que encarecen el proceder y existe disponibilidad limitada porque no todos los países la poseen, se reporta su uso en Europa, pero no están destinadas ampliamente a la esfera asistencial Citar. Las modalidades nuevas crean imágenes sobre la base de la interacción de fuentes de energía de diversos tipos con los diferentes tejidos. Las unidades de resolución espacial en las imágenes han bajado de milímetros a nanómetros, permitiendo mostrar imágenes en tres o cuatro dimensiones. Estas imágenes ofrecen perspectivas diferentes del cuerpo humano que no son posibles con técnicas convencionales.

Actualmente, el diagnóstico por imagen une bajo el mismo techo técnicas tan diversas como la radiografía simple convencional y digital, ecografía, TAC, RM, radiología intervencionista, medicina nuclear, imagen oftalmológica, y también métodos paramédicos en las ciencias biomédicas en general, farmacología e informática. Ya no hay fronteras claras entre la simple adquisición de imágenes del cuerpo humano, anatómicas o metabólicas, el desarrollo de nuevos radiofármacos y contrastes, o almacenaje y distribución de datos: toda forma parte del diagnóstico por imagen.

Las imágenes a nivel molecular constituyen la verdadera medicina preventiva que nos permita “ver” , antes de que la alteración estructural sea “visible” macroscópicamente, que es lo que ahora diagnosticamos, esto además representa la más deseada posibilidad de todos los investigadores en el tema cáncer, para evaluar el efecto terapéutico sobre la angiogénesis tumoral () como se demuestra en un sin número de publicaciones (CITAR) y sobretodo para la determinación de la predisposición genética a determinadas

Discusión

enfermedades y su prevención precoz sin embargo, Existen diversas barreras económicas, burocráticas y legales en el camino hacia la medicina Molecular, que restringen muchas de sus posibles aplicaciones y reducen sus objetivos terapéuticos a pequeños grupos. La imagen molecular solo tendrá impacto si se vincula a terapias eficaces e individualizadas y causa algún beneficio en el tratamiento o un avance en la comprensión final del diagnóstico.

El enorme aumento de técnicas de diagnóstico por imagen hace que sea cada vez más difícil y desafiante llegar a decisiones apropiadas respecto a cómo escoger entre diferentes exploraciones y cómo interpretar sus resultados. Para decidir si la exploración neurosonografía Doppler cerebral secuencial durante el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales a través de la áreas de craniectomía realmente representa un avance clínico valioso se deben realizar más investigaciones con mayor número de pacientes y distintos diseños específicos digamos solo el mismo tipo histológico, en otras edades, más tiempo de evolución, etc. , para obtener nuevas evidencias de la utilidad, coste-eficiencia y beneficio, apoyando las decisiones en la investigación sobre el impacto del diagnóstico en el manejo del paciente.(Rinck bb radiología ivest y futuro)

Todos los esfuerzos apuntan a las modificaciones de los estudios y los componentes del tratamiento con un enfoque interdisciplinario con el objetivo de optimizar las estrategias terapéuticas y prolongar la supervivencia y la calidad de vida de niños y jóvenes con tumores cerebrales.

Creemos que el modesto aporte de nuestra investigación con ecografía Doppler combinada con ecografía de TSA y orbitaria en la evaluación hemodinámica de la vascularización cerebral permite tener una visión más completa de la fisiología cerebrovascular en este grupo de pacientes, imprescindible, para comprender la variabilidad de mecanismos vasculares que se desencadenan y ocurren temporoespacialmente relacionados con la radioterapia. Este método junto a otras técnicas de imagen funcional en niños (citar) y las más recientes variantes de imagenología molecular, nos

Discusión

permite evaluar mas integralmente al paciente, como un todo, sin aislar partes de él.

Al ser una muestra pequeña no es posible hacer inferencias para otros grupos poblacionales, para lo cual se necesitarían un mayor número de pacientes pero la utilidad de la ecografía en la práctica pediátrica ya ha sido demostrada antes y la información que hemos podido comprobar que aporta por los resultados obtenidos y su significación estadística es de gran valor en el seguimiento de este grupo especial de pacientes, lo que unido a su inocuidad y facilidad de implementación, hace que sea posible usarla con fines asistenciales y de investigación combinándola con otras técnicas de imagen.

De acuerdo a los resultados obtenidos y dada la información que ofrece la técnica de ecografía Doppler cerebral, anatómica , funcional y en tiempo real , en la evaluación secuencial de los parámetros hemodinámicos de la “macrovascularización” cerebral en estos pacientes creemos que es posible aplicar los conocimientos obtenidos a la práctica clínica, podría convertirse en un procedimiento estándar inicial de los servicios de oncología y radioterapia con el cual se evalué la circulación cerebral en pacientes de cualquier edad que tengan vías de acceso por ecografía sin interposición ósea, el caso particular de pacientes con tumores cerebrales operados podrían evaluarse después de la cirugía, antes de radioterapia y en varios momentos después de irradiados para medir cuantitativamente velocidades, índices de resistencia y pulsatilidad en los vasos sanguíneos cerebrales que permitan valorar alteraciones precoces de la hemodinámica cerebral antes de que se defina una alteración estructural por otras técnicas de “macroimagen”; en combinación con otras técnicas de imágenes incluidas las nuevas técnicas de imagenología molecular podría significar la apertura de una ventana terapéutica que permita individualizar el tratamiento con radio y quimioterapia y monitorizar en tiempo real las estrategias de prevención de neurotoxicidad vascular a largo plazo antes, durante la irradiación cerebral terapéutica. Es cada vez mas necesario trabajar en equipo para la adecuada interpretación de los resultados morfológicos y funcionales que aportan los métodos de imágenes, su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Discusión

Creemos que este trabajo da paso a investigaciones en mayor número de pacientes con diseños más particulares, por ejemplo en sitios estandarizados de localización del tumor, localización de volúmenes de irradiación en regiones de particular interés en pediatría como las involucradas en afectaciones cognitivas, combinando esta con otras técnicas de imagen funcional.

Este constituye un reporte inicial de un estudio prospectivo a más largo plazo que continuará aún después de terminado el período propuesto en esta tesis para evaluar no solo los cambios hemodinámicos vasculares cerebrales tardíos si no, si es posible revertirlos con intervenciones terapéuticas específicas y evidenciarlos con varias técnicas de imágenes combinadas, en este grupo tan sensible como son los pacientes pediátricos con tumores cerebrales irradiados.

**REFERENCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Rueckriegel SM, Hernaiz P, Bruhn H. Supratentorial neurometabolic alterations in pediatric survivors of posterior fossa tumors. *J. Radiat Oncol Biol. Phys* 2012; 82(3):1135-1141.
- Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, van der Ploeg HM, Grit J, Muller M, Postma TJ, Jolles J, Slotman BJ, Struikmans H, Taphoorn MJ: Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study. *Lancet*. 2002; 360: 1361-1368.
- Merchant TE, Conklin HM, Wu S, et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: Prospective evaluation of cognitive, endocrine and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009;27:3691–3697.
- Brown WR, Blair RM, Moody DM, Thore CR, Ahmed S, Robbins ME, Wheeler KT. Capillary loss precedes the cognitive impairment induced by fractionated whole-brain irradiation: A potential rat model of vascular dementia. *J Neurol Sci* 2007, 257(1-2):67-71.
- Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1489-95.
- Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004;10:293–310.
- Lyubimova N, Hopewell JW. Experimental evidence to support the hypothesis that damage to vascular endothelium plays the primary role in the development of late radiation-induced CNS injury *Br J Radiol*. 2004; 77:488-492
- Nordal RA, Wong CS: Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005, 62:279-287
- Coderre JA, Morris GM, Micca PL, Hopewell JW, Verhagen I, Kleiboer BJ, Van der Kogel AJ: Late effects of radiation on the central nervous system: role of vascular endothelial damage and glial stem cell survival. *Radiat Res* 2006, 166:495-503.
- Folkman J, Camphausen K: Cancer: Enhanced: What does radiotherapy do to endothelial cells? *Science* 2001, 293:227-228
- Strenger V, Sovinz P, Lackner H, Dornbusch HJ, Lingitz H, Eder HG, Moser A, Urban C. Intracerebral cavernous hemangioma after cranial irradiation in childhood. Incidence and risk factors. *Strahlenther Onkol*. 2008 May;184(5):276-80.
- Grill J, Couanet D, Cappelli C et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma *Ann Neurol*. 1999; 45: 393-396.
- Fouladi M, Langston J, Mulhern R et al. Silent lacunar lesions detected by magnetic resonance imaging of children with brain tumors: a late sequela of therapy. *J Clin Onco*. 2000; 18: 824-831.

Baumgartner JE, Ater JL, Ha CS et al. Pathologically proven cavernous angiomas of the brain following radiation therapy for pediatric brain tumors *Pediatr Neurosurg*. 2003; 39: 201-207.

Nieder C, Andratschke N, Atsner ST: Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat Oncol* 2007;2:23.

Nordal RA, Nagy A, Pintilie M, Wong CS: Hypoxia and hypoxia-hypoxia inducible factor-1 target genes in central nervous system radiation injury: a role for vascular endothelial growth factor. *Clin Cancer Res* 2004;10:3342-3353. PubMed

Pavlakakis SG, Rees RC, Huang X, et al. Transcranial Doppler ultrasonography in infants with sickle cell anemia: baseline data from the BABY HUG Trial. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(2):256-259.

Schebesch KM, et al. Doppler ultrasound measurement of blood flow volume in the extracranial internal carotid artery for evaluation of brain perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2007;29(2):210-214.

Ding Y; Hua Y; Duan A , Clinico-transcranial Doppler sonography monitoring on vasospasm and delayed cerebral ischemia after resection of intracranial tumors. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1997;35(9):522-6.

Hahn C, Zhou S, Raynor R, et al. Dose-dependent effects of radiation therapy on cerebral blood flow, metabolism, and neurocognitive dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1082-1087.

Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al: Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure(ICP). *Surg Neurol* 2004; 62:45-51.

Strouse J, Cox C, Melhem E et al .Inverse correlation between cerebral blood flow measured by spin-label (CASL) MRI and neurocognitive function in children with sickle cell anemia (SCA) *Blood* 2006; 108(1):379-381.

Grolimund P, Seiler RW, Aaslid R, et al: Evaluation of cerebrovascular disease by combined extracranial and transcranial Doppler sonography: Experience in 1,039 patients. *Stroke* 1987; 18:1018-1024.

Saqqur M; Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med* 2007; 35(5):S216-S223.

Ruza F y col. Cuidados Intensivos Pediatricos 3ª ed. Madrid: Ediciones Norma-Capitel; 2003.

Pérez-Higueras, A, Cabañas F. Neuroultrasonografía Clínica. Madrid: Ediciones Norma;1990.

Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain : cerebral hemispheres. *eurorology* 1998;50:1699-1708[PubMed][9633714].

Ragauskas A, Daubaris G, Dziugys A, et al: Innovative non-invasive method for absolute intracranial pressure measurement without calibration. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95:357-361.

Kalifa C, Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? *J Neurooncol.* 2005;75(3):279-85.

Fan QH, Liu CF, Tian Y. Surveillance of cerebral blood circulation changes by transcranial Doppler ultrasonography in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *Ai Zheng.* 2003 Oct;22(10):1081-3.

Kim JH, Brown SL, Jenrow KA, Ryu S. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol.* 2008;87(3):279-86.

Schoning M, Hartig B. Age dependence of total cerebral blood flow volume from childhood to adulthood. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:827-833.

Chan YL, Yeung DK, Leung SF, et al. Dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging in late radiation-induced injury of the brain. *Acta Neurochir Suppl* 2005;95:173-175.

Price SJ, Jena R, Green HA, et al. Early radiotherapy dose response and lack of hypersensitivity effect in normal brain tissue: A sequential dynamic susceptibility imaging study of cerebral perfusion. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:577-587.

Fuss M, Wenz F, Scholdei R, et al. Radiation-induced regional cerebral blood volume (rCBV) changes in normal brain and low grade astrocytomas: quantification and time and dose-dependent occurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:53-58.

Friedman DL, Constine LS. Late effects of cancer treatment. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, editors. *Pediatric radiation oncology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005.

Heckl S, Aschoff A, Kunze S. Radiation-induced cavernous hemangiomas of the brain: a late effect predominantly in children. *Cancer.* 2002; 94: 3285-3291.

Bitzer M, Topka H. Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. *Stroke.* 1995; 26: 131-136.

Vigliani MC, Sichez N, Poisson M et al. A prospective study of cognitive functions following conventional radiotherapy for supratentorial gliomas in young adults: 4-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 35: 527-533.

Oppenheimer JH, Levy ML, Sinha U et al. Radionecrosis secondary to interstitial brachytherapy: correlation of magnetic resonance imaging and histopathology. *Neurosurgery.* 1992; 31: 336-343.

Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1984; 60:37-41.

Torbey MT, Hauser TK, Bhardwaj A, et al. Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32:2005-2011.

Clavo B. Modificación del flujo sanguíneo carotídeo y cerebral mediante estimulación eléctrica de la médula espinal cervical. Estudio preliminar del potencial radiosensibilizante [tesis doctoral]. Madrid: Univ. Autónoma de Madrid; 2003.

Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, Guterman LR, Hopkins LN. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. *Neurocrit Care* 2005; 2: 352–66.

Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 26–34.

Cabrera A, Fernandez-Ruanova MB, Saralegui I, Astigarraga E, Vicente I, Mateos B, Fernandez-Pardavila E, Villanua J, Capelastegui A, Romera MC, Gomez-Beldarrain MA, Catalan G. Análisis de la adecuación de las indicaciones diagnósticas de las siguientes técnicas de aplicación de la RM cerebral: Espectroscopia por RM, Difusión, Perfusión de Gadolinio y RM funcional-activación cerebral en el diagnóstico neurológico avanzado. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2009. Informe nº Osteba D-09-02.

Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood *Lancet Oncol.*2004; 5:399-408.

1. UNICEF. Cumbre Mundial en favor de la Infancia. Nueva York ; 1990.
2. Organización de Naciones Unidas. Declaración sobre la supervivencia, la protección y el desarrollo del niño. Nueva York: ONU; 2013.
3. UNICEF. Plan de acción para la aplicación de la Declaración Mundial en favor de la Infancia. Nueva York: La organización; 1990.
4. Riveron R. Estrategias para reducir la mortalidad infantil, Cuba 1959-1999. *Rev Cub Pediatr* 2000; 72(3):147-64.
6. Ministerio de Salud Pública, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de Salud: Situación de Salud en Cuba. Indicadores Básicos.MINSAP; 2014
7. De la Osa J. Situación de salud de Cuba [editorial].Boletín Epidemiológico Semanal del IPK 2004; 14 (1) 3 -5
8. Pellicer A, Cabañas F. Hemodinámica y oxigenación cerebral: Contribución de la espectroscopia cercana al infrarrojo. En: Raspall F, Demestre X, (Eds.) Tópicos en Neonatología. 1ª ed. Barcelona: EASO, 1999; 327-375.
9. García-Alix A, García J, Blanco D, Quero J, Esqué M.T, Figueras J. Asfisia perinatal y parálisis cerebral. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 40-42.
10. Cabañas F, Pellicer A, Valverde E, Quero J. Monitorización no invasiva de la hemodinámica cerebral en el recién nacido. *Rev Neurol* 2000; 31: 775-83.
11. Babcock DS. Sonography of the brain in infants: role in evaluating neurologic abnormalities. *AJR* 1995; 165(2):417-23.

12. Cabañas F, Pellicer A. Doppler con imagen de flujo en color (CDFI). Aplicaciones en la evaluación del cerebro neonatal. En: Raspall F, Demestre X, eds. Tópicos en Neonatología. Barcelona: EASO, 1999; 327-375
13. Bada HS, Hajar W, Chua C, Summers DS: Non invasive diagnosis of neonatal asphyxia and intraventricular hemorrhage by Doppler ultrasound. *J Pediatr* 1979; 95: 775-779
14. Rennie JM, Coughtrey H, Morley R, Evans DH. Comparison of cerebral blood flow velocity estimation with cranial ultrasound imaging for early predictor of outcome in preterm infants. *J Clin ultrasound* 1995, 23:27-31
15. Schortland DB, Levene M, Archer N, Show D, Evans D. Cerebral blood flow velocity recording and the prediction of intracranial hemorrhage and ischaemia. *J Perinat Med* 1990; 18: 411 - 417.
16. Domínguez F. Asfixia en Cuba. Preguntas al experto [publicación en línea] Julio 2004 [citado de 24 de julio de 2004]. Disponible en: URL: <http://www.uvirtual.sld.cu> .
17. Martín-Ancel A, García-Alix A, Gaya F, Cabañas F, Burgueros M, Quero J. Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *J Pediatr* 1997; 5 (127): 786-793.
18. Grupo de Evaluación de tecnologías Sanitarias. Introducción de tecnología sanitaria en hospitales. Portal de Salud de Cuba [publicación en línea] 1999 Disponible en: URL: <http://www.tecnologíahospitales.sld.cu>
19. Ley J, Vega M, Ochoa M, Durán C. Análisis discriminante para la evaluación hemodinámica de la circulación arterial periférica. *Rev. Cub. Med* 1987; 26(9):979-84.
20. Oliva J, Savio A, Carrillo L, Call G. Ondas de velocidad de flujo en la arteria umbilical: importancia de la ausencia de flujo diastólico. *Rev. Cub. Obstet. Ginecol* 1990; 16 (2):121-6.
21. López C, García L, Silveira U, Ballesteros A, Fernández F. Correlación entre el índice pene/brazo medido por Doppler y la faloarteriografía, en el estudio de la disfunción sexual eréctil. *Rev. Cub. Med*; 1990 29(1):21-6.
22. Sandin N, Bernal A. Ultrasonido Doppler transfontanelar. XXIII Congreso de Pediatría y II Congreso Internacional la salud del menor de cinco años. Ciudad de La Habana. Libro de ponencias, pág. 184, 1997
23. Sandin N. Ultrasonido Doppler Transfontanelar. III Reunión anual de Cirugía Vascul. CIMEQ Ciudad de La Habana, 1998
24. Sandin N, Barroso E, Fermín E, Bernal A. Ultrasonido Doppler Transfontanelar en malformaciones arteriovenosas que involucran la vena de Galeno. Conferencia. En: Avances recientes en Neurología. Simposio internacional. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Ciudad de La Habana, libro de ponentes; pág 5, 1998
25. Archer LN, Levene MI, Evans DH. Cerebral artery Doppler ultrasonography for prediction of outcome after perinatal asphyxia. *Lancet* 1986; 15 (2):1116-8.
26. Allan WC, Holt PJ, Sawyer LR, et al. Ventricular dilation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. Natural history and therapeutic implications. *Amer J of Dis in Child* 1982; 136:589-93.

27. Dykes FD, Dunbar B, Lazarra A, et al. Posthaemorrhagic hydrocephalus in high-risk preterm infants: natural history, management, and long-term outcome. *J Pediatr* 1989; 114:611-18.
28. Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP, et al. Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J Pediatr* 1982; 100:469-75.
29. López Barrio A. Neuroultrasonografía Doppler. En: Pérez-Higueras A, Cabañas F. (Eds.). *Neuroultrasonografía Clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990. 235-249
30. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant from pathogenesis to prevention. *Brain Dev* 1997; 19:519-34.
31. Babcock D. Ecografía Doppler en Pediatría. En: Taylor K, Burns P, Wells P, editores. *Aplicaciones Clínicas de la Ecografía Doppler*. 2ª ed. Madrid: Marban; 1998. 288-300
32. Cheung YF, Lam PK, Yeung CY. Early postnatal cerebral Doppler changes in relation to birth weight. *Early Hum Dev*. 1994 Apr 30; 37(1):57-66.
33. Deeg KH, Rupprecht T. Pulsed Doppler sonographic determination of normal values of blood flow velocities in the anterior cerebral artery in premature and newborn infants. *Klin Padiatr*. 1988 Jul-Aug; 200(4):307-15
34. Rehan VK, Fajardo CA, Haider AZ, Alvaro RE, Cates DB, Kwiatkowski K, Nowaczyk B, Rigatto H. Influence of sleep state and respiratory pattern on cyclical fluctuations of cerebral blood flow velocity in healthy preterm infants. *Biol Neonate*. 1996; 69(6):357-67.
35. Perlman JM, MacMenamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood flow velocity in respiratory distress syndrome: relation to the development of intraventricular haemorrhage. *N Eng J Med*. 1983; 309: 204-209
36. Van Bel F, Steendijk P, Teitel DF, de Winter JP, Van der Velde ET, Baan J. Cerebral blood flow velocity: the influence of myocardial contractility on the velocity waveform of brain supplying arteries. *Ultrasound Med Biol*. 1992; 18(5):441-9.
37. Horgan G, Rumack C, Hay T, Manco-Johnson M, Merenstein G, Esola C. Absolute Intracranial Blood-Flow velocities evaluated by Duplex Doppler Sonography. *AJR* 1989;152: 1025-59.
38. Wilkinson WE. Regional cerebral blood flow measurements in humans by xenon 133 clearance. *Cerebrov Brain Metab Rev* 1990; 2: 283-327.
39. Catafau A, Domenech R, Lomeña F. Neuroimagen en Medicina Nuclear. *Todo Hospital* 1995; 120:43-58.
40. Valverde E, Pellicer A, Gayá F, Madero R, Quero J, Cabañas F. Cerebral haemodynamics in preterm babies: A study with Doppler color flow imaging (CDFI) and Near Infrared Spectroscopy (NIRS). *Pediatr Res* 1998; 44: 448A
41. Blickman H. Radiología pediátrica Los requisitos. 2ª Ed. Harcourt Brace. Madrid: Mosby 1999; p 256- 301
42. Quero J. Indicaciones y utilidad de la Neuroultrasonografía. En: Pérez-Higueras, Cabañas F. (Eds.). *Neuroultrasonografía Clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990.15-21.

43. Raju TN, Zikos E. Regional cerebral blood velocity in infants. A real-time transcranial and fontanellar pulsed Doppler study. *J Ultrasound Med.* 1987 Sep; 6(9):497-507
44. López Barrio A. La ecografía tipo Doppler Duplex en pediatría. Primeros resultados en flujo cerebral y trasplante renal. *Radiología* 1987; 29: 377-382
45. Deeg KH. Colour flow imaging of the great intracranial arteries in infants. *Neuroradiology.* 1989; 31(1):40-3.
46. Grant G, White M, Schellinger D, Choyke P, Sarcone A. Cranial Duplex sonography of the Infant. *Radiology* 1987; 163:177-185.
47. Volpe J, Perlman M, Hill A. Cerebral blood flow velocity in the human newborn. The value of its determination. *Pediatric* 1982;70:147-152.
48. Taylor G , Catena LM, Gari N D. Intracranial flow patterns in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Preliminary observations with Doppler U.S. *Radiology* 1987 .165:671-674.
49. Raju TNK. Cerebral Doppler studies in fetus and newborn infant. *J Pediatr* 1991;119:165-174.
50. Mitchel DG, Merton D M, Needleman LN. Neonatal Brain: Color Doppler Imaging. Part I. Technique and vascular anatomy. *Radiology* 1988; 167:303-306.
51. Mitchel DG et al. Color Doppler Imaging. Part II. Technique and vascular anatomy. *Radiology* 1988; 167:307-310.
52. Bode H, Eden A. Transcranial Doppler sonography in children. *J Child Neurol.* 1989; 4 Suppl: S68-76.
53. Ozek E, Koroglu TF, Karakoc F, Kihc T, Tangoren M, Pamir N, Basaran M, Bekiroglu. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in term newborns *Eur J Pediatr.* 1995 Jan; 154(1):60-3
54. Gilabert R. Ecografía Doppler: Bases técnicas, limitaciones y posibles errores de valoración, En: Curso Teórico Práctico de Ecografía Intervencionista y Doppler. Corporación Sanitaria Clinic. Barcelona 1999, 8-16.
55. Taylor KJW. Doppler US. Part I: Basic principles, instrumentation and pitfalls. *Holland S. Radiology* 1990; 174, 297-307
56. Merrit CRB. Doppler US: The Basics. *Radiographics* 1991;11,109-119.
57. Grant E. Duplex ultrasonography; its expanding role no invasive vascular diagnosis. *Radiol. Clin N Amer* 1985; 23: 563-582.
58. Morales C.: Lesiones hipoxico-isquémicas del sistema nervioso central en el período perinatal. *Rev Esp de Perinatología* 2002 ; 35, 1,120-125
59. Erickson S. Neck, Orbit and Neonatal Brain. En: Foley D. ed. *Color Doppler Flow Imaging.* New England. Andover Medical Publishers, 1991.p. 59-65
60. Mac Donald DA; Potter J: The distribution of blood to the brain. *J Physiol* 1951; 114: 356-371. Citado de: Erickson S. Neck, Orbit and Neonatal Brain 1991, 60-61.

61. Mitchell DG, Merton Da, Graziani LJ, Desai HJ, Desai SA, Wolfson PJ. Right Carotid Artery ligation in neonates: classification of collateral with color Doppler imaging. *Radiol* 1990; 175:117-123.
62. Saumet M, Boudelike CI, Leftheriotis G, Abraham P, De Bray JM, Saumet JI. Methodologie de l'écho-Doppler couleur en néonatalogie. *J.E.M.U.*:1992,13; 2:107-112
63. Wong WS, Tsuruda J, Liberman R, Chirino A, Vogth J, Gangitano E. Color Doppler Imaging of Intracranial Vessels in the Neonate. *AJNR* 1989 152:1065-1070
64. Amiel-Tison C, Barrier G, Schider SM, Levinson G, Hughes SC, Stefani SS. A new neurologic and adaptative capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full term newborn. *Anesthesiology* 1982; 56:340-50.
65. Prechtl HF. Examen neurológico del recién nacido de término. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1985:26-98.
66. Fenichel GM. Neonatal Neurology. 2nd ed, New York: Churchill Livingstone; 1985:1-21.
67. Universidad de California. Instituto de Desarrollo Humano. Manual para las escalas de Bayley de desarrollo infantil. Berkeley: El Instituto; 1964.
68. Romagnoli C, Papacci P, Zecca E, Giannantonio C, De Carolis MP, Tortorolo G. Normal neonatal values of ophthalmic and central retinal artery blood flow velocities. *Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001 Jul-Aug; 38(4):213-7.
69. Ben-Ami T, Yousefzadeh D, Backus M, Reichman B, Kessler A, Hammerman-Rozenberg C. Lenticulostriate vasculopathy in in-fants with infections of the central nervous system sonographic and Doppler findings. *Pediatr Radiol* 1990; 20:575-579
70. Hughes P, Weinberger E, Shaw DWW. Linear areas of echogenicity in the thalami and basal ganglia of neonates: an expanded association. *Radiology* 1991; 179:103-105
71. Burns P. Glosario Doppler. En: Taylor K, Burns P, Wells P, (Eds.). Aplicaciones clínicas de la Ecografía Doppler. 2da ed. Madrid: Marban; 1998. p 381-389.
72. Pardell H, Cobo E. Manual De Bioestadísticas 6ª Ed. Barcelona. Masson 1986, 199-204.
73. Bode H, Wais U. Age dependence of flow velocities in basal cerebral arteries. *Arch Dis Child*. 1988 Jun; 63(6):606-11.
74. Hioruchi I, Sanada S, Ohtakara S. Developmental and Physiologic Changes in Cerebral Blood Flow Velocity. *Pediatr Res* 1993; 34:385-388.
75. Archer LN, Evans DH, Levene MI. Doppler ultrasound examination of the anterior cerebral arteries of normal newborn infants: the effect of postnatal age. *Early Hum Dev*. 1985 Jan; 10(3-4):255-60.
76. Pezzati M, Dani C, Biadaioli R, Filippi L, Biagiotti R, Giani T, Rubaltelli FF. Early postnatal Doppler assessment of cerebral blood flow velocity in healthy preterm and term infants. *Dev Med Child Neurol*. 2002 Nov; 44 (11):745-52.
77. Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants. *Arch Dis Child*. 1987 Mar; 62(3):236-40.

78. Hsu CH, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. Duplex Doppler assessment of visceral and cerebral blood flow velocity in full-term newborns. *J Formos Med Assoc.* 1993 Sep; 92(9):803-6
79. Meerman RJ, van Bel F, van Zwieten PH, Oepkes D, den Ouden L. Fetal and neonatal cerebral blood velocity in the normal fetus and neonate: a longitudinal Doppler ultrasound study. *Early Hum Dev.* 1990 Dec; 24(3):209-17.
80. Meek JH, Tyszczuk L, Elwell CE, Wyatt JS. Cerebral blood flow increases over the first three days of life in extremely preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998 Jan; 78(1):F33-7
81. Evans DH, Levene MI, Shortland DB, Archer LN. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14(2):103-10.
82. Van Bel F, Van Zwieten PH, Guit GL, Schipper J. Superior mesenteric artery blood flow velocity and estimated volume flow: duplex Doppler US study of preterm and term neonates. *Radiology.* 1990 Jan; 174(1):165-9
83. Martinussen M, Brubakk AM, Linker DT, Vik T, Yao AC. Mesenteric blood flow velocity and its relation to circulatory adaptation during the first week of life in healthy term infants. *Pediatr Res.* 1994 Sep; 36 (3):334-982.
84. Evans NJ, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child.* 1990 Jan; 65:24-6.
85. Martinussen M, Brubakk AM, Vik T, Yao AC. Mesenteric blood flow velocity and its relation to transitional circulatory adaptation in appropriate for gestational age preterm infants. *Pediatr Res.* 1996 Feb; 39(2):275-80.
86. Yanowitz T, Yao A, Pettigrew K, Werner J, Oh W, Stonestreet B. Postnatal hemodynamic changes in very-low-birthweight infants. 1999; 87 (1) 370-380
87. Pellicer A, Valverde E, Gaya F, Quero J, Cabañas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2001 Feb; 24 (2):103-109.
88. Yoshida H, Yasuhara A, Kobayashi Y. Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates. *Pediatr Neurol* 19912, 105-110.
89. Chaddeuck VM, Cabtree HM, Blankenship JM, Adametz J. Transcranial Doppler ultrasonography for the evaluation of shunt malfunction in pediatric patients. *Childs Nerv Syst* 1991;7,27-30.
90. Sonesson SE, Winberg P, Lundell BP. Early postnatal changes in intracranial arterial blood flow velocities in term infants. *Pediatr Res.* 1987 Oct; 22 (4):461-4.
91. Papacci P, Romagnoli C, Favuzzi A, Luciano R, Giannini R, De Carolis MP, Tortorolo G. Doppler ultrasound of blood flow velocities in ophthalmic and central retinal arteries during the early neonatal period. *Am J Ophthalmol.* 1998; 126(5):691-7
92. Bada HS; Summer DS: Transcutaneous Doppler ultrasound: Pulsatility index, mean flow velocity, end diastolic flow velocity and cerebral blood flow. *J pediatr* 1984; 104:395-7.
93. Yao AC, Martinussen M, Johansen OJ, Brubakk AM. Phototherapy associated changes in mesenteric blood flow response to feeding in term neonates. *J Pediatr* 1994, 124: 309-12.

94. Pezzati M, Giani T, Gambi B, Dani C, Bertini G, Biangiotti R, Rubaltelli FF. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on cerebral blood flow velocity of the preterm newborn. *Acta Obst Gynecol Scand* 80: 818-22.
95. Pérez-Higueras A, Villar O. tumores y quistes. En: Perez-Higueras A, Cabañas F (Eds). *Neuroultrasonografía Clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:169-184.
96. Millán JM, Millares M. Aspectos técnicos del examen ultrasonográfico. Anatomía ecográfica cerebral normal. En: Perez-Higueras, Cabañas F. Pérez-Higueras A, Cabañas F (Eds). *Neuroultrasonografía Clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:3-21.
97. Farrugia S, Babcock DS. The cavum septi pellucidi: its appearance and incidence with cranial ultrasonography in infancy. *Radiology* 1981, 139:147-50
98. Shaw C, Alvord E. Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain* 1969; 92:213-233
99. López Barrio A. Neuroimagen: Ecografía Cerebral y Doppler Transfontanelar .En: Montilla Bono J, Gómez M. (Eds.). *Neurología y Neuropsicología Pediátrica*. Jaén : Soproargra; 1995:173-219
100. Pilu G, Falco P, Perolo A, Sandri F, Cocchi G, Ancora G, Bovicelli L. Differential diagnosis and outcome of fetal intracranial hypoechoic lesions: report of 21 cases. : *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 Apr; 9(4):229-36..
101. Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martínez Bermejo A, Arcas J, García Blázquez M. Primary intracranial arachnoidal cysts. A study of 67 childhood cases. *Childs Nerv Syst*. 1991 Sep; 7(5):257-63.
102. Millares M, Millán JM. *Ultrasonografía de la hidrocefalia*. En: Pérez Higuera A, Cabañas F (eds). *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:143-54
103. Cabañas F, Pellicer A. Hemorragia intraventricular. En: Pérez Higuera A, Cabañas F (eds). *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:47-75.
104. Pellicer A, Cabañas F. Encefalopatía Hipoxico -Isquémica. In: Perez-Higueras A, Cabañas F (eds). *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990 :77-97.
105. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981 Dec;56(12):900-4.
106. Brann BS , Qualls C, Wells L, Papile L. Asymmetric growth of the lateral cerebral ventricle in infants with posthemorrhagic ventricular dilatation. *J Pediatr*. 1991 Jan; 118(1):108-12.
107. Murphy, B P, Inder , T E; Rooks, V , Taylor, G A ; Anderson, N J Mogridge , N; Horwood, L J ; Volpe J J.: Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome . *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F37-F41
108. Grasby DC, Esterman A, Marshall P. Ultrasound grading of cerebral ventricular dilatation in preterm neonates. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2003; 39, 3:186
109. Garret W, Kossof G; Warren P. Cerebral ventricular size in children: two dimensional ultrasonic study. *Radiology* 1980, 136: 711-715.

110. Antoniuk S. Ecografía intracraneana: Anatomía y Medidas Normales; aplicación en el diagnóstico y control de las hidrocefalias. Publicación científica del CLAP No.1027, Montevideo,1984 pp1-64
111. Poland R, Slovis T, Shankaran S. Normal values for ventricular size as determined by real time sonographic techniques. *Pediatr Radiol* 1985;15:12-14
112. Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez-Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 108-114.
113. Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and "periventricular" leukomalacia: how are they related? *Pediatr Neurol*. 1996 Sep; 15(2):127-36.
114. Tatsuno M, Uchida K, Okuyama K, Kawauchi A. Color Doppler flow imaging of CSF in a infant with intraventricular hemorrhage. *Brain Dev* 1992; 14:110-113.
115. Winkler P. Colour-coded echographic flow imaging and spectral analysis of cerebrospinal fluid (CSF) in infants. Part II. CSF-dynamics. *Pediatr Radiol*. 1992; 22(1):31-42.
116. Winkler P. Cerebrospinal fluid dynamics in infants evaluated with echographic color-coded flow imaging. *Radiology*. 1994 Aug; 192(2):431-7.
117. A Jindal and A K Mahapatra. Correlation of ventricular size and transcranial Doppler findings before and after ventricular peritoneal shunt in patients with hydrocephalus: prospective study of 35 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 65(2): 269 - 271.
118. Finn JP, Quinn MW, Hall-Craggs MA, Kendall BE. Impact of vessel distortion on transcranial Doppler velocity measurements: correlation with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 1990 Oct; 73(4):572-5
119. Nadvi SS, Du Trevou MD, Van Dellen JR, Gouws E. The use of transcranial Doppler ultrasonography as a method of assessing intracranial pressure in hydrocephalic children. *Br J Neurosurg*. 1994; 8(5):573-7.
120. Hanlo PW, Gooskens RH, Nijhuis IJ, Faber JA, Peters RJ, van Huffelen AC, Tulleken CA, Willemse J. Value of transcranial Doppler indices in predicting raised ICP in infantile hydrocephalus. A study with review of the literature. *Childs Nerv Syst*. 1995 Oct; 11(10):595-603.
121. Pople IK, Quinn MW, Bayston R, Hayward RD. The Doppler pulsatility index as a screening test for blocked ventriculo-peritoneal shunts. *Eur J Pediatr Surg*. 1991 Dec; 1 Suppl 1:27-9.
122. Hill A, Volpe J. Decrease in pulsatile flow in the anterior cerebral arteries in infantile hydrocephalus. *Pediatrics* 1982; 69:4-7.
123. Hunt. R, Warfield S, Wang H, Kean M, Volpe J, Inder T. Assessment of the impact of the removal of cerebrospinal fluid on cerebral tissue volumes by advanced volumetric 3D-MRI in posthaemorrhagic hydrocephalus in a premature infant. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74:658-660
124. Taylor GA, Madsen JR. Neonatal hydrocephalus: hemodynamic response to fontanelle compression – correlation with intracranial pressure and need for shunt placement. *Radiology* 1996; 201:685–9.

125. Kempley ST, Gamsu HR. Changes in cerebral artery blood flow velocity after intermittent cerebrospinal fluid drainage. *Arch Dis Child.* 1993; 69:74-6
- 125A. De Vries LS, Liem KD, van Dik K, et al. Early versus late treatment of posthaemorrhagic ventricular dilatation: results of a retrospective study from five neonatal intensive care units in The Netherlands. *Acta Paediatr* 2002; 91:212-17.
126. Perez-Higueras A, Cabañas F. Malformaciones cerebrales congénitas. En: Perez-Higueras A, Cabañas F (Eds). *Neuroultrasonografía Clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:109-128
127. Pellicer A, Cabañas F, Pérez-Higueras A, García -Alix, Quero J. Neural Migration disorders studied by cerebral ultrasound and colour Doppler flow imaging. *Arch Dis Child* 1995; F51-F61.
128. Nowell M. Ultrasound evaluation of septo-optic dysplasia in the newborn. Report of a case. *Neuroradiology* 1986; 28(5-6):491-2
129. Kuban KC, Teele RL, Wallaman J. Septo-optic dysplasia-schizencephaly. Radiographic and clinical features. *Pediatr Radiol* 1989; 19(3):145-50.
130. Vargas DJ, Sardiñas HN, Pestana E, Rodríguez F; Novoa L, Rojas E.: Displasia septo-óptica o síndrome De Morsier. Presentación de 1 caso y revisión bibliográfica. *Rev Cubana Pediatr* 2000; 72(4):306-9
131. Molina V. Estudio ultrasonográfico de la fosa posterior. En: Pérez- Higueras A, Cabañas F (Eds). *Neuroultrasonografía clínica*. Madrid: Ediciones Norma; 1990:131-139.
132. González de Dios J, Garcia-Alix A, Cabañas F, Quero J, Moya M. Cerebellar hypoplasia in the newborn: association with respiratory control disorders and mental retardation *Rev Neurol.* 1995 Sep-Oct;23(123):1041-6.
133. Marin SI, Centeno F, Gonzalez C, Beltran AI, Perez- Higueras A. Arteriovenous malformations of the vein of Galen. *An Pediatr (Barc).* 2003 Jun; 58(6):580-3.
134. Raybaud CA, Strother CM, Hald JK. Aneurysms of the vein of Galen: embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology* 1989; 31(2):109-28.
135. Horowitz MB, Jungreis CA, Quisling RG, Pollack I. Vein of Galen Aneurysms: A review and current perspective. *Am J Neuroradiol* 1994; 15:1486-96.
136. Rizzo G, Arduini D, Colosimo C Jr, Boccolini MR, Mancuso S. Abnormal fetal cerebral blood flow velocity waveforms as a sign of an aneurysm of the vein of Galen. *Fetal Ther.* 1987; 2(2):75-9.
137. Tessler FN, Dion J, Vinuela F, Perrella RR, Duckwiler G, Hall T, Boechat MI, Grant EG. Cranial arteriovenous malformations in neonates: color Doppler imaging with angiographic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Nov; 153(5):1027-30.
138. Yamashita Y, Abe T, Ohara N, Maruoka T, Toyoda O, Inoue O, Kojima K, Kato H. Successful treatment of neonatal aneurysmal dilation of the vein of Galen: the role of prenatal diagnosis and

- trans-arterial embolization. *Neuroradiology.* 1992; 34(5):457-9.
- 138a. Ruano R, Benachi A, Aubry MC, Brunelle F, Dumez Y, Dommergues M. Perinatal three-dimensional color power Doppler ultrasonography of vein of Galen aneurysms. *J Ultrasound Med.* 2003 Dec; 22(12):1357-62.
139. Jones B, Ball W, Tomsick T, Millard J, Crone K. Vein of Galen Aneurysmal Malformation: Diagnosis and Treatment of 13 Children with Extended Clinical Follow-up. *Amer J Neurorad* 2002; 23:1717-1724.
- 139a. Brunelle F. Brain vascular malformations in the fetus: diagnosis and prognosis. *Childs Nerv Syst.* 2003 Aug; 19(7-8):524-8.
140. Montes de Oca E, Urbizo M, Garcia S, Rodríguez B, López O, Zarrabeitia L. Malformación arteriovenosa que desemboca en un gran aneurisma de la vena de Galeno. *Rev Cub Ped* 1984; 56:689-696.
141. Valls O et al. Malformaciones arteriovenosas intracraneales: informe de 40 casos. *Rev Cub Cir* 1981; 10: 36-43
142. Martínez de la Cuesta A. Estudios de imagen en el diagnóstico de los hemangiomas y malformaciones vasculares.[Publicación en línea]: *Anales* 2004; 27(1) Disponible en: Anales@cfnavarra.es
143. Zerah M, Garcia-Monaco R, Rodesch G, Terbrugge K, Tardieu M, de Victor D, Lasjaunias P. Hydrodynamics in vein of Galen malformations. *Childs Nerv Syst* 1992 May; 8(3):111-7
144. Taylor W. Hydrovenous disorders in pediatric intracranial arteriovenous fistula. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 Feb; 13(1):41-53.
145. Chapman S, Hockley AD. Calcification of an aneurysm of the vein of Galen. *Pediatr Radiol.*1989; 19(8):541-2.
146. Meyers PM, Halbach VV, Phatouros CP, Dowd CF, Malek AM, Lempert TE, Lefler JE, Higashida RT. Hemorrhagic complications in vein of Galen malformations. *Ann Neurol.* 2000 Jun; 47(6):748-55
147. White PM, Wardlaw JM, Easton V. Can noninvasive imaging accurately depict intracranial aneurysms? A systematic review. (Provisional record). *Cochrane Library, Issue 2, 2004.* Oxford: Update Software.
148. Goyenechea F. Tumores del sistema nervios central. [Publicación en línea] [Disponible en] URL: <http://www.neuroc99.htm>.
149. Agamanolis, DP; Malone, JM: Chromosomal abnormalities in 47 pediatric brain tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 81: 125-134, 1995.
150. Slovis T, Kuhns L :Real-Time sonography of the brain through the anterior fontanelle. *AJR* 136: 277-286,1981
151. Strassburg Hm, Sauer M, Weder S, Gilbash J; ultrasonographic diagnosis of brain tumors in infancy. *Pediatr Radiol* 1984; 14:284-287.
152. Sherer DM, Onyeije CI. Prenatal ultrasonographic diagnosis of fetal intracranial tumors: a

- review. Am J Perinatol. 1998 May; 15(5):319-28.
153. Holscher T, Draganski B, Postert T, Bogdahn U, Wilkening W. Brain perfusion imaging of a craniopharyngioma by transcranial duplex sonography. J Neuroimaging. 2003 Oct; 13(4):303-6.
154. Reinhard M, Petrick M, Steinfurth G, Ziyeh S, Hetzel A. Acute increase in intracranial pressure revealed by transcranial Doppler sonography. J Clin Ultrasound 2003; 31:324-327.
155. Lin KL, Wang HS, Lui TN. Diagnosis and follow-up of craniopharyngiomas with transcranial Doppler sonography. J Ultrasound Med. 2002 Jul; 21(7):801-6.
156. Schoning M, Grunert D, Stier B. Transcranial sonography and duplex sonography in children with cysts and tumors of the cranial base. Ultraschall Med. 1989 Oct; 245-9.
157. Enrique G, Aso C, Carreño JC, Lucaya J. Infección intracraneal. En: Pérez-Higueras A, Cabañas F (Eds). Neuroultrasonografía Clínica. Madrid: Ediciones Norma; 1990:155-166.
158. Fortuny C. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Implicaciones para el feto y el recién nacido. En: Raspall F, Demestre X. (Eds). Tópicos en Neonatología. Barcelona: EASO, 1999; 59-92.
159. Grant E, Williams A, Schellinger D, Slovis T. Intracranial calcification in the infant and neonate: evaluation by sonography and CT. Radiology 1985; 157: 63-68.
160. Cabañas F, Pellicer A, Morales C, Garcia-Alix A, Stiris TA, Quero J. New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. Pediatr Neurol. 1994 Mar; 10(2):109-16.
161. Belman A, Lantos G, Horopupian D, Novick B, Ultman M, Dickson D, Rubinstein A. AIDS: Calcification of the ganglia in infants and children. Neurology 1986; 36:1192-96
162. Teele RL, Hernanz-Schulman M, Sotrel A. Echogenic vasculature in the basal ganglia of neonates: A sonographic sign of vasculopathy. Radiology 1988; 169:423-427
163. Cabañas F, Pellicer A, Valverde E, Morales C, Quero J. Central nervous system vasculopathy in neonatal lupus erythematosus. Pediatr Neurol. 1996 Sep; 15 (2):124-6.
164. Kriss VM, Kriss TC. Doppler sonographic confirmation of thalamic and basal ganglia vasculopathy in three infants with trisomy 13. J Ultrasound Med. 1996 Jul; 15(7):523-6.
165. Ries M, Deeg KH, Heininger U. Demonstration of perivascular echogenicities in congenital cytomegalovirus infection by colour Doppler imaging. Eur J Pediatr 1990; 150:34-36.
166. Cabañas F, Pellicer A, Perez-Higueras A, Garcia-Alix A, Roche C, Quero J. Ultrasonographic findings in thalamus and basal ganglia in term asphyxiated infants. Pediatr Neurol. 1991 May-Jun; 7(3):211-5.
167. Kreusser KL, Schmidt RE, Shackelford GD, Volpe JJ. Value of ultrasound for identification of acute hemorrhagic necrosis of thalamus and basal ganglia in an asphyxiated term infant. Ann Neurol. 1984 Sep; 16(3):361-3.

168. Sáez Llorens X, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in neonates and children. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4(4):623-44.
169. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12 (5):389-94.
170. Martínez E , Bertot B, Pérez S, Perera M , Moroño M. Detección precoz de afectación neurosensorial en niños convalecientes de meningitis bacteriana .*Rev Cub Pediatr* 1998; 67(1)
171. Grant E et al. Infants cranial sonography.*Radiol Clin North Am* 1988; 26(5) 1089-10
172. Rosemberg H, et al. Real time ultrasounds evaluation of infants with bacterial meningitis. *J.E.M.U.*1985; 6:177-82.
173. Snedeker JD, Kaplan SL, Dodge PR, Holmes SJ, Feigin RD. Subdural effusion and its relationship with neurologic sequelae of bacterial meningitis in infancy: a prospective study. *Pediatrics*. 1990; 86(2):163-70.
174. .Hung KL. Cranial ultrasound in the detection of postmeningitic complications in the neonates. *Brain Dev*. 1986;8(1):31-6.
175. MacMenamin JB, Volpe JJ.: Bacterial meningitis in infancy: Effects on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity. *Neurology* 1984; 34:500-504
176. Bode H, Harders A. Transient stenoses and occlusions of main cerebral arteries in children- diagnosis and control of therapy by transcranial Doppler sonography. *Eur J Pediatr*. 1989 Feb; 148(5):406-11
177. Goh D, Minns RA. Cerebral blood flow velocity monitoring in pyogenic meningitis. *Arch Dis Child*. 1993 Jan; 68(1):111-9.
178. Tatsuno M, Hasegawa M, Okuyama K. Ventriculitis in infants: diagnosis by color Doppler flow imaging. *Pediatr Neurol*. 1993 Mar-Apr; 9(2):127-30.
179. Winkler P. Cerebrospinal fluid dynamics in infants evaluated with color Doppler US and spectral analysis: respiratory versus arterial synchronization. *Radiology*. 1994 Aug; 192(2):423-30
180. Okten A, Ahmetoglu A, Dilber E, Dinc H, Kalyoncu M, Ciftcibais K, Yaris N. Cranial Doppler ultrasonography as a predictor of neurologic sequelae in infants with bacterial meningitis. *Invest Radiol*. 2002 Feb;37(2):86-90.
181. Chen CY, Chou TY, Zimmerman RA, Lee CC, Chen FH, Faro SH. Pericerebral fluid collection: differentiation of enlarged subarachnoid spaces from subdural collections with color Doppler US. *Radiology*. 1996 Nov; 201(2):389-92.
182. .Van Bel F, van de Bor M, Stijnjen , Bann J,Ruys JH.Cerebral blood flow velocities pattern in healthy and asphyxiated newborns: a controlled study .*Eur J Pediatr* 1987;146:461-467
183. Deeg KH, Rupprecht T, Zeilinger G. Doppler sonographic classification of brain edema in infants. *Pediatr Radiol*. 1990; 20(7):509-14.
184. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Aetiological role of cerebral blood-flow alterations in development and extension of peri-intraventricular haemorrhage. *Dev Med Child Neurol*. 1987 Oct; 29(5):601-14.

185. Levene MI, Fenton AC, Evans DH, Archer LNJ, Shortland DB, Gibson NA. Severe birth asphyxia and abnormal cerebral blood flow velocity. *Dev Med Child Neurol* 1989; 131: 427-34.
186. Rosenkrantz TS, Zalneraitis EL. Prediction of survival in severely asphyxiated infants. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 211-215.
187. Altman DI, Powers WJ, Perlman JM. Cerebral blood flow requirement from brain viability in newborn infant is lower than adults. *Ann Neurol* 1988; 218-26.
188. Greisen G. Ischaemia of the preterm brain. *Biol Neonate* 1992; 62:242-47.
189. Graziani LJ, Pasto M, Stanley C, Steben J, Desai H, Desai S, Foy PM, Branca P, Goldberg BB. Cranial ultrasound and clinical studies in preterm infants. *Pediatr.* 1985 Feb; 106(2):269-76.
190. Perlman J, Goodman S, Kreuser K, Volpe J. Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *New England J Med.* 1985; 312: 1353-1357.

Gee M, et al. Doppler Ultrasound Imaging Detects Changes in Tumor Perfusion during Antivascular Therapy Associated with Vascular Anatomic Alterations [CANCER RESEARCH 2001, 61, 2974–2982]

Fleischer, A. C. Sonographic depiction of tumor vascularity and flow: from *in vivo* models to clinical applications. *J. Ultrasound Med.*, 19: 55–61, 2000

Fleischer, A. C., Wojcicki, W. E., Donnelly, E. F., Pickens, D. R., Thirsk, G., Thurman, G. B., and Hellerqvist, C. G. Quantified color Doppler sonography of tumor vascularity in an animal model. *J. Ultrasound Med.*, 18: 547–551, 1999.

Sehgal, C. M., Arger, P. H., Rowling, S. E., Conant, E. F., Reynolds, C., and Patton, J. A. Quantitative vascularity of breast masses by Doppler Imaging: regional variations and diagnostic implications. *J. Ultrasound Med.*, 19: 427–440, 2000.

Goertz, D. E., Christopher, D. A., Yu, J. L., Kerbel, R. S., Burns, P. N., and Foster, F. S. High-frequency color flow imaging of the microcirculation. *Ultrasound Med Biol.*, 26: 63–71, 2000.

Meyerowitz, C. B., Fleischer, A. C., Pickens, D. R., Thurman, G. B., Borowsky, A. D., Thirsk, G., and Hellerqvist, C. G. Quantification of tumor vascularity and flow with amplitude color Doppler sonography in an experimental model: preliminary results. *J. Ultrasound Med.*, 15: 827–833, 1996.

Taylor, J. S., Tofts, P. S., Port, R., Evelhoch, J. L., Knopp, M., Reddick, W. E., Runge, V. M., and Mayr, N. MR imaging of tumor microcirculation: promise for the new millennium. *J. Magn. Reson. Imaging*, 10: 903–907, 1999.

Bhujwalla, Z. M., Artemov, D., and Glickner, J. Tumor angiogenesis, vascularization, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Top. Magn. Reson. Imaging*, 10: 92–103, 1999.

. Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Perani D et al. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006; 27(1):24-31.

Kawasaki Y. Advance prediction of Mild Cognitive Impairment (MCI) using (99m)Tc-ECD SPECT brain blood flow imaging. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2008; 45(2):202-212.

Armstrong CL, Stern CH, Corn BW. Memory performance used to detect radiation effects on cognitive functioning. *Appl Neuropsychol* 2001; 8(3):129-139.

Huang CC, Lin HR, Liang YC, Hsu KS. Effects of neonatal corticosteroid treatment on hippocampal synaptic function. *Pediatr Res* 2007; 62(3):267-270.

Ottowitz WE, Dougherty DD, Sirota AD, Niaura R, Rauch SL, Brown WA. Cognitive and affective probes of the HPA axis: a SPECT study. *Brain Cogn* 2004; 54(2):138-140.

. Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy. *Neuropsychol Rev* 2004; 14(1):65-86.

Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14(3):238-242.

Hellström NA, Björk-Eriksson T, Blomgren K, Kuhn HG. Differential recovery of neural stem cells in the subventricular zone and dentate gyrus after ionizing radiation. *Stem Cells* 2008; 4.

Hallbergson AF, Gnatenco C, Peterson DA. Neurogenesis and brain injury: managing a renewable resource for repair. *Clin Invest* 2003; 112(8):1128-1133.

Ma DK, Jang MH, Guo JU, Kitabatake Y, Chang ML, Pow-Anpongkul N et al. Neuronal Activity-Induced Gadd45b Promotes Epigenetic DNA Demethylation and Adult Neurogenesis. *Science* 2009.

Robbins ME, Payne V, Tommasi E, Diz DI, Hsu FC, Brown WR, Wheeler KT, Olson J, Zhao W. The At(1) Receptor Antagonist, L-158,809, Prevents or Ameliorates Fractionated Whole-Brain Irradiation-Induced Cognitive Impairment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(2):499-50

Hahn CA, Zhou SM, Raynor R, Tisch A, Light K, Shafman T et al. Dose-Dependent Effects of Radiation Therapy on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Neurocognitive Dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 26.

! Mulhern RK, Fairclough D, Ochs J. A prospective comparison of neuropsychologic performance of children surviving leukemia who received 18-Gy, 24-Gy, or no cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1991;9:1348-1356.

Jannoun L, Bloom HJ. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:747-753.

Smith MC, Ryken TC, Buatti JM. Radiotoxicity after conformal radiation therapy for benign intracranial tumors. *Neurosurg Clin North Am* 2006;17:169-180,

Bleyer WA, Fallavollita J, Robison L, et al. Influence of age, sex, and concurrent intrathecal methotrexate therapy on intellectual function after cranial irradiation during childhood: A report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7:329-338.

Merchant TE, Kiehna EN, Li C, et al. Modeling radiation dosimetry to predict cognitive outcomes in pediatric patients with CNS embryonal tumors including medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:210-221.

Lawrence B et al. use of normal tissue complication probability models in the clinica. *int. j. radiation oncology biol. phys.*, 2010 (76) 3, s10–s19,

Smyth MD, Sneed PK, Ciricillo SF, et al. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: The University of California at San Francisco experience. *J Neurosurg* 2002;97:48–55.

. Tanaka T, Kobayashi T, Kida Y, et al. Comparison between adult and pediatric arteriovenous malformations treated by gamma knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66(Suppl. 1):288–295.

Hill JM, Kornblith AB, Jones D, et al. A comparative study of the long term psychosocial functioning of childhood acute lymphoblastic leukemia survivors treated by intrathecal methotrexate with or without cranial radiation. *Cancer* 1998;82:208–218.

Waber DP, Turek J, Catania L, et al. Neuropsychological outcomes from a randomized trial of triple intrathecal chemotherapy compared with 18 Gy cranial radiation as CNS treatment in acute lymphoblastic leukemia: Findings from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 2007;25:4914–4921.

Oficina Nacional de Estadísticas e Información. Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2015, edición 2011. La Habana 2015. ISSN: 1561-4425

Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F. *et al.* Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: S377-90.

. Dowell RE Jr, Copeland DR. Cerebral pathology and neuropsychological effects. Differential effects of cranial radiation as a function of age. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1987; 9(1):68-72.

- Schäberle W. *Ultrasonography in Vascular Diagnosis* Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005

- De Bruyn R. *Pediatric Ultrasound How, Why and When* Elsevier Limited, London 2005.,

- Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122.

- Krebs, KA.: *Doppler Color*, Editorial Marban, Madrid, 2001.

- Armstrong CL, Gyato K, Awadalla AW, Lustig R, Tochner ZA. Critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy. *Neuropsychol* 2004; 14(1):65-86.

- Evans ES, Hahn CA, Kocak Z, Zhou SM, Marks LB. The Role of Functional Imaging in the Diagnosis and Management of Late Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol*. 2007;17:72-80.

- Jeraj R, Cao Y, Randall TH, Hahn C. Imaging for assessment of radiation-induced normal tissue effects. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(Suppl.3):S140-S144.

ANEXOS

ANEXO I Consentimiento Informado. Primera parte de la investigación

Consentimiento Informado

**Hospital Pediátrico Docente de
Centro Habana**

Datos del paciente:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Primer apellido _____
Segundo apellido _____
Nombre _____
Historia Clínica _____
NI / tarjeta de menor _____

Nombre del médico que informa: _____

Fecha: _____

Servicio de Radiodiagnóstico.

Exploración: Ultrasonografía Doppler Transfontanelar

El ultrasonido Doppler cerebral es una modalidad de diagnóstico por imagen que no hace daño al organismo., que no utiliza radiaciones ionizantes y solo se realiza en niños con fontanelas normalmente abiertas, esto es hasta la edad de un año y seis meses aproximadamente.

El propósito de esta prueba es visualizar el cerebro y evaluar la masa encefálica, los ventrículos cerebrales y los vasos sanguíneos intracraneales con el fin de obtener imágenes normales y realizar mediciones de la velocidad y el índice de resistencia del flujo sanguíneo cerebral en las distintas arterias y venas y observar el aspecto de la circulación cerebral en niños normales y así disponer de imágenes y valores de referencia en niños sanos cubanos de distintas edades que puedan servir de punto de referencia para detectar alteraciones en otros niños.

Este estudio no tiene efectos secundarios ni complicaciones, no necesita sedación para su realización, tiene un tiempo de duración mínimo de treinta minutos y máximo de una hora . Se realiza con el paciente acostado y se coloca el transductor del equipo de ultrasonido a través de las fontanelas del niño. Durante todo el tiempo que dure el examen el padre o la madre permanecerán junto al paciente.

Estamos realizando este proceder en su hijo:

.Indicado por su médico de asistencia _____

Si usted acepta participar como parte de una investigación aprobada por el consejo científico de este centro hospitalario, de cuyos resultados se obtendría información valiosa para su hijo y para tratar a otros pacientes. _____

Si precisa más información o alguna aclaración, no dude en preguntarnos.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

- He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
- Estoy satisfecho con la información recibida. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas mis dudas.
- En consecuencia doy mi consentimiento para su realización.
- Si surgiera alguna situación urgente, que requiere algún procedimiento distinto del que he sido informado doy mi consentimiento al equipo médico para su realización sin previo consentimiento.
- He sido informado de la posibilidad de revocar este consentimiento en cualquier momento, aceptando llenar la denegación si esto llegara a suceder.

FECHA _____

FIRMA del representante legal del paciente _____

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o inconveniencia con indicación del carácter con que interviene (padre, madre, tutor, etc.)

NOMBRE _____

NI _____ Firma _____

En calidad de _____ autorizo la realización del procedimiento mencionado.

DENEGACION DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACION DE CONSENTIMIENTO para su realización, haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

MOTIVO _____

Firma paciente _____

Firma testigo _____

Firma del médico _____

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o inconveniencia con indicación del carácter con que interviene (padre, madre, tutor, etc.)

NOMBRE _____ NI _____ Firma _____

En calidad de _____ deniego la realización del procedimiento mencionado.

ANEXO II Consentimiento Informado. Segunda parte de la investigación

Hospital Infantil Pedro Borras Astorga

Datos del paciente:

Primer apellido.....

Segundo apellido.....

Nombre.....

Historia Clínica.....

NI.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del médico que informa: -----

Fecha: -----

Servicio de Radiodiagnóstico.

Exploración: Ultrasonografía Doppler Cerebral

El ultrasonido Doppler cerebral es una modalidad de diagnóstico por imagen que no hace daño al organismo, que no utiliza radiaciones ionizantes y solo se realiza en niños con fontanelas normalmente abiertas, esto es hasta la edad de un año y seis meses aproximadamente. También es posible realizar este estudio en niños de más edad a través de cualquier orificio o área en el cráneo que no tenga hueso: orificios de trépanos, craneotomías o suturas diastasadas.

El propósito de esta prueba es visualizar el cerebro y evaluar la masa encefálica, los ventrículos cerebrales y los vasos sanguíneos intracraneales con el fin de obtener imágenes y realizar mediciones de la velocidad y el índice de resistencia del flujo sanguíneo cerebral en las distintas arterias y venas y observar el aspecto de la circulación cerebral que permitan disponer de imágenes y valores de referencia en niños con diferentes enfermedades cerebrales previo, durante y después del tratamiento radiante. Estos valores serán de utilidad para el propio paciente y para otros niños con afecciones similares.

Este estudio no tiene efectos secundarios ni complicaciones, no necesita sedación para su realización, tiene un tiempo de duración mínimo de treinta minutos y máximo de una hora. Se realiza con el paciente acostado y se coloca el transductor del equipo de ultrasonido a través de las fontanelas del niño, las suturas permeables o los orificios artificiales. Durante todo el tiempo que dure el examen el padre o la madre permanecerán junto al paciente.

Estamos realizando este proceder en su hijo:

Indicado por su médico de asistencia -----

Si usted acepta participar como parte de una investigación aprobada por el consejo científico de este centro hospitalario, de cuyos resultados se obtendría información valiosa para su hijo y para tratar a otros pacientes, -----

Si precisa más información o alguna aclaración, no dude en preguntarnos.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

- He sido informado de forma comprensible de la naturaleza y los riesgos del procedimiento mencionado, así como de sus alternativas.
- Estoy satisfecho con la información recibida. He podido formular todas las preguntas que he creído conveniente y me han sido aclaradas todas mis dudas.
- En consecuencia doy mi consentimiento para su realización.
- Si surgiera alguna situación urgente, que requiere algún procedimiento distinto del que he sido informado doy mi consentimiento al equipo médico para su realización sin previo consentimiento.
- He sido informado de la posibilidad de revocar este consentimiento en cualquier momento, aceptando llenar la denegación si esto llegara a suceder.

FECHA.....

FIRMA del representante legal del paciente.....

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o inconveniencia con indicación del carácter con que interviene (padre, madre, tutor, etc.)

NOMBRE-----

NI-----

Firma-----

En calidad de ----- autorizo la realización del procedimiento mencionado.

DENEGACION DE CONSENTIMIENTO

Después de ser informado de la naturaleza y riesgos del procedimiento propuesto, manifiesto de forma libre y consciente mi DENEGACION DE CONSENTIMIENTO para su realización haciéndome responsable de las consecuencias que pueden derivarse de esta decisión.

MOTIVO-----

Firma paciente-----

Firma testigo-----

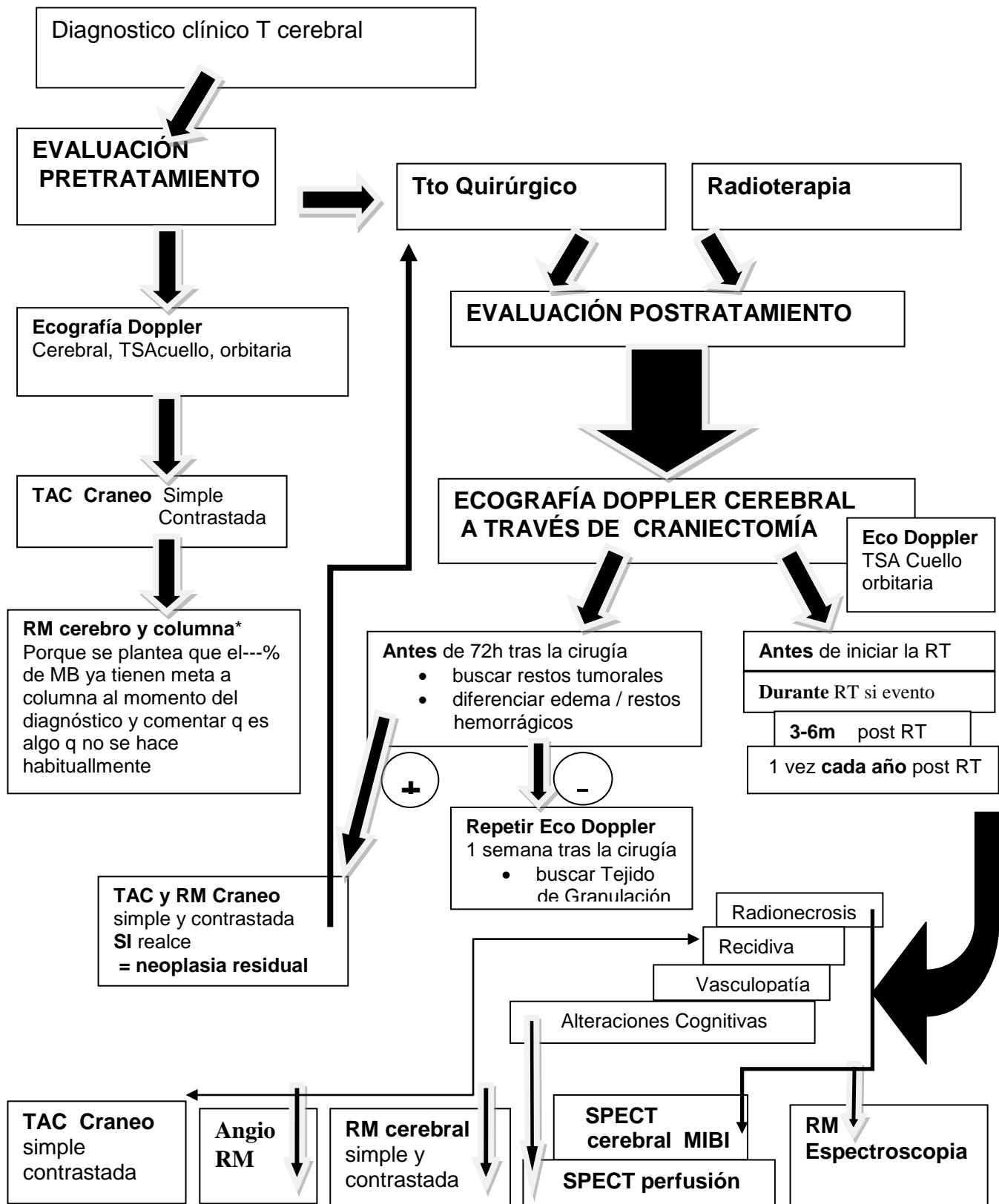
Firma del médico-----

Nombre del representante legal en caso de incapacidad del paciente para consentir ya sea por minoría de edad, incapacidad legal o inconveniencia con indicación del carácter con que interviene (padre, madre, tutor, etc.)

NOMBRE----- NI-----Firma-----

En calidad de ----- deniego la realización del procedimiento mencionado.

Figura : Algoritmo de evaluación por imágenes de pacientes pediátricos con T cerebrales.



Anexo III: TABLAS

Tabla 3. (A) Proporción de arterias y venas visualizadas por grupo de edad. Hospital Pediátrico de Centro Habana. 1996-2003.

A)

Grupos de edad	Vasos estudiados									
	ACA		ACM		ACI		APC		VC	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
66 h-30 días n=124 x 2	182	73	170	68,5	100	40,3	196	79,0	160	64,5
31 días-3m n=99 x 2	134	67	148	74,5	120	60,6	143	72,2	152	76,7
4m - 12m n=163 x 2	213	65	224	68,7	200	61,3	281	86,2	92	28,3
13m -18m n=67 x 2	103	77	106	79,1	101	75,3	128	95,5	57	42,5
19m - 24m n=64 x 2	111	87	115	89,8	104	81,2	120	93,7	60	46,8
Total	743	71.8	763	73,8	625	60,4	868	83.9	521	50,3

Leyenda

ACA: Arteria Cerebral Anterior

ACM: Arteria Cerebral Media

ACI: Arteria Carótida Interna

APC: Arteria Pericallosa

AB: Arteria Basilar

AC: Arteria Cortical

VC: Venas Cerebrales

SV: Senos Venosos

B)

Grupos de Edad	Vasos estudiados			
	AB		AC	
	No	%	No	%
66 horas-30 días n=124	85	68,5	84	67,7
31 días-3 meses n=99	90	90,9	62	62,6
4- 12 meses n=165	144	87,2	86	52,1
13 -18 meses n=63	42	66,6	58	92,0
19-24 meses n=66	39	59,0	75	113,6
Total	400	77,3	365	70,5

Tabla 3.: Comparaciones de Velocidades *, IR, IP en **Arteria Cerebral Anterior Derecha** en pacientes antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados.

ACA DER	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon
	Media	DS	Media	DS	Valor de p
	VPSD	49,38	10,03	68,58	18,26
VFD	20,87	2,53	25,73	9,88	0,063
VM	32,33	6,64	43,78	10,99	0,004
IR	0,62	0,07	0,51	0,08	0,001
IP	0,97	0,97	0,84	0,21	0,072

*Velocidades expresadas en cm/s $p=0.05$

Prueba de rangos con signos de Wilcoxon

Tabla 3.9: Comparaciones Velocidades*, IR, IP en **Arteria Cerebral Media Derecha** en pacientes antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados.

ACM DER	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon
	Media	DS	Media	DS	Valor de p
	VPSD	55,46	14,4	63,10	23,9
VFD	24,30	83	26,70	11,4	0,554
VM	35,50	11,2	43,80	11	0,093
IR	0,59	0,04	0,51	0,08	0,000
IP	0,90	0,15	0,80	0,21	0,07

*Velocidades expresadas en cm/s $p=0.05$

Prueba de rangos con signos de Wilcoxon

ACP derecha	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon	
	Media de las	Media	DS	Media	DS	Valor de p
	ACP	43,34	5,55	59,67	18,8	0,003
	18,13	2,84	24,91	10,25	0,048	
	26,04	5,49	40,71	12,49	0,001	
IR	0,61	0,05	0,50	0,06	0,001	
IP	0,93	0,16	0,72	0,17	0,012	

Tabla 3.11: Comparaciones de Velocidades *, IR, IP en **Arteria Cerebral Anterior Izquierda** en pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados.

ACA IZQ	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon
	Media	DS	Media	DS	Valor de p
VPS	47,244	16,82	79,978	60,47	0,000
VFD	19,089	6,93	35,711	18,36	0,003
VM	31,472	10,71	54,417	21,35	0,001
IR	0,599	0,08	0,508	0,09	0,008
IP	0,911	0,19	0,878	0,28	0,093

*Velocidades expresadas en cm/s p=0.05

Tabla 3.12: Comparaciones Velocidades*, IR, IP en **Arteria Cerebral Media Izquierda** en pacientes antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados.

ACM IZQ	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon
	Media	DS	Media	DS	Valor de p
VPS	60,97	24,17	69,09	29,77	0,267
VFD	24,96	7,46	24,60	11,58	0,407
VM	38,74	12,77	42,27	16,56	0,514
IR	0,60	0,06	0,47	0,07	0,001
IP	0,91	0,193	0,76	0,21	0,045

*Velocidades expresadas en cm/s p=0.05

Tabla 3.13: Comparaciones de Velocidades *, IR, IP en **Arteria Cerebral Posterior Izquierda** en pacientes pediátricos con tumores cerebrales antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados.

ACP IZQ	Antes		Después		Rangos con signos de Wilcoxon
	Media	DS	Media	DS	Valor de p
VPS	51,12	27,18	64,08	27,66	0,003
VFD	23,02	11,36	27,93	11,84	0,049
VM	33,23	16,54	43,62	17,95	0,019
IR	0,60	0,05	0,50	0,06	0,005
IP	0,88	0,16	0,67	0,30	0,010

*Velocidades expresadas en cm/s p=0.05

Tabla 3.14: Comparaciones de medias de las Velocidades, IR e IP en la ACA derecha antes de la RT y cuatro años después de irradiados, por grupos de edad.

ACA DER	Antes					Después				
	Edad <=5a		Edad >5a		Valor de p	Edad <=5a		Edad >5a		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPS	48,36	5,72	50,03	12,26	0,860	61,89	22,24	72,84	14,80	0,126
VFD	21,14	1,59	20,69	3,05	0,651	18,41	4,91	30,39	9,49	0,009
VM	33,21	3,23	31,77	8,23	0,786	37,9	10,22	47,53	10,16	0,051
IR	0,62	0,06	0,62	0,08	0,891	0,50	0,07	0,51	0,1	0,892
IP	0,971	0,17	0,973	0,19	0,853	0,929	0,22	0,791	0,19	0,167

Comparación	Antes-después	
	Edad ≤5a	Edad >5a
P. R. con signos de Wilcoxon		Valor de p
VPSD	0,249	0,008
VFD	0,345	0,013
VM	0,249	0,008
IR	0,046	0,005
IP	0,598	0,063

Velocidades expresadas en cm/s p=0.05
 Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACM derecha.

Tabla 3.15: Comparaciones de medias de Velocidades, IR, IP en ACM derecha antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según grupo de edad.

ACM DER	Antes					Después					Prueba P. Rangos con signos de Wilcoxon	Antes-después	
	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p		Edad ≤5a	Edad >5a
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS				
VPSD	58,93	19,11	53,26	10,89	0,717	66,29	33,19	61,07	17,5	0,390	p=0.498	p=0.285	
VFD	26,99	9,60	22,67	7,42	0,389	25,36	12,11	27,53	11,52	0,751	p=0.866	0,445	
VM	41,07	14,06	31,99	7,75	0,135	43,77	18,45	41,61	13,58	0,556	p=0.499	0,114	
IR	0,59	0,04	0,61	0,05	0,437	0,51	0,06	0,50	0,09	0,102	p=0.034	0,005	
IP	0,89	0,17	0,91	0,15	0,673	0,87	0,26	0,76	0,18	0,489	p=0.915	0,041	

Velocidades expresadas en cm/s p =0.05
 Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACMderecha.

Tabla 3.16: Media de Velocidades, IR, IP en ACPderecha antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados. Comparaciones por grupo de edad.

ACP DER	Antes					Después				
	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPSD	45,81	3,1	41,76	6,29	0,084	46,67	8,4	67,94	19,09	0,006
VFD	18,74	3,12	17,74	2,73	0,388	20,54	6,97	27,68	11,29	0,204
VM	25,96	5,42	26,1	5,79	0,856	33,94	5,04	45,02	14,55	0,016
IR	0,62	0,07	0,6	0,04	0,488	0,53	0,06	0,48	0,06	0,111
IP	0,94	0,21	0,93	0,13	0,851	0,71	0,12	0,73	0,2	0,852

ACP Der	Antes-después	
	≤5a	>5a
Wilcoxon	valor de p	valor de p
VPSD	0.612	0,003
VFD	0.398	0,05
VM	0.063	0,008
IR	0.028	0,008
IP	0.104	0,056

Velocidades expresadas en cm/s p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACMderecha.

Tablas 3.17: Comparaciones de medias de parámetros hemodinámicos en **ACA izquierda** antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según grupo de edad.

ACA	Antes					Después				
	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPS	51,49	17,62	44,55	16,55	0,415	67,14	30,46	88,14	28,85	0,042
VFD	20,93	8,71	17,92	5,68	0,526	28,44	20,55	40,34	16,11	0,094
VM	34,00	12,29	29,86	9,86	0,651	52,37	25,44	55,72	19,53	0,390
IR	0,59	0,07	0,60	0,09	0,617	0,51	0,08	0,51	0,11	0,820
IP	0,93	0,21	0,94	0,19	0,743	1,03	0,31	0,78	0,23	0,069

Comparación	Antes-despues	
Prueba	Edad ≤5a	>5a
Wilcoxon	Valor de p	Valor de p
VPS	0,028	0,003
VFD	0,463	0,005
VM	0,028	0,004
IR	0,08	0,032
IP	0,399	0,049

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACAizquierda.

Tabla 3.18: Comparaciones de medias de Velocidades, IR, IP en **ACM izquierda** antes de la radioterapia y 4 años después de irradiados, según grupo de edad.

ACMizquierda	Antes					Después					Prueba	Antes-despues	
	Edad ≤5a		Edad >5a		Valor de p	≤5a		Edad >5a		Valor de p		≤5a	>5a
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS		Media	DS	Wilcoxon
VPS	68,66	32,85	56,07	16,66	0,526	80,81	39,96	61,64	19,77	0,390	VPS	0,310	0,594
VFD	24,3	9,39	25,37	6,41	0,586	24,74	10,81	24,51	12,57	0,751	VFD	0,611	0,386
VM	43,81	17,77	35,52	7,64	0,415	47,16	20,93	39,16	13,27	0,556	VM	0,499	0,657
IR	0,58	0,05	0,62	0,06	0,144	0,49	0,11	0,46	0,04	0,102	IR	0,176	0,003
IP	0,84	0,17	0,96	0,20	0,197	0,84	0,24	0,70	0,18	0,087	IP	0,915	0,020

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACM izquierda.

Tabla 3.19: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACP izquierda** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según la edad.

ACPizquierda	Antes					Después					Prueba	Antes-después	
	Edad≤5a		Edad>5a		Valor de p	Edad≤5a		Edad>5a		Valor de p		Wilcoxon	Edad≤5a
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS				
VPS	58,21	44,12	46,60	5,51	0,203	64,30	42,33	63,94	15,03	0,189		0,075	0,016
VFD	26,17	17,33	21,01	5,27	0,751	32,04	15,95	25,31	8,15	0,441		0,116	0,203
VM	37,67	26,54	30,41	4,43	0,466	44,17	24,9	43,26	13,25	0,441		0,116	0,059
IR	0,59	0,025	0,61	0,05	0,488	0,48	0,07	0,48	0,13	0,525		0,028	0,05
IP	0,89	0,16	0,88	0,18	0,849	0,66	0,19	0,67	0,36	0,551		0,042	0,073

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACP izquierda.

Tabla 3.20: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACA derecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según la dosis de RT.

ACA	Antes					Después					ACAD Comparación Prueba	Antes-después	
	0-3500		Más de 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		0-3500	>3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS				
VPSD	52,46	1,91	48,19	11,66	0,117	69,48	28,78	68,23	13,99	0,775			
VFD	20,70	1,54	20,9	2,88	0,924	22,56	11,06	26,96	9,57	0,443			
VM	33,38	2,27	31,93	7,75	0,921	42,32	15,51	44,35	9,48	0,924			
IR	0,64	0,06	0,61	0,08	0,399	0,51	0,50	0,50	0,10	0,961			
IP	1,06	0,17	0,94	0,18	0,189	0,96	0,22	0,80	0,19	0,173			

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACAderecha.

Tabla 3.21: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACM derecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según dosis de RT.

ACMderecha	Antes					Después					ACMD	Antes-después	
	0-3500		> 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		0-3500	>3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS				
VPSD	65,92	19,47	51,44	10,17	0,094	69,96	38,23	60,46	17,32	0,844			
VFD	27,82	10,20	23,01	7,55	0,324	22,42	9,38	28,32	12,08	0,43			
VM	43,56	15,54	32,43	7,78	0,061	46,16	21,55	41,02	12,75	0,693			
IR	0,61	0,06	0,59	0,04	0,842	0,53	0,06	0,50	0,09	0,490			
IP	0,96	0,23	0,88	0,31	0,540	0,88	0,31	0,78	0,17	0,651			

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACMderecha

Tabla 3.22: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACPderecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según dosis de

RT.

ACPderecha	Antes					Después					Prueba	Antes-después		
	0-3500		Más de 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		Wilcoxon	0-3500	Más de 3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPSD	44,00	4,92	43,08	5,93	0,693	47,90	16,36	64,19	18,21	0,043	VPSD	0,893	0,001	
VFD	18,42	3,98	18,02	2,5	0,489	21,74	10,38	26,12	10,35	0,587	VFD	0,5	0,011	
VM	27,58	3,41	25,45	6,12	0,843	35,24	9,46	42,81	13,19	0,183	VM	0,225	0,004	
IR	0,64	0,06	0,6	0,05	0,315	0,48	0,07	0,51	0,06	0,487	IR	0,04	0,007	
IP	0,98	0,2	0,91	0,15	0,507	0,64	0,15	0,75	0,18	0,186	IP	0,109	0,061	

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACP derecha.

Tabla 3.23: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACA izquierda** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según la dosis total de RT.

ACAI	Antes					Después					ACAI	Antes-después		
	0-3500		Más de 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		Wilcoxon	0-3500	Más de 3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPS	51,74	6,59	45,51	19,35	0,076	75,26	33,67	81,79	30,4	0,460	VPS	0,043	0,002	
VFD	19,92	4,2	18,77	7,86	0,375	36,72	27,16	35,32	15,2	0,730	VFD	0,345	0,003	
VM	33,64	4,28	30,64	12,4	0,278	62,76	27,23	51,21	18,93	0,657	VM	0,043	0,003	
IR	0,62	0,09	0,59	0,08	0,703	0,55	0,07	0,49	0,09	0,124	IR	0,273	0,014	
IP	0,98	0,23	0,92	0,18	0,633	1,01	0,29	0,80	0,25	0,065	IP	0,5	0,001	

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACA izquierda.

Tabla 3.24: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACM izquierda** de pacientes pediátricos con tumores cerebrales, antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según la dosis total de RT.

ACMizquierda	Antes					Después					ACMIZQ	Antes-después		
	0-3500		Más de 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		Wilcoxon	0-3500	Más de 3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPS	66,08	23,15	59,00	25,17	0,490	77,10	40,12	66,01	26,10	0,522	VPS	0,5	0,463	
VFD	20,24	6,98	26,77	7,05	0,043	21,28	6,30	25,88	13,06	0,657	VFD	0,893	0,433	
VM	42,3	15,87	37,38	11,83	0,490	44,04	21,32	41,59	15,34	0,805	VM	0,5	0,701	
IR	0,60	0,07	0,60	0,06	0,766	0,53	0,04	0,45	0,07	0,010	IR	0,225	0,002	
IP	0,88	0,26	0,92	0,17	0,764	0,86	0,26	0,71	0,19	0,078	IP	1,000	0,017	

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACM izquierda.

Tabla 3.25: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACP**

izquierda de pacientes pediátricos con tumores cerebrales, antes de la RT y cuatro años después de irradiados, según la dosis total de RT.

ACPizquierda	Antes					Después					ACPIZQ	Antes-después		
	0-3500		Más de 3500		Valor de p	0-3500		Más de 3500		Valor de p		Wilcoxon	0-3500	Más de 3500
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPS	43,88	3,91	53,90	31,8	0,553	54,72	18,12	67,68	30,40	0,402		0,138	0,012	
VFD	23,34	6,45	22,89	12,99	0,348	26,40	7,95	28,51	13,28	0,805		0,686	0,062	
VM	29,28	4,06	34,75	19,31	1,000	40,84	11,92	44,68	20,12	0,73		0,225	0,050	
IR	0,60	0,05	0,60	0,06	0,841	0,47	0,09	0,48	0,12	0,961		0,043	0,002	
IP	0,92	0,16	0,87	0,17	0,500	0,62	0,18	0,68	0,34	0,96		0,042	0,033	

Velocidades expresadas en cm/s p=0.05
 Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACPizquierda.

Tabla 3.26: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACA derecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, en relación con tamaño tumoral.

ACA derecha	Antes					Después					ACAD	Antes-después		
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p		Wilcoxon	> 5 cm	≤ 5cm
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPSD	48,38	7,79	51,37	14,19	0,325	69,21	19,34	67,32	17,54	0,964		0,006	0,144	
VFD	21,1	2,45	20,4	2,87	0,815	27,16	10,09	22,89	9,66	0,453		0,075	0,5	
VM	31,81	6,36	33,38	7,66	0,963	44,81	9,97	41,73	13,61	0,743		0,006	0,144	
IR	0,62	0,07	0,63	0,08	0,706	0,50	0,09	0,52	0,09	0,707		0,006	0,043	
IP	0,97	0,17	0,98	0,2	0,848	0,81	0,21	0,92	0,19	0,234		0,081	0,577	

Velocidades expresadas en cm/s p=0.05
 Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACAderecha.

Tabla 3.27: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACM derecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados en relación con tamaño tumoral.

ACMD	Antes					Después					ACMD	Antes-después		
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p		Wilcoxon	> 5 cm	≤ 5 cm
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS					
VPSD	57,20	14,41	51,98	14,97	0,349	69,73	24,74	49,83	17,07	0,070		0,05	0,686	
VFD	26,81	7,78	19,43	7,75	0,061	27,47	9,35	25,1	15,77	0,373		0,754	0,686	
VM	37,81	11,53	30,95	9,89	0,223	47,33	14,76	32,68	11,39	0,061		0,041	0,5	
IR	0,59	0,03	0,61	0,06	0,964	0,49	0,06	0,53	0,11	0,373		0,02	0,104	
IP	0,87	0,14	0,95	0,18	0,41	0,81	0,21	0,8	0,24	0,924		0,207	0,176	

Velocidades expresadas en cm/s p=0.05
 Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACMderecha.

Tabla 3.28: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACP derecha** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, en relación con tamaño tumoral.

tumoral.

ACPD	Antes					Después					ACPD	Antes-después	
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p		> 5 cm	≤ 5 cm
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS		Wilcoxon	Valor de p	Valor de p
VPSD	43,13	5,99	43,75	5,04	0,851	60,60	21,1	57,76	14,65	0,925	VPSD	0,015	0,075
VFD	17,78	2,96	18,85	2,71	0,481	26,1	11,13	22,52	8,61	0,512	VFD	0,041	0,463
VM	25,03	6,17	28,07	3,38	0,453	42,81	13,17	36,52	10,83	0,349	VM	0,003	0,173
IR	0,63	0,06	0,58	0,04	0,139	0,49	0,05	0,52	0,08	0,322	IR	0,002	0,249
IP	0,96	0,18	0,88	0,12	0,467	0,69	0,12	0,78	0,25	0,499	IP	0,012	0,357

Velocidades expresadas en cm/s

$\alpha=0.05$

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACP derecha.

Tabla 3.29: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACA izquierda** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, en relación con tamaño tumoral.

ACA IZQ	Antes					Después				
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPS	47,47	15,83	46,78	20,24	0,925	76,77	29,36	86,38	34,43	0,708
VFD	19,05	8,08	19,17	4,45	0,673	36,19	16,3	34,75	23,67	0,743
VM	32,12	10,8	30,18	11,44	0,779	54,65	19,4	53,95	26,85	0,574
IR	0,6	0,08	0,59	0,09	0,638	0,49	0,09	0,55	0,10	0,423
IP	0,96	0,17	0,9	0,24	0,663	0,83	0,29	0,97	0,27	0,319
ACAI	Antes-después									
	> 5 cm		≤ 5 cm							
Wilcoxon	Valor de p		Valor de p							
VPS	0,003		0,028							
VFD	0,004		0,225							
VM	0,003		0,075							
IR	0,016		0,273							
IP	0,09		0,588							

Velocidades expresadas en cm/s

$p=0.05$

Prueba: Ude Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACA izquierda.

Tabla 3.30: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACM izquierda** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, en relación con tamaño tumoral.

ACM IZO

ACMIzq	Antes					Después				
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPS	67,37	26,00	48,15	14,24	0,134	74,30	32,76	58,68	21,97	0,223
VFD	26,93	8,45	21,00	1,97	0,111	23,89	12,05	26,02	11,53	0,779
VM	42,83	13,69	30,57	4,67	0,025	45,12	18,12	36,58	12,34	0,512
IR	0,60	0,03	0,62	0,09	0,962	0,49	0,06	0,44	0,10	0,778
IP	0,90	0,17	0,93	0,25	0,703	0,78	0,24	0,70	0,15	0,431

ACM Izq	Antes-después	
	>5 cm	≤5 cm
Wilcoxon	valor de p	valor de p
VPS	0,530	0,345
VFD	0,084	0,225
VM	0,937	0,173
IR	0,005	0,046
IP	0,164	0,144

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACM izquierda.

Test de Wilcoxon comparaciones antes después

Tabla 3.31: Comparaciones de medias de las velocidades, IR e IP en la **ACP izquierda** antes de la RT y cuatro años después de irradiados, en relación con tamaño tumoral.

ACP Izq	Antes					Después				
	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p	Mayor de 5 cm		5 cm o menos		Valor de p
	Media	DS	Media	DS		Media	DS	Media	DS	
VPS	54,15	32,89	45,05	8,12	0,925	67,69	31,56	56,87	17,79	0,574
VFD	23,57	13,22	21,92	7,20	1,000	28,77	13,28	26,25	9,16	0,925
VM	34,57	20,25	30,57	3,85	0,371	47,31	18,96	36,23	14,37	0,134
IR	0,62	0,06	0,57	0,02	0,045	0,46	0,08	0,51	0,15	0,511
IP	0,91	0,20	0,83	0,05	0,43	0,62	0,15	0,77	0,49	0,740

ACP Izq	Antes-después	
	>5 cm	≤5 cm
Wilcoxon	Valor de p	Valor de p
VPS	0,010	0,173
VFD	0,041	0,686
VM	0,028	0,345
IR	0,004	0,344
IP	0,008	0,344

Velocidades expresadas en cm/s

p=0.05

Prueba: U de Mann-Whitney para la comparación de los parámetros hemodinámicos de ACP izquierda.

Tabla 5.1 Afecciones encontradas con Ultrasonido Doppler Transfontanelar Primera parte de la investigación.

AFECCIONES ENCONTRADAS n=148	No	%
Imagen anecoica en línea media	32	21.62

ventriculomegalias	31	20.95
hidrocefalias	26	17.6
Malformaciones Cerebrales congénitas		
Malformaciones vasculares	3	2.03
Tumores	3	2.03
Disgenesia del cuerpo calloso	5	3.38
Agenesia del Septum pellucidum	2	1.36
Displasia Septo Óptica	1	0.68
Síndrome de Dandy Walker	1	0.68
Quiste Aracnoideo	2	1.36
Hipoplasia cerebelosa	2	1.36
Atrofia cerebelosa	1	0,68
Quiste de plexo coroideo	10	6.76
Atrofia cortical	9	6.09
Edema cerebral	8	5.41
Calcificación intracraneal congénita	6	4.06
Meningoencefalitis	6	4.06
Leucomalacia periventricular	2	1.36
Hemorragia intraparenquimatosa, intra o periventricular	3	2.03
Cavidad porencefalica	3	2.03
Infarto cerebral	2	1.36

Tabla 5.2 Distribución de diagnósticos realiza por ecografía Doppler transfontanelar en niños que presentaron imagen anecoica de la línea media cerebral por Ultrasonido Convencional. Primera parte de la investigación.

Afecciones encontradas n=32	No	%
Malformaciones Cerebrales congénitas		
Cavum verga	11	34.3
Quiste de la cisterna del triángulo	10	31.2
Cavum Septum pellucidum	5	15.6
Dilatación aneurismática de la Vena de Galeno	3	9.37
Quiste aracnoideo de lámina cuadrigémica	2	6.25

Quiste ependimario formando parte de un síndrome malformativo	1	3.1
---	---	-----

Tabla 5.1: Distribución de niños en enfermos y sanos según Ecografía Convencional y Ultrasonografía Doppler. Hospital Pediátrico de Centro Habana. 1996- 2003.

Ultrasonografía convencional	Ultrasonografía Doppler Color Cerebral transfontanelar		
	Sanos	Enfermos	Total
Sanos	369	40	409
Enfermos	0	108	108
Total	369	148	517