

ISSN 0716-4491



# Revista Chilena de Neurocirugía

Órgano Oficial de la Sociedad de Neurocirugía de Chile  
Fundada en 1986



Volumen 45: Nº 3 - 2019



ISSN 0716-4491



# Revista Chilena de Neurocirugía

## Órgano Oficial de la Sociedad de Neurocirugía de Chile

### Indexada a:

Directorio Latindex <http://www.latindex.org>, Directorio IMBIOMED [www.imbiomed.com](http://www.imbiomed.com)  
Cengage Gale Group [http://infotrac.galegroup.com/itweb/tlm\\_ifme](http://infotrac.galegroup.com/itweb/tlm_ifme)

### Editor Ejecutivo:

**Dr. Leonidas Quintana Marín** Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

### Co-Editores:

**Dr. Paolo Massaro Marchant** Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso  
**Dr. David Rojas Zalazar** Instituto de Neurocirugía Asenjo

### Editores Asociados internacionales

<b>Dr. Álvaro Campero,</b>	Argentina	<b>Dr. Paulo H. Pires de Aguiar,</b>	Brasil
<b>Dr. Matteo Baccanelli,</b>	Argentina	<b>Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar,</b>	Colombia
<b>Dr. Ricardo Ramina,</b>	Brasil	<b>Dr. Edgardo Spagnuolo,</b>	Uruguay

### Comité Editorial Nacional

<b>Dr. Benjamín Abarca</b>	Hospital Regional de Puerto Montt	<b>Dr. Eduardo Ortega</b>	Hospital Regional de Valdivia
<b>Dr. Marcos Baabor</b>	Hospital Dipreca, Santiago	<b>Dr. Franco Ravera</b>	Hospital Regional de Rancagua
<b>Dr. Manuel Campos</b>	Clínica Las Condes, Santiago	<b>Dr. Sergio Valenzuela</b>	Instituto de Neurocirugía Asenjo
<b>Dr. Carlos Guzmán</b>	Hospital San Pablo de Coquimbo	<b>Dr. Pedro Vázquez</b>	Hospital Clínico Universidad de Chile
<b>Dr. José Lorenzoni</b>	Hospital Universidad Católica	<b>Dr. Rogelio Viguera</b>	Hospital Regional de Concepción
<b>Dr. Rómulo Melo</b>	Instituto de Neurocirugía Asenjo		
<b>Dr. Jorge Mura</b>	Instituto de Neurocirugía Asenjo		

**Revista Chilena de Neurocirugía** es propiedad de la Sociedad de Neurocirugía de Chile y/o Sociedad Chilena de Neurocirugía, la cual es la representante oficial de los neurocirujanos de Chile ante la Federación Latino Americana de Sociedades de Neurocirugía (FLANC), y la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS). Toda correspondencia al Editor debe ser dirigida al correo electrónico: [leonquin@gmail.com](mailto:leonquin@gmail.com), La Revista Chilena de Neurocirugía no necesariamente comparte las opiniones y criterios aquí publicados, siendo éstos de exclusiva responsabilidad de los autores.

Dirección:	Esmeralda 678 -3º piso- Santiago de Chile
Teléfonos:	56-2-26334149
E mail:	<a href="mailto:sociedad@neurocirugia.cl">sociedad@neurocirugia.cl</a>
Sitio Web:	<a href="http://www.neurocirugiachile.org">www.neurocirugiachile.org</a>
Director responsable:	Dr. Leonidas Quintana Marín
Representante legal:	Dr. Carlos Guzmán Kramm
Reemplazante del Director responsable:	Dr. José Lorenzoni Santos
Secretaria Sociedad:	Sra. Jeannette Van Schuerbeck

Diseño/Diagramación: María Cristina Illanes, Felipe Escudero  
Editorial Iku Ltda.

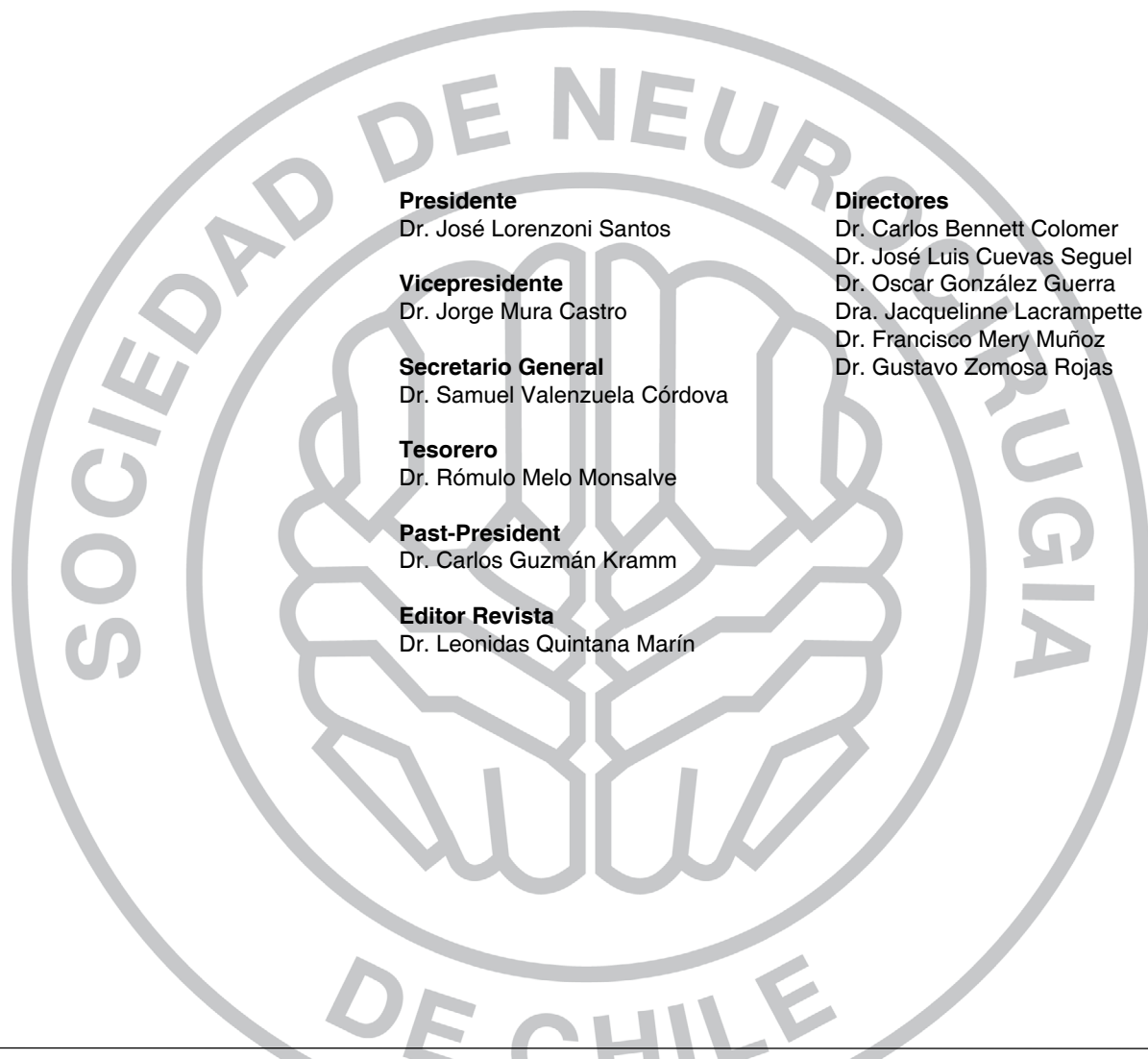
**Texto Portada:** Hua Tuo, fue el primer cirujano chino (108-208 AD). Como se menciona en la novela histórica "Romance of the Three Kingdoms". A izquierda la copia de un bloque de madera del artista japonés Utagawa Kuniyoshi muestra a Hua Tuo operando el brazo del General Guan Yu, a derecha, un cuadro de Hua Tuo que lleva una bolsa con sus medicamentos e instrumentos.





# Sociedad de Neurocirugía de Chile

Directorio 2019 - 2021



**Presidente**

Dr. José Lorenzoni Santos

**Vicepresidente**

Dr. Jorge Mura Castro

**Secretario General**

Dr. Samuel Valenzuela Córdova

**Tesorero**

Dr. Rómulo Melo Monsalve

**Past-President**

Dr. Carlos Guzmán Kramm

**Editor Revista**

Dr. Leonidas Quintana Marín

**Directores**

Dr. Carlos Bennett Colomer

Dr. José Luis Cuevas Seguel

Dr. Oscar González Guerra

Dra. Jacqueline Lacrampette Gajardo

Dr. Francisco Mery Muñoz

Dr. Gustavo Zomosa Rojas

---

**Dirección:** Esmeralda 678 3º piso, Santiago de Chile

**Fonos:** 56-2-2633 41 49

**e-mail:** [sociedad@neurocirugia.cl](mailto:sociedad@neurocirugia.cl)

**Sitio web:** [www.neurocirugiachile.org](http://www.neurocirugiachile.org)



## Editorial

En los tiempos actuales disponemos de un amplio acceso a la información. Podemos obtener conocimiento de manera tan sencilla como navegar en la web incluso desde nuestro teléfono celular, no habiendo tema o materia que no esté disponible a nuestro alcance.

Sin embargo, en un mar de información (no toda confiable) debemos desarrollar las capacidades de búsqueda del conocimiento y saber discriminar la información que cuenta con sustento de aquella que carece de solidez.

En este sentido para el análisis crítico de esta información muchas veces invasiva, la perspectiva lógica y el método científico incorporado en nuestra forma de pensamiento pueden ser las herramientas que nos ayuden en la búsqueda y asimilación del conocimiento.

El método científico es una forma de pensar y de proceder en ciencias y debe ser uno de los pilares fundamentales del actuar médico clínico, de la docencia médica y de nuestra labor como educadores de los pacientes y la comunidad.

Para poder pensar y actuar con criterio científico, es necesario incorporar la metodología científica en el proceso formativo (educación primaria, secundaria y superior), generando el hábito del estudio permanente de artículos científicos de calidad, incentivando la participación en eventos científico y realización de publicaciones.

Nuestra sociedad a través de su revista científica quiere invitar cordialmente a todos los Neurocirujanos socios y no socios, así como también a quienes estén en la etapa de formación en Neurocirugía a participar de nuestra revista y considerarla para la publicación de sus trabajos. Nosotros como sociedad estamos en constante desarrollo y realizando los mayores esfuerzos para tener una revista del más alto nivel.

**Dr. José Lorenzoni S.**

Presidente

Sociedad de Neurocirugía de Chile

# Sumario

Revista Chilena de Neurocirugía

Volumen 45 - 2019 / ISSN 0716 - 4491

---

## Editorial

José Lorenzoni S.

P 197

---

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### **Factibilidad de análisis biomolecular en base a la metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa mediante técnica de PCR anidado en glioblastoma multiforme en el Hospital Carlos Van Buren, Chile.**

Feasibility of biomolecular analysis based on methylation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter by nested PCR technique in glioblastoma multiforme at Carlos Van Buren Hospital, Chile.

Esteban F. Espinoza-García, Carolina Rejas-Gallegos, Andrés Horlacher-Kunstmann, Francisco M. González-Vicuña, Mario Párraga-San Román

P 200

---

### **Tratamiento de fracturas atlantoaxiales combinadas en el adulto mayor empleando instrumentación posterior tornillo-barra c1-c2.**

Treatment of combined atlantoaxial fractures in the elderly with c1-c2 posterior screw-rod instrumentation.

David Vergara-García, José L. Buriticá, Jorge Torres, Leonardo Laverde

P 209

---

### **Hydrocephalus, is it a complication or a consequence of decompressive craniectomy?**

Hidrocefalo, es una complicación o una consecuencia de la craniectomía descompresiva?

Allan J. Drapkin

P 216

---

### **Radiating multiple transections alone for refractory epilepsy.**

Transecciones radiales múltiples para tratamiento de la epilepsia refractaria.

Paulo Henrique Pires de Aguiar, Giovana Cassia de Almeida Motta, Caroline Zapelini, Anne Martínez, Raphael Gonzaga, Pedro Henrique Simm-Aguia, Cassiano Giacometo de Marchi, Marcos Perocco da Costa, Davi Ferreira, Manoela Ortega

P 219

---

### **Seguridad y eficacia del tratamiento quirúrgico en aneurismas cerebrales. Experiencia de un neurocirujano en la región de Coquimbo, Chile.**

Safety and efficacy of surgical treatment of cerebral aneurysms. Experience of a neurosurgeon in the region of Coquimbo, Chile.

Iván Perales Cabezas

P 223

---

### **Intractable childhood epilepsy: vagal nerve stimulation is it an option of treatment?**

Epilepsia infantil intractable: ¿la estimulación del nervio vagal es una opción de tratamiento?

Paulo Henrique Pires de Aguiar, Bruno Camporeze, Giovana Motta, Giovanna Napolitano, Iris Cristina Brock, Alessandra de Moura Lima, Iracema Araújo Estevão, Renata Faria Simm, Raphael Gonzaga

P 228

**REVISIÓN DE TEMAS****La despolarización cortical propagada en trauma cerebral.**

Amelia Regina Meza-Acevedo, Guillermo Andrés Cardona-Cruz, Karen Muñoz-Báez, Romario Mendoza-Flórez, Yancarlos Ramos-Villegas, Loraine Quintana-Pájaro, Hugo Corrales-Santander, Luis Rafael Moscote-Salazar

**P 236****REPORTE DE CASOS****Manejo microquirúrgico de fístula arteriovenosa dural tentorial entre arteria de Bernasconi-Cassinari y vena de Galeno guiada por angiografía intraoperatoria: reporte de caso y revisión de la literatura.**

Microsurgical management of tentorial dural arteriovenous fistula between artery of Bernasconi-Cassinari and vein of Galen guided by intraoperative angiography: case report and review of literature.

Andrea Sandoval-Otero, David Vergara-García, Jeferson Arango-Rodríguez, Alberto Caballero, Jorge Torres

**P 241****Giant pediatric meningioma: Case report and review of literature.**

Meningioma gigante en paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura

César J. Chong, Xavier Wong-Achi, Jenniffer S. Plaza, Gabriela Egas

**P 246****Congenital venous anomaly associated with capillary telangiectasia, a rare finding: report of two cases.**

Anomalía del desarrollo venoso asociado a telangiectasia capilar un hallazgo infrecuente: reporte de 2 casos.

Leonardo Andrés Chacón Zambrano, Carlos Alberto Lindado Pacheco, Lady Carolina Delgado Salazar, Andrés Felipe González Arias, Daniel Sebastián Contento Meléndez

**P 250****Embolización con coils de fístula carótido-yugular espontánea. Reporte de caso y revisión de la literatura.**

Coils embolization of spontaneous carotid-jugular fistula. Case report and review of literature.

Jeferson Arango, David Vergara-García, Andrea Sandoval, Alberto Caballero

**P 255****Primary intraosseous meningioma. Case report and literature review.**

Meningioma intraoseo primario. Reporte de caso y revisión de literatura.

Gabriel Herrera Armendáriz, Daniela Ramírez Sánchez, Rosa Guadalupe Parra Rosales, Carlos Castillo Rangel

**P 259****Meningeomas Múltiples Intracraneales en ausencia de Neurofibromatosis. Reporte de caso y revisión de la literatura.**

Multiple Intracranial Meningiomas in the absence of Neurofibromatosis. Case report and literature review.

Camilo Armando Benavides Burbano, John Alexander Díaz Medina, Alejandro Osorio Bohórquez,

Andrés Felipe Díaz Forero, William Mauricio Riveros Castillo

**P 264****MAESTROS DE LA NEUROCIRUGÍA CHILENA****P 269****LISTA DE SOCIOS****P 270****NORMAS DE PUBLICACIÓN****P 274**

# Factibilidad de análisis biomolecular en base a la metilación del promotor de O6-metilguanina-ADN metiltransferasa mediante técnica de PCR anidado en glioblastoma multiforme en el Hospital Carlos Van Buren, Chile

## Feasibility of biomolecular analysis based on methylation of O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter by nested PCR technique in glioblastoma multiforme at Carlos Van Buren Hospital, Chile

Esteban F. Espinoza-García<sup>1</sup>, Carolina Rejas-Gallegos<sup>2</sup>, Andrés Horlacher-Kunstmann<sup>1</sup>, Francisco M. González-Vicuña<sup>1</sup>, Mario Párraga-San Román<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Valparaíso, Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 200-208, 2019*

### RESUMEN

El glioblastoma multiforme es el subtipo de gliomas más frecuente en adultos, con una pobre sobrevida promedio posterior al diagnóstico. Sin terapia, la sobrevida de los pacientes posterior al diagnóstico no excede los 3 meses, incrementándose a un promedio de 12 a 15 meses si se aplica el tratamiento óptimo, que incluye resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia con temozolomida. El objetivo primario de este estudio es determinar la factibilidad de realizar el análisis biomolecular de muestras histológicas con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme en el Hospital Carlos Van Buren utilizando PCR anidado para determinar metilación del promotor de MGMT, en el período comprendido entre 2010 y 2014. Como objetivo secundario, se pretende evaluar la correlación entre el tiempo de sobrevida y el estado de metilación el promotor de MGMT. Se estudió el estado de metilación de MGMT en 12, logrando un 57,1% de éxito en la amplificación. Un 83,3% resultó no metilado, con una sobrevida de 9,2 meses, comparado con 21 meses de sobrevida del grupo metilado ( $p = 0,15$ ). Como conclusión, la técnica de PCR anidado es factible de realizar en nuestro centro, requiriéndose estudios prospectivos para evaluar el valor predictivo, aunque se observó una tendencia a que la metilación del promotor de MGMT se relaciona con aumento en el tiempo de sobrevida posterior al diagnóstico.

**Palabras clave:** Glioblastoma, Reacción de Polimerasa en Cadena, Sobrevida.

### Abstract

Glioblastoma multiforme is the most frequent subtype of gliomas in adults, with a poor survival rate after diagnosis. Without treatment, the mean survival time doesn't exceed 3 months after diagnosis, increasing up to 12 to 15 months if the optimal treatment is given, including surgical resection, radiotherapy and chemotherapy using temozolomide. The main objective of this study is to evaluate the feasibility to do a biomolecular analysis of histological samples at Carlos Van Buren Hospital using nested PCR technique to determine methylation of MGMT promoter between 2010 and 2014. As an additional objective, we pretended to evaluate the correlation between mean survival time and MGMT promoter methylation status. The MGMT methylation status was studied in twelve samples, achieving a 57,1% amplification success. An 83,3% was found in a non-methyl-

ated status, with 9.2 months of mean survival time, in contrast to 21 months in the methylated group ( $p = 0.15$ ). We concluded that nested PCR technique is feasible to do in our center, requiring prospective studies to evaluate a predictive value, although an increased mean survival time after diagnosis and methylated status was related.

**Key words:** Glioblastoma, Polymerase Chain Reaction, Survival.

## Introducción

El término “tumor cerebral” engloba a un conjunto de neoplasias, cada una con su propia biología, pronóstico y tratamiento. Estos tumores se identifican mejor con el término “neoplasias intracraneales”, ya que no todas emergen del tejido cerebral<sup>1</sup>.

Alrededor de un 80% de los tumores cerebrales malignos primarios corresponden a gliomas<sup>2</sup>. El término “glioma” comprende a todos los tumores que tienen un origen glial, los cuales incluye tumores astrocíticos, oligodendrogliomas, ependimomas y gliomas mixtos<sup>2,3</sup>, con una incidencia general de gliomas de 4,67 a 5,73 por 100.000 personas<sup>4,5</sup>. La Organización Mundial de la Salud los clasifica según la diferenciación celular en 4 grupos, constituyendo el grado I de la OMS tumores diferenciados y con comportamiento menos agresivo, hasta el grado IV que no son diferenciados y que presentan el mayor comportamiento agresivo<sup>6</sup>. El subtipo más común y más letal es el glioblastoma multiforme (GBM), grado IV de la OMS, cuya incidencia se describe entre 0,59 a 3,69 por 100.000 personas, siendo el tercer tipo tumoral más frecuentemente reportado, después de los meningiomas (36,6%) y los tumores pituitarios (15,9%)<sup>5,7-11</sup>. A partir del año 2016, la OMS los clasifica según mutaciones en gen IDH en IDH-wildtype e IDH-mutant. Los primeros comprenden al 90% de los casos, correspondiendo a los definidos clínicamente como primarios o “de novo”, mientras que los del subtipo IDH-mutant corresponden al 10% de los casos, relacionados con los glioblastomas denominados secundarios, en los que se pesquisa previamente un glioma de menor grado que presenta progresión a glioblastoma, siendo estos últimos preferentemente de la población más joven<sup>12</sup>.

Esta enfermedad afecta comúnmente a la población adulta, siendo el rango de edad más frecuentemente afectado entre 45 a 70 años, con ligera predominancia masculina<sup>13</sup>. La mayoría de

los casos son de aparición esporádica, aunque se ha descrito una mayor incidencia de GBM en pacientes con antecedentes de exposición a radiación ionizante e historia de síndromes neurocutáneos, como la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis<sup>2,14,15</sup>. Este tipo tumoral se puede desarrollar a partir de un glioma de menor grado, como un glioma de bajo grado (grado II de la OMS) o de un astrocitoma anaplásico (grado III de la OMS), sin embargo, la mayoría se desarrolla de novo sin evidencia de una lesión preexistente<sup>6</sup>.

Las manifestaciones clínicas, como cualquier lesión neurológica, depende de la localización anatómica y la extensión de la invasión tumoral. Según el Glioma Outcomes Project, un 53% a 57% de los pacientes la sintomatología inicial fue cefalea, mientras que un 56% de los gliomas grado III y 23% de los gliomas grado IV se asociaron a crisis convulsivas. Otros síntomas comúnmente vistos al diagnóstico incluyeron cambios cognitivos, déficit visual, paresia y trastornos del lenguaje<sup>16</sup>.

Las modalidades actuales de tratamiento incluyen a la cirugía, radioterapia y quimioterapia con temozolomida. Dada la agresividad de esta neoplasia, la mejor combinación de tratamientos sólo puede aumentar la sobrevida del paciente a un período de 12 a 15 meses posterior al diagnóstico, en promedio<sup>17</sup>.

## Cirugía en el tratamiento del glioblastoma multiforme

Los nuevos avances en el campo de imagenología, como la neuronavegación, o avances como la resección guiada con fluorescencia han permitido aumentar la seguridad en el manejo quirúrgico y han permitido un incremento en el porcentaje de exéresis, lo que ha significado casi doblar las tasas de sobrevida desde 3 a 4 meses hasta 7 a 12 meses, aunque relacionados principalmente por la mayor resección de tejido tumoral que permiten estas

herramientas complementarias<sup>18,19</sup>.

La resección extensa tumoral en glioblastomas es un desafío quirúrgico, ya que estos tumores son invasivos, infiltrantes y frecuentemente involucran áreas elocuentes<sup>20</sup>. Se ha planteado la hipótesis de que un mayor porcentaje de exéresis se relacionaría con un incremento en el pronóstico del paciente, disminuyendo la masa tumoral y facilitando la respuesta a la terapia adyuvante<sup>16,21-23</sup>. Se ha visto mayor beneficio en pacientes con resección completa o resección cercana a completa, definida esta última como aquella que, en el control imagenológico postoperatorio con resonancia magnética no presenta realce de contraste, independiente de alteración en secuencias largas. El beneficio disminuye al realizar una resección subtotal, definida como aquella que en la resonancia magnética postoperatoria presente realce con contraste nodular residual<sup>24</sup>.

## Radioterapia adyuvante

La radioterapia fraccionada de haz externo es el pilar de la terapia adyuvante en astrocitomas de alto grado. Estudios aleatorizados de las décadas del 70 y 80 conducidos por el Brain Tumor Study Group demostraron que la radioterapia postoperatoria aumentaba la sobrevida de manera significativa estadísticamente en comparación con sólo la cirugía. En uno de estos ensayos, Walker et al<sup>19</sup> aleatorizaron a 303 pacientes en cuatro grupos, resultando en un aumento de la sobrevida estadísticamente significativa en todos los grupos que recibieron radioterapia. Los tiempos de sobrevida promedio fueron de 4,3 meses para el grupo con terapia de soporte, 6,3 meses para el grupo que sólo recibió quimioterapia, 9,4 meses para el grupo con sólo con radioterapia y de 10,1 meses para el grupo con quimioterapia y radioterapia combinada. En una revisión sistemática realizada por Laperriere et al se confirmó este beneficio<sup>25</sup>.

Con respecto a la extensión de la radioterapia, no se demostró beneficio de la radioterapia en todo el cerebro comparada con campos más restrictivos<sup>25,26</sup>. La evidencia con respecto a la historia natural ha demostrado una tendencia a la recurrencia local en un área de 1 cm a 2 cm de la lesión inicial. La práctica clínica actual considera radiación externa focalizada en el área de lesión primaria y 2 cm de márgenes<sup>19,21,24</sup>.

### Quimioterapia con temozolomida

La temozolomida corresponde a una clase de agentes alquilantes conocidos como imidazotetrazinas, con una estructura similar a la dacarbazina, con un anillo imidazol<sup>22</sup>. Fue sintetizada por Stevens y colaboradores en 1984<sup>23</sup>, demostrando su actividad antineoplásica<sup>23,25</sup>. La penetración de la temozolomida en el sistema nervioso central fue estudiada en ratas y monos Rhesus, revelando que los niveles del fármaco en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente 30% a 40% de la concentración plasmática<sup>27</sup>. El mecanismo de acción consiste en que el ion metildiazonio (MTIC), compuesto activo, metila los residuos guanina en el ADN, resultando en la formación de O6 y N7-metil-guanina. La formación de O6-metilguanina es primariamente responsable de los efectos citotóxicos de la temozolomida. Cuando el grupo metilo no logra ser retirado previo a la división celular, se desencadena la reparación a través de la vía de error en la unión de bases, resultando ser altamente citotóxico, ya que se produce roturas de doble cadena del ADN y con esto se activan las vías de apoptosis<sup>27</sup>.

Un importante estudio en relación con la terapia adyuvante en GBM fue publicado en 2005 por Stupp et al<sup>17</sup>. En este estudio se logró demostrar con nivel I de evidencia que la utilización de temozolomida como quimioterapia adyuvante en el manejo de GBM aumentaba la sobrevida de forma significativa estadísticamente. Un total de 573 pacientes fueron aleatorizados a recibir sólo radioterapia (60 Gy administrados 5 días por semana por 6 semanas) o radiación en combinación con temozolomida (en dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, 7 días a la semana concurrentemente con la radioterapia y 6 ciclos de 150-200 mg/m<sup>2</sup> posterior a la radioterapia).

Los grupos fueron repartidos en grupos comparables según edad, extensión de resección tumoral y estado funcional. Los resultados demostraron que hubo un incremento significativo en el brazo de temozolomida en cuanto a sobrevida libre de progresión (6,9 meses vs 5 meses) y sobrevida promedio (14,6 meses vs 12,1 meses) y un incremento sustantivo en la sobrevida a los 2 años (27,2% vs 10,9%) y a los 5 años (9,8% vs 1,9%).

### Rol de la enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) en la resistencia a los agentes alquilantes

La MGMT es una enzima de reparación de ADN, que remueve rápidamente el grupo metilo (alquilante) de la posición O6 de la guanina, transfiriéndolo a una cisteína de su propia estructura, quedando irreversiblemente inactiva. El nucleótido afectado por el agente alquilante recupera su forma original, evitándose los efectos citotóxicos de los agentes como la temozolomida e impidiendo la activación de la apoptosis celular. Los niveles altos de MGMT activa en células tumorales resulta en una resistencia a agentes alquilantes, mientras que la depleción de la proteína puede estar asociada a mejor evolución<sup>28,29</sup>. De esta manera, si se inhibe la actividad del MGMT mediante la metilación del promotor del gen, resultaría en una disminución en la inactivación de los agentes utilizados en la quimioterapia, por lo que esta modificación le otorga a un paciente un mejor pronóstico.

Con respecto a los estudios clínicos, se realizó un estudio multicéntrico en Alemania y Suiza que estudió la metilación del promotor de MGMT y su relación con el pronóstico, denominado NOA-08. En este estudio multicéntrico se aleatorizaron 412 pacientes con diagnóstico de GBM o astrocitoma anaplásico, mayores de 65 años, a recibir terapia complementaria con sólo temozolomida o sólo radioterapia, observándose que en aquellos pacientes que se encontró metilación del promotor de MGMT se asoció de manera estadísticamente significativa con una mayor sobrevida (11,9 meses vs 8,2 meses) y mayor sobrevida libre de evento (5,7 meses vs 3,5 meses), definida esta última como el tiempo entre el diagnóstico y la primera progresión de la enfermedad o

entre el diagnóstico y fallecimiento (dependiendo si existió progresión de la enfermedad dentro de la evolución). Se observó además que, en el grupo con metilación del promotor, hubo con un aumento del período libre de evento en el grupo tratado con temozolomida (8,4 meses vs 3,3 meses), sin observarse esta diferencia en el grupo tratado con radioterapia<sup>30</sup>.

Otro estudio multicéntrico que evidenció este beneficio fue el Nordic Trial. En este estudio se aleatorizaron 342 pacientes con diagnóstico de novo de Glioblastoma multiforme grado IV OMS, mayores de 60 años, a recibir temozolomida, radioterapia hipofraccionada o radioterapia estándar, destacando que en el grupo de pacientes en los que se encontró metilación del promotor MGMT se evidenció un aumento en la sobrevida en el grupo tratado con temozolomida, en comparación con los pacientes sin metilación del promotor (9,7 meses vs 6,8 meses). En relación con el estado de metilación, no se observó diferencias estadísticamente significativas en los grupos tratados con radioterapia<sup>31</sup>.

En el estudio realizado por Stupp en 2009, conducido por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC), se demostró también que la metilación del promotor del MGMT fue un factor predictor de buen pronóstico, especialmente en el grupo tratado con temozolomida más radioterapia<sup>32</sup>.

### Técnica de PCR anidado para estudio de metilación del promotor de MGMT en el Hospital Carlos Van Buren

El Hospital Carlos Van Buren es un hospital de alta complejidad, ubicada en la ciudad de Valparaíso, el cual concentra la patología neuroquirúrgica compleja de 3 regiones de Chile. Existe un estudio previo realizado en este centro en conjunto con la Universidad de Valparaíso, como proyecto de tesis de especialidad médica de Dr. Felipe Rey, el cual evaluó el perfil molecular del glioblastoma multiforme mediante la determinación de metilación del promotor de MGMT por PCR anidado entre 2004 y 2009, estudiándose 19 muestras tumorales, donde el 68% presentaba metilación del promotor MGMT



obtenido mediante estudio con la técnica de PCR anidado, con una mediana de supervivencia de 11,1 meses en el grupo metilado *versus* 5,5 meses en el grupo no metilado ( $p = 0,1$ ). Además, se evidenció que el porcentaje de supervivencia a 1 año y 2 años de los pacientes con MGMT metilado era de 45% y 30% respectivamente, en comparación con la supervivencia al año y a dos años en el grupo no metilado, que correspondió a 16% y 0% respectivamente. Todo lo anterior, utilizando técnica de PCR anidado para determinación de metilación del promotor de MGMT<sup>33</sup>. Existe un estudio publicado en 2008 en *Surgery Neurology*, en donde se establecen los factores clínicos, imagenológicos y de tipo histológico que determinan el pronóstico en los pacientes con gliomas de alto grado en Chile, siendo evaluados 103 pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado, estudiándose como factores la edad, histología y Karnofsky, determinándose valores estadísticamente significativos para aquellos ítems<sup>34</sup>. El estudio de factores pronósticos en tumores cerebrales se ha convertido en una importante área de estudio a nivel internacional, por ello, se realizó un estudio del estado de metilación del promotor de MGMT en pacientes operados entre 2010 y 2014 para evaluar su aporte en el ámbito clínico.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la factibilidad de realizar el estudio biomolecular en el Hospital Carlos Van Buren, en conjunto con la Universidad de Valparaíso, utilizando la técnica de PCR anidado para determinar el estado de metilación del promotor del MGMT.

## Material y Método

Se realizó un estudio analítico de cohorte retrospectivo, estudiándose a los pacientes operados con diagnóstico de glioblastoma multiforme OMS IV en el Hospital Carlos Van Buren entre los años 2010 y 2014. Los siguientes fueron los criterios de inclusión: paciente operado en el Hospital Carlos Van Buren entre los años 2010 y 2014; diagnóstico histológico de glioblastoma multiforme OMS IV; edad entre 18 y 70 años, esto para que los resultados fueran comparables con resultados internacionales; muestra tumoral disponible en Servicio de Anatomía Patológica del Hospital. Se excluyeron pacientes con

biopsia distinta a glioblastoma multiforme, aquellos que presentaran muestra tumoral insuficiente o de mala calidad, con cantidad insuficiente de ADN para realizar estudio de metilación de promotor de MGMT.

## Forma de reclutamiento y aspectos bioéticos

Se utilizó los registros de Anatomía Patológica para identificar las muestras de pacientes con diagnóstico de glioblastoma multiforme OMS IV y realizar el estudio de supervivencia posterior. Dentro del protocolo de este estudio, se dejó consignado que a los pacientes vivos se le solicitara autorización al paciente o a sus familiares mediante contacto telefónico, realizado por el médico tratante, y posterior firma de consentimiento informado. Se solicitó autorización a la Dirección del Hospital Carlos Van Buren para poder realizar los estudios en muestras de pacientes fallecidos. Este estudio fue evaluado por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valparaíso y por el Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio, siendo aprobado por ambos comités. Las muestras de tejido tumoral fueron extraídas del Servicio de Anatomía Patológica para su posterior estudio biomolecular.

## Análisis molecular

De los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme, se seleccionó en la lámina de diagnóstico una región con mayor cantidad de células tumorales, escogidas por dos anatomopatólogos del Hospital Carlos Van Buren. Tomando como referencia esta región, se extrajo de las muestras parafinadas un segmento tumoral de aproximadamente 2 mm<sup>3</sup>, necesario para realizar la extracción de ADN. Una vez obtenidos los segmentos tumorales, las siguientes etapas fueron realizadas en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Valparaíso. Posteriormente, se procedió a realizar la extracción de ADN utilizando el Kit EZNA Tissue DNA (Omega Bio-Tek), según instrucciones del fabricante. Una vez obtenido el ADN, se procedió a cuantificar las concentraciones de ADN mediante espectrofotometría

UV a 260 nm, con la relación: una unidad de  $A_{260nm}$  equivale a 50 ng/ $\mu$ L de ADNs. Para corroborar la calidad del ADN extraído, se amplificó una región del exón 2 de KRAS con oligonucleótidos específicos (FOR: 5'-GAA TGG TCC TGCA CCA GTA A-3' y REV: 5'-GTG TGA CAT GTT CTA ATA TAG T-3'), eligiéndose este gen por tratarse de un segmento génico no relacionado con MGMT. La preparación para realizar la reacción de PCR fue la siguiente:

- Buffer 5x: 5  $\mu$ L
- dNTP 10 mM: 0,5  $\mu$ L
- MgCl<sub>2</sub> 25 mM: 1,5  $\mu$ L
- Primer FOR KRAS: 1  $\mu$ L
- Primer REV KRAS: 1  $\mu$ L
- Taq Pol: 0,1  $\mu$ L
- Agua: 13,9  $\mu$ L
- DNA: 2  $\mu$ L (500 ng de ADN)

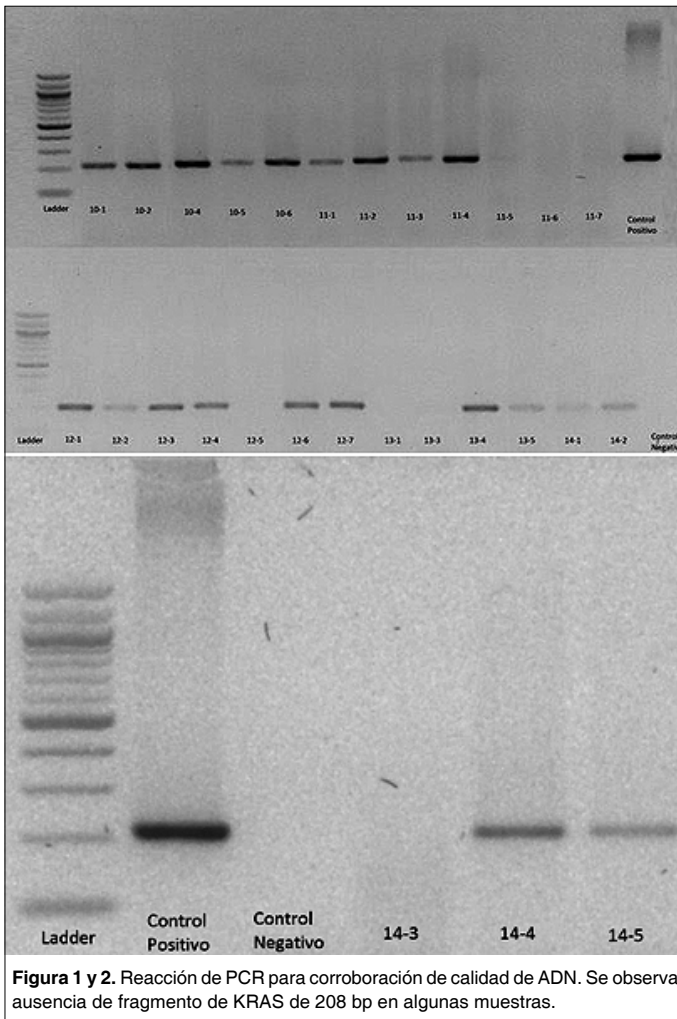
A su vez, se realizó un control positivo agregando ADN extraído de linfocitos humanos normales y un control negativo reemplazando el ADN por agua.

Se utilizó el termociclador (iCycler, Bio-Rad) con el siguiente programa: un ciclo de desnaturalización a 95° C por 7 minutos; posteriormente la amplificación se realizó en un paso de desnaturalización a 95° C por 30 segundos, un alineamiento a 52° C por 30 segundos y un último de extensión a 72° C por 30 segundos, repitiéndose esta secuencia 35 veces. Finalmente se realizó un ciclo de extensión a 72° C por 7 minutos y mantención a 4° C.

Se obtuvo un fragmento de 208 bp que fue visualizado en transiluminador UV (Vilbert Lourmat) tras electroforesis en gel de agarosa al 2%. El programa de electroforesis fue: 70V, 400 mA, por un tiempo de 45 minutos. Las muestras que no amplificaron este fragmento fueron descartadas (Figuras 1 y 2).

Posteriormente, se utilizó el kit EZ DNA Methylation-Gold (Zymo Research) según indicación del fabricante, con el fin de convertir las citosinas no metiladas en uracilos, dejando intactas las citosinas metiladas. Se realizó una elución de 10  $\mu$ L.

Para realizar el estudio de metilación del promotor se utilizó la técnica de PCR anidado, variante de PCR convencional en la cual se utilizan dos parejas de oligonucleótidos distintas, con la finalidad de aumentar la sensibilidad de la detección. En un primer tiempo se amplifica una zona extensa de ADN, la cual será utilizada como molde en una segunda reacción de PCR con oligonu-



**Figura 1 y 2.** Reacción de PCR para corroboración de calidad de ADN. Se observa ausencia de fragmento de KRAS de 208 bp en algunas muestras.

cleótidos internos<sup>33</sup>, como se muestra en la Figura 3. Para la realización de esta técnica en el presente estudio, se realizó una primera reacción de PCR con primer específico de promotor de MGMT metilado y sin metilar (FOR: 5'-GGATATGTTGGGATAGTT-3' y REV: 5'-CCAAAAACCCCAAACCC-3'), con la siguiente preparación:

- Buffer 5x: 5 µL
- dNTP 10 mM: 0,5 µL
- MgCl<sub>2</sub> 25 mM: 1,5 µL
- Primer FOR MGMT: 1 µL
- Primer REV MGMT: 1 µL
- Taq Pol: 0,1 µL
- Agua: 7,9 µL
- Producto de kit EZ DNA: Methylation-Gold: 8 µL

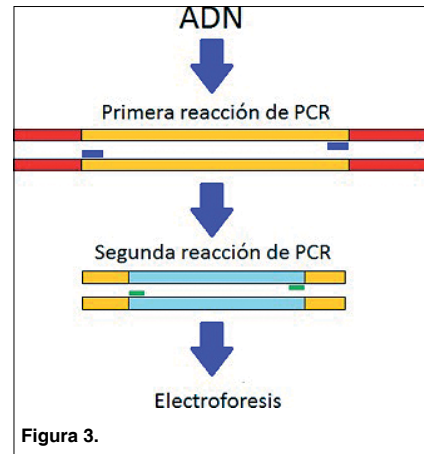
Se utilizó el termociclador con el siguiente programa:

- 1 ciclo de desnaturalización: 95° C por 4 minutos.

- 35 ciclos de desnaturalización, alineamiento y extensión:
  - Desnaturalización: 95° C por 30 segundos.
  - Alineamiento: 52° C por 30 segundos.
  - Extensión: 72° C por 45 segundos.
- 1 ciclo de extensión: 72° C por 10 minutos.
- Mantención: 4° C.

Para la segunda reacción de PCR, se extrajo 4 µL del producto de PCR de la reacción previa y se realizó la amplificación con oligonucleótidos específicos para el promotor de MGMT metilado, MGMT(M), y sin metilar, MGMT(U) (El detalle de secuencias de oligonucleótidos se observa en la Tabla 1). Los preparados utilizados fueron los siguientes:

Preparado para evaluar MGMT metilado:



**Figura 3.**

- Buffer 5x: 5 µL
- dNTP 10 mM: 0,5 µL
- MgCl<sub>2</sub> 25 mM: 1,5 µL
- Primer FOR MGMT(M): 1 µL
- Primer REV MGMT(M): 1 µL
- Taq Pol: 0,1 µL
- Agua: 11,9 µL
- Producto de PCR de primera reacción: 4 µL

Preparado para evaluar MGMT no metilado:

- Buffer 5x: 5 µL
- dNTP 10 mM: 0,5 µL
- MgCl<sub>2</sub> 25 mM: 1,5 µL
- Primer FOR MGMT(U): 1 µL
- Primer REV MGMT(U): 1 µL
- Taq Pol: 0,1 µL
- Agua: 11,9 µL
- Producto de PCR de primera reacción: 4 µL

Se utilizó el termociclador con el siguiente programa:

- 5 ciclos de preamplificación:
  - Desnaturalización: 95° C por 45 segundos.
  - Alineamiento: 60° C por 90 segundos.
  - Extensión: 72° C por 90 segundos.
- 35 ciclos de amplificación:
  - Desnaturalización: 95° C por 45 segundos.
  - Alineamiento: 65° C por 90 segundos.
  - Extensión: 72° C por 2 minutos.
- 1 ciclo de extensión: 72° C por 4 minutos.
- Mantención: 4° C.

Los productos de amplificación se visualizaron en gel de agarosa al 3,5% en relación 3:1 con agarosa Low Melting

**Tabla 1.**  
**Oligonucleóticos descritos para estudio de metilación mediante técnica de PCR anidado (42)**

	Secuencia 5'->3'	Tamaño amplicón	Referencia
MGMT For	GGATATGTTGGGATAGTT	289 bp	Palmisano et al (2000)
MGMT Rev	CCAAAAACCCCAAACCC		
MGMT(U) For	TTTGTGTTTTGATGTTTGTAGGTTTTTGT	93 bp	Esteller M et al (1999)
MGMT(U) Rev	AACTCCACACTCTTCCAAAAACAAAACA		
MGMT(M) For	TTTCGACGTTCTGATGTTTTTCGC	81 bp	Esteller M et al (1999)
MGMT(M) Rev	GCACTCTTCCGAAAACGAAACG		

(NuSieve) en buffer TBE 0,5X (0,043M Tris-Base, 0,044M de ácido bórico,  $1 \times 10^{-3}$ M EDTA). La electroforesis se realizó a 5V/cm durante 90 minutos en buffer TBE 0,5X. Para corroborar el tamaño del producto de PCR se comparó con una escalera de peso molecular de 10 pares de bases (O'RangeRuler 10bp DNA Ladder, Fermentas; CAT SM1313). Para su observación, se utilizó transiluminador UV. Como referencia de controles metilados y no metilados, se electroforesis en DNA de células de cáncer de mama tipo MCF-7 como control de no metilación, y para control metilado, se realizó el proceso de metilación utilizando enzima Metiltransferasa M.SssI (New England Biolabs CAR: M0226S) según indicaciones del fabricante en las mismas células tumorales.

### Análisis clínico

Se realizó el estudio de fichas clínicas de los pacientes en cuyas muestras finalizó con éxito el estudio biomolecular. Ya que la decisión terapéutica fue determinada por el médico tratante, se consignó si ésta correspondió a biopsia, resección parcial o resección completa. Se analizó la sobrevida global en meses y se determinó el porcentaje de sobrevida al año y a los dos años, estratificándose según la presencia o ausencia de metilación del promotor de MGMT. En la construcción de la base de datos, se asignó un número según el orden de la biopsia procesada por año, evitando guardar nombre y RUT de pacientes, manteniendo el anonimato estadístico. Con respecto a la terapia complementaria postquirúrgica, al momento del presente estudio existía un protocolo de ingreso a radioquimioterapia en el Hospital Carlos Van Buren vigente desde 2009, en el que se contaban los

siguientes factores necesarios para ser candidato a radioquimioterapia:

- ECOG 0-1-2.
- Menores de 55 años.
- Mayores de 55 años con test minimal puntaje mayor o igual a 27 (medido al ingreso por neurocirujano que recibe al paciente).
- Cirugía con resección de al menos 80% de la masa tumoral evaluado con resonancia magnética postoperatoria precoz.
- Biopsia que confirme el diagnóstico de glioblastoma multiforme.

### Análisis estadístico

Se realizó una base de datos utilizando Microsoft® Excel. La sobrevida global se midió a partir de la cirugía hasta el fallecimiento, estudiándose con curvas de Kaplan-Meier y evaluando las diferencias entre ellas con test de log-rank, con intervalo de confianza de 95%. Para el análisis multivariado se utilizó riesgo proporcional de Cox, evaluando el valor pronóstico de la metilación del promotor de MGMT. Se consideró valores significativos con p menores a 0,05. Todos los cálculos fueron realizados utilizando el software IBM SPSS Statistics versión 20.

### Financiamiento y conflictos de interés

Este estudio contó con el apoyo financiero de Laboratorio Saval S.A., por medio de "Beca Saval de Investigación". Las bases y formularios de postulación, así como la evaluación de los proyectos fueron responsabilidad de la Dirección de la Escuela de Medicina de la Universidad de Valparaíso, a través de la Dirección de Postgrado.

## Resultados

### Características generales

Entre enero de 2010 y diciembre de 2014 se realizó el diagnóstico de Glioblastoma Multiforme a 55 pacientes de forma consecutiva en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Carlos Van Buren. Fueron excluidos 23 pacientes, 16 pacientes por no cumplir con el criterio de inclusión de edad, seis por presentar un ECOG postoperatorio superior a 2 y uno por ser finalmente catalogado como astrocitoma anaplásico en la confirmación diagnóstica. No fue posible recuperar 5 muestras parafinadas de los archivos de Anatomía Patológica, por lo que el número de muestras que se procesó fue de 28. Para corroborar la calidad del ADN, se efectuó una primera reacción de polimerasa en cadena para una región específica del exón 2 de KRAS con oligonucleótidos específicos, proceso descrito previamente, descartándose 7 muestras por mala calidad de DNA, ingresando finalmente para el estudio del estado de metilación del promotor de MGMT un total de 21 muestras de distintos pacientes. Las características de los pacientes se detallan en la Tabla 2. Se realizó radioquimioterapia en 17 pacientes, recibiendo un total de 60 Gy doce pacientes y 30 Gy cinco de ellos. De los 21 pacientes que se estudiaron en el proyecto, cuatro recibieron quimioterapia con temozolomida según protocolo Stupp.

### Amplificación del promotor de MGMT

De estas 21 muestras, ocho fueron obtenidas a través de biopsia estereotáxica y en 4 fue posible determinar el estado de metilación del promotor de

**Tabla 2**

	n	%
Sexo		
Masculino	12	57,1
Femenino	9	42,9
Cirugía realizada		
Exéresis	13	61,9
Biopsia estereotáxica	8	38,1
Promedio de sobrevida		
Global	12,3 meses (IC 95%, 8,3-16,3)	
A los 6 meses	16	76,2
A los 12 meses	9	42,9
A los 24 meses	2	9,5

MGMT, resultando en un 50% de éxito en la amplificación. Las 13 muestras restantes fueron extraídas mediante exéresis quirúrgica, pudiéndose realizar la amplificación en ocho de ellas, resultando en un 61,5% de éxito en la amplificación. Contando todas las muestras procesadas, se pudo realizar la amplificación en 12 de 21 muestras procesadas, dando como resultado general un 57,1% de éxito en la amplificación. En las Figuras 4 y 5 se muestra los resultados de electroforesis realizados.

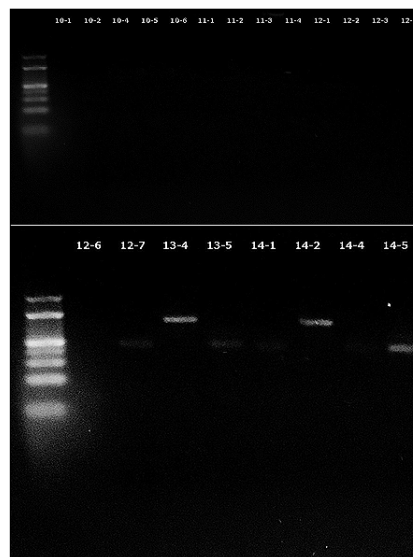
**Relación entre el tiempo de sobrevida y el tiempo de sobrevida libre de progresión con respecto al estado de metilación del promotor de MGMT**

Se evaluó un total de 12 muestras en las que fue posible realizar la amplificación. El resumen de los datos obtenidos se puede observar en la Tabla 3. Destaca dentro de nuestros resultados, que en 10 de las 12 muestras se encontró un estado del promotor no metilado, correspondiente a un 83,3%. Sólo en dos de las muestras se pudo observar un estado metilado del promotor (16,7%). El promedio de sobrevida de los pacientes estudiados fue de 9,2 meses, comparado con los 21 meses de los pacientes con el promotor metilado. Comparando ambas curvas de sobrevida, apareció una diferencia importante, pero no estadísticamente significativa con respecto a la sobrevida en pacientes con promotor metilado y promotor no metilado (p = 0,15, Figura 6). Con respecto al tiempo de sobrevida libre

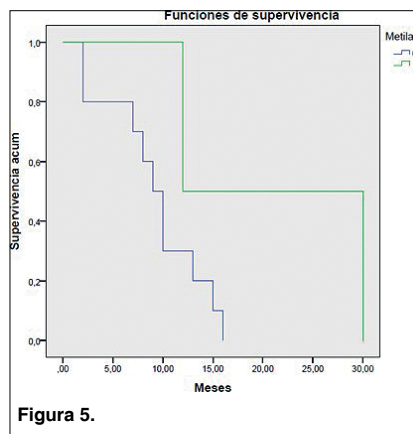
de progresión, en el grupo no metilado el promedio fue de 6,6 meses, en contraste con los 15 meses del grupo con promotor metilado (p = 0,32). Cabe destacar que el número de pacientes del estudio no permite realizar resultados estadísticamente significativos, dado que el objetivo principal fue determinar la factibilidad de la realización de las técnicas biomoleculares.

**Discusión**

La determinación de la metilación del promotor de MGMT se ha desarrollado en distintos centros para la evaluación del pronóstico del paciente con glioblastoma multiforme, siendo más importante desde la publicación del estudio NOA-8<sup>30</sup>. El porcentaje de población afectada por este tipo tumoral con metilación del promotor ha sido objeto de estudio en múltiples países, encontrándose un porcentaje de 47,5% en población portuguesa<sup>35</sup>, entre un 56,8% a un 62% en población india<sup>36,37</sup>, entre varios otros estudios. En una revisión realizada por Weller et al en glioblastoma, se encontraron porcentajes de pacientes con metilación de



**Figura 4.** Electroforesis final realizada para estudio de estado de promotor metilado en muestras de glioblastoma multiforme del Hospital Carlos Van Buren entre 2010 y 2014.



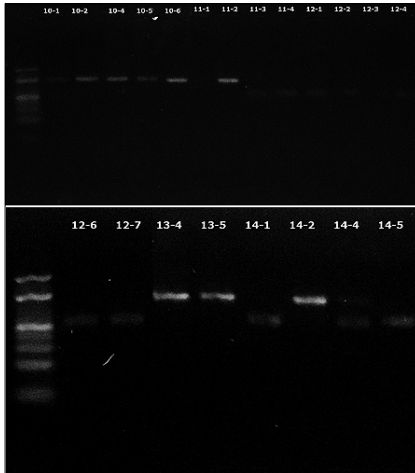
**Figura 5.**

un promotor en porcentajes que varían entre un 19% a un 68%, en la gran mayoría de estos estudios utilizando PCR específica para metilación basados en gel de electroforesis<sup>38</sup>. En el estudio previo realizado en nuestro centro se encontró un 68% de pacientes con promotor metilado<sup>33</sup>, distando considerablemente con lo encontrado en

**Tabla 3. Cuadro comparativo de tiempo promedio de sobrevida y de tiempo de sobrevida libre de progresión con respecto al estado de promotor de metilación**

	Promotor metilado	Promotor no metilado	p
Sobrevida	21 meses	9,2 meses	0,15
Sobrevida libre de progresión	15 meses	6,6 meses	0,18





**Figura 6.** Electroforesis final realizada para estudio de estado de promotor no metilado en muestras de glioblastoma multiforme del Hospital Carlos Van Buren entre 2010 y 2014.

nuestro estudio, con solo un 16,7% de las muestras estudiadas con presencia del promotor metilado, siendo incluso uno de los más bajos porcentajes que pueden encontrarse actualmente en la literatura. Hay que tener en cuenta que el período de estudio fue menor y que la cantidad de pacientes también fue menor, pudiendo explicar en parte los resultados obtenidos.

La forma de determinar el estado de metilación de este promotor también ha sido objeto de revisión. En un estudio realizado por Quillien et al, se compararon cinco procesos que determinan

el grado de metilación del promotor de MGMT, incluyendo PCR específica para metilación, MethyLight, metilación de alta resolución de fusión e inmunohistoquímica, evidenciándose que la mejor técnica actualmente disponible correspondería a la pirosecuenciación, en donde la PCR específica para metilación presenta una adecuada correlación con esta<sup>39</sup>. A pesar de lo anterior, en gran parte de los trabajos que evaluaron el porcentaje de metilación en glioblastoma y su relación con sobrevida y progresión utilizaron PCR específica para metilación<sup>38</sup>, técnica que fue utilizada en el presente estudio. Asimismo, el porcentaje de éxito en la amplificación descrito en la literatura varía entre un 48% hasta un 90%, siendo mayor cuando se utilizan secciones crioprecipitadas con respecto a muestras parafinadas<sup>38,40</sup>. En una revisión de Hegi et al, se reportó que trabajando con muestras parafinadas se podría obtener un porcentaje de éxito en la amplificación de aproximadamente un 75%<sup>41</sup>. En nuestro trabajo, se logró un 57,1% de éxito en la amplificación, lo que se encuentra dentro de los rangos encontrados en la literatura, aunque podría aumentarse para determinaciones futuras contando con un adecuado protocolo de conservación de muestras tumorales fijadas o introduciendo la conservación mediante crio precipitación en patologías específicas.

En nuestro estudio no se logró encontrar diferencias estadísticamente

significativas en cuanto al tiempo de sobrevida y tiempo libre de progresión. La tendencia general en la literatura es que la metilación del promotor de MGMT determina una mayor sobrevida y un mayor tiempo libre de enfermedad, además de mayor efectividad frente a la radioquimioterapia posterior a la cirugía<sup>33,35</sup>. A pesar de no encontrar diferencias estadísticas, existe una tendencia a que la metilación del promotor de MGMT en nuestra población involucraría un mejor pronóstico en cuanto a tiempo de sobrevida y progresión de la enfermedad, por lo que estos resultados podrían estar influenciados por el número pequeño de pacientes estudiados. Para lograr encontrar estos resultados, se requiere ampliar el tamaño de muestra y, en lo ideal, realizar estudios prospectivos con un protocolo establecido, ya que pudimos corroborar que realizar esta técnica es factible en el Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Valparaíso, e involucraría una evolución notoria en el estudio de patología tumoral en nuestra región.

#### Agradecimientos

Dr. Humberto Vallejos, anatomopatólogo, Dr. Carlo Lozano, anatomopatólogo, Camila Escobar, tecnóloga médica.

**Recibido: 20 de marzo de 2019**

**Aceptado: 15 de abril de 2019**

#### Referencias

- DeAngelis L. Brain Tumors. *N Engl J Med* 2001; 344: 114-23.
- Schwartzbaum J, Fisher J, Aldape K, et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2(9): 494-503.
- Kleihues P, Cavenee W. Tumors of the central nervous system: pathology and genetics. 2a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.
- Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. *Neuro Oncol* 2007; 9(3): 319-25.
- Gousias K, Markou M, Voulgaris S, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in northwest Greece and study of potential predisposing factors, 2005-2007. *Neuroepidemiology* 2009; 33(2): 89-95.
- Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
- Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-oncol* 2016; 18(sup 5): v1-7.
- Arora R, Alston R, Eden T, et al. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro-oncol* 2009; 11(4): 403-13.
- Lee C, Jung K, Yoo H, et al. Epidemiology of primary brain and central nervous system tumors in Korea. *J Korean Neurosurg Soc* 2010; 48(2): 145-52.
- Dobes M, Khurana V, Shadbolt B, et al. Increasing incidence of glioblastoma multiforme and meningioma, and decreasing incidence of schwannoma (2000-2008): findings of a multicenter Australian study. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 176.
- Gigineishvili D, Shengelia N, Shalashvili G, et al. Primary brain tumour epidemiology in Georgia: first-year results of a population-based study. *J Neurooncol* 2013; 112(2): 241-6.
- Louis D, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6): 803-20.

13. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(6): 479-89.
14. Fisher J, Schwartzbaum J, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007; 25(4): 97-109.
15. Farrell C, Plotkin S. Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 2007; 25(4): 925-46.
16. Chang S, Parney I, Huang W, et al. Glioma Outcomes Project Investigators. Patterns of care of adults with newly diagnosed malignant glioma. *JAMA* 2005; 293(5): 557-64.
17. Stupp R, Mason W, van der Bent M, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.
18. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney D, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95(2): 190-98.
19. Walker M, Alexander E Jr, Hunt W, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: a cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49(3): 333-43.
20. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerrilla war. *Acta Neuropathol* 2007; 114(5): 443-58.
21. Barker F 2nd, Prados M, Chang S, et al. Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1996; 84(3): 442-8.
22. Butowski N, Lamborn K, Berger M, et al. Historical controls for phase II surgically based trials requiring gross total resection of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007; 85(1): 87-94.
23. Keles G, Chang E, Lamborn K, et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement of initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg* 2006; 105(1): 34-40.
24. Hwang B, Chaichana K, Quiñones-Hinojosa A. The role of surgery in the management of High-grade gliomas (Newly diagnosed, recurrent, and multifocal high-grade gliomas). In: Quiñones-Hinojosa A, Raza S, editors. *Controversies in Neuro-Oncology*. New York: Thieme; 2014.
25. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Neuro-Oncology Disease Site Group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64(3): 259-73.
26. Ostrom Q, Bauchet L, Davis F, et al. The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review. *Neuro-oncol* 2014; 16(7): 896-913.
27. Agarwala S, Kirkwood J. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *Oncologist* 2000; 5: 144-51.
28. Hegi M, Diserens A, Godard S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 2004; 10(6): 1871-4.
29. Esteller M. CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. *Oncogene* 2002; 21: 5427-40.
30. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone *versus* radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 707-15.
31. Malmström A, Grønberg B, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 916-26.
32. Stupp R, Hegi M, Mason W, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide *versus* radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-66.
33. Rey González F. "Determinación del estado de metilación del promotor de MGMT por PCR anidado en muestras de glioblastoma multiforme". Tesis de especialidad médica de Radioterapia Oncológica. Profesor Guía: José Solís Campos. Biblioteca Universidad de Valparaíso, Escuela de Medicina, 2011.
34. Lorenzoni J, Torrico A, Villanueva P, et al. Surgery for high-grade gliomas in a developing country: survival estimation using a simple stratification system. *Surg Neurol* 2008; 70(6): 591-97.
35. Costa B, Caeiro C, Guimarães I, et al. Prognostic value of MGMT promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide-based chemoradiation: A Portuguese multicentre study. *Oncol Rep* 2010; 23: 1655-62.
36. Nehru G, Pai R, Samuel P, et al. Status of O 6 - methylguanine-DNA methyltransferase [MGMT] gene promoter methylation among patients with glioblastomas from India. *Neurol India* 2012; 60: 481-486.
37. Jha P, Suri V, Jain A, et al. O 6 - methylguanine DNA methyltransferase gene promoter methylation status in gliomas and its correlation with other molecular alterations: First Indian report with review of challenges for use in customized treatment. *Neurosurgery* 2010; 67: 1681-91.
38. Weller M, Stupp R, Reifenberger G, et al. MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 39-51.
39. Quillien V, Lavenu A, Karayan-Tapon L, et al. Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, MethyLight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. *Cancer* 2012; 118: 4201-11.
40. Vlassenbroeck I, Califice S, Diserens A, et al. Validation of real-time MSP to determine MGMT promoter methylation in glioma. *J Mol Diagn* 2008; 10: 332-7.
41. Hegi M, Diserens A, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003.
42. De la Vega Toledo E. "Estado de metilación del promotor de O<sup>6</sup>- metilguanina-DNA Metiltransferasa en Glioblastoma Multiforme". Tesis de licenciatura en Tecnología Médica con mención en Biotecnología y Hematología. Profesor Guía: Mario Párraga San Román. Biblioteca Universidad de Valparaíso. Facultad de Medicina, 2010.

**Correspondencia a:**

Esteban F. Espinoza García  
 Salinas 1392, Casilla 150.  
 San Felipe, Chile.  
 Código postal 2170000  
 Fono: + 56 9 41351995  
 esteban.espinoza@postgrado.uv.cl

# Tratamiento de fracturas atlantoaxiales combinadas en el adulto mayor empleando instrumentación posterior tornillo-barra c1-c2

## Treatment of combined atlantoaxial fractures in the elderly with c1-c2 posterior screw-rod instrumentation

David Vergara-García MD.<sup>1,2,3,4</sup>, José L. Buriticá MD.<sup>1,2,4</sup>, Jorge Torres MD.<sup>1,2,4</sup>, Leonardo Laverde MD.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Mayor, Hospital Universitario Barrios Unidos, Méderi. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Programa de posgrado de Neurocirugía, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Centro de Entrenamiento e Investigación en Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 209-215, 2019*

### Resumen

**Introducción:** Dado que la instrumentación posterior tornillo-barra C1-C2 ha demostrado tener buenos resultados postoperatorios en diferentes tipos de patologías con inestabilidad atlantoaxial independiente de la edad, es razonable pensar en su potencial aplicabilidad en el escenario de las fracturas atlantoaxiales combinadas en pacientes adultos mayores, para quienes el manejo quirúrgico ha demostrado ser beneficioso. **Objetivo:** Realizar una descripción retrospectiva de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes adultos mayores con fracturas atlantoaxiales combinadas llevados a manejo quirúrgico con instrumentación posterior tornillo-barra C1-C2. **Materiales y Métodos:** Se realizó revisión de las historias clínicas de pacientes mayores de 65 años admitidos a dos hospitales de la ciudad de Bogotá DC entre enero de 2016 hasta enero de 2017, diagnosticados con fracturas traumáticas agudas combinadas del atlas y del axis y llevados a instrumentación posterior C1-C2 con constructos tornillo-barra. De la historia clínica se tomaron datos demográficos, clínicos, tipos de fractura, estado neurológico, estado de dolor, estado de fusión ósea, entre otros. **Resultados:** Se obtuvieron siete pacientes masculinos, con edad promedio 72,3 años. Ninguno presentó complicaciones perioperatorias o deterioro neurológico postoperatorio. Se evidenció fusión ósea y estabilidad del constructo en el 100% de los pacientes al año postoperatorio, con resolución completa del dolor cervical en 5 individuos, y parcial en los dos restantes. **Conclusiones:** La instrumentación posterior con constructos tornillo-barra C1-C2 es una excelente opción para el manejo quirúrgico de pacientes adultos mayores con fracturas atlantoaxiales combinadas dada su baja tasa de complicaciones y alta tasa de fusión ósea.

**Palabras clave:** Atlantoaxial, atlas, axis, C1, C2, fractura cervical, fracturas combinadas, adulto mayor.

### Abstract

**Introduction:** Since C1-C2 posterior screw-rod instrumentation has shown good postoperative results in different types of pathologies with atlantoaxial instability independent of age, it is reasonable to think about its potential applicability in the scenario of combined atlantoaxial fractures in elderly patients, for whom surgical management has proven beneficial. **Objective:** To perform a retrospective description of the postoperative results obtained in elderly patients with combined atlantoaxial fractures brought to surgical management with C1-C2 posterior screw-rod instrumentation. **Materials and Methods:** Medical records of patients older than 65 years admitted to two hospitals in the city of Bogotá DC from January 2016 to January 2017, diagnosed with combined acute traumatic fractures of the atlas and the axis, taken to later C1-C2 posterior screw-rod instrumentation were reviewed. Demographic and clinical data, type of fractures, neurological status, pain status, bone fusion status, among others, were collected. **Results:** Seven male patients were obtained, with an average age of 72.3 years. None presented perioperative complications or postoperative neurological deterioration. Bone fusion and stability of the construct were evidenced in 100% of the patients a year after surgery, with complete resolution of cervical pain in 5 individuals, and

partial resolution in the remaining two. **Conclusions:** C1-C2 posterior screw-rod instrumentation is an excellent option for the surgical management of elderly patients with combined atlantoaxial fractures given its low rate of complications and high rate of bone fusion.

**Key words:** Atlantoaxial, atlas, axis, C1, C2, cervical fracture, combined fractures, elderly.

## Introducción

En pacientes mayores de 60 años las lesiones del atlas y del axis abarcan el 70% de las lesiones traumáticas cervicales<sup>1</sup>. Un 70% de las fracturas del atlas y un 30% de las fracturas de C2 se asocian a otras lesiones cervicales concomitantes<sup>1-3</sup>. Ocurren frecuentemente secundarias a traumas cervicales de baja energía en personas de edad avanzada, como caídas; mientras que en jóvenes se asocian a traumas de alta energía, como accidentes de tránsito o accidentes deportivos<sup>2</sup>.

Comparado con fracturas aisladas del atlas o del axis, las fracturas atlantoaxiales combinadas tienen mayor riesgo de déficit neurológico e inestabilidad, por lo cual requieren un manejo oportuno<sup>4</sup>. La gran mayoría se tratan de forma conservadora<sup>3,5</sup>. Sin embargo, en adultos mayores este tipo de manejo se ha visto asociado a un incremento en la morbilidad y tasas de fusión ósea escasamente modestas<sup>2,6-8</sup>. Por tal razón, hay evidencia creciente que este subgrupo de pacientes obtiene mayor beneficio con el manejo quirúrgico<sup>9-12</sup>.

Una de las técnicas más populares para el manejo de la inestabilidad atlantoaxial es la instrumentación posterior con constructos tornillo-barra<sup>13-15</sup>. Sin embargo, no existe evidencia de su uso en pacientes adultos mayores con fracturas C1-C2 combinadas. Dado que el procedimiento ha demostrado consistentemente tener buenos resultados postoperatorios en otro tipo de patologías independiente de la edad, evidenciando altas tasas de fusión ósea y bajas tasas de complicaciones, es razonable pensar en su potencial aplicabilidad en el escenario de las fracturas atlantoaxiales combinadas de esta población<sup>16-20</sup>. El presente estudio busca realizar una descripción retrospectiva de los resultados postoperatorios obtenidos en pacientes adultos mayores con fracturas atlantoaxiales combinadas que fueron llevados a manejo quirúrgico con instrumentación posterior tornillo-barra C1-C2.

## Materiales y Métodos

### Diseño del estudio y selección de pacientes

El presente es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. A través de revisión de las bases de datos de procedimientos quirúrgicos del Hospital Universitario Mayor Méderi y del Hospital Universitario de la Samaritana (Bogotá DC, Colombia) se identificaron los pacientes mayores de 65 años admitidos entre enero de 2016 hasta enero de 2017 con diagnóstico de fracturas traumáticas agudas combinadas y complejas del atlas y del axis que fueron llevados a manejo quirúrgico a través de instrumentación posterior C1-C2 con constructos tornillo-barra. Se realizó revisión individualizada de las historias clínicas e imágenes de dichos pacientes, excluyendo aquellos con presencia de trauma en otras regiones corporales diferentes a la unión atlantoaxial, enfermedades atlantoaxiales preexistentes (panus odontoideo y os odontoideo), fijaciones occipitocervicales y fijaciones transarticulares C1-C2.

### Definición de las variables

Las variables clínicas obtenidas incluyeron datos demográficos de los pacientes, comorbilidades médicas, mecanismo de lesión traumática, estado neurológico y grado de la escala de la American Spinal Injury Association (ASIA) al ingreso, postoperatorio inmediato y un año después de la lesión, características de la(s) fractura(s), técnica quirúrgica empleada, duración de la intervención quirúrgica, volumen de pérdida de sangre intraoperatoria, duración de la estadía postoperatoria general, duración de la estadía postoperatoria en la unidad de cuidados intensivos (UCI), complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas, necesidad de reintervenciones, grado de fusión ósea a los 6 meses postoperatorios, estabilidad del constructo y escala visual análoga de dolor cervical al ingreso, postoperatoria inmediata y un año después

de la lesión. Se registraron las características de la fractura de atlas, identificando si era del arco anterior, del arco posterior, de ambos arcos o de la masa lateral. Se registraron las características de la fractura del axis, identificando si comprometía la apófisis odontoides (tipo I, IIa, IIb, IIc, o III), la pars interarticular bilateralmente (Hangman tipo I, II, IIa o III), la masa lateral (linear o conminuta) o el cuerpo vertebral. Adicionalmente se registraron la presencia de luxación atlantoaxial, la distancia atlantodontoidea, el desplazamiento lateral de la masa lateral de C1 sobre la masa lateral de C2, el ángulo C2-C3 y la distancia entre los bordes de los extremos de las fracturas. En cuanto a la técnica quirúrgica se exploró acerca del uso de tornillos de masa lateral de C1 combinados con tornillos de pedículo, pars o lámina de C2. El grado de fusión ósea se definió acorde a la clasificación de fusión ósea de Lenke. La estabilidad del constructo se verificó mediante ausencia de hipodensidades en la interface tornillo-hueso y ausencia de ruptura o desplazamiento del material de artrodesis.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen utilizando frecuencias y porcentajes y las cuantitativas se describen utilizando medianas. Los datos se analizaron con Microsoft Excel 2013 (Microsoft, Redmond, Washington).

## Resultados

Siete pacientes mayores de 65 años fueron diagnosticados con fracturas atlantoaxiales combinadas y tratados con artrodesis posterior C1-C2 por medio de constructos tornillo-barra. Las características demográficas y clínicas de la población se muestran en la Tabla 1. La edad promedio fue de 72,3 años, y todos los pacientes de género masculino. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, presente en tres de los pacientes (42%). Las caídas



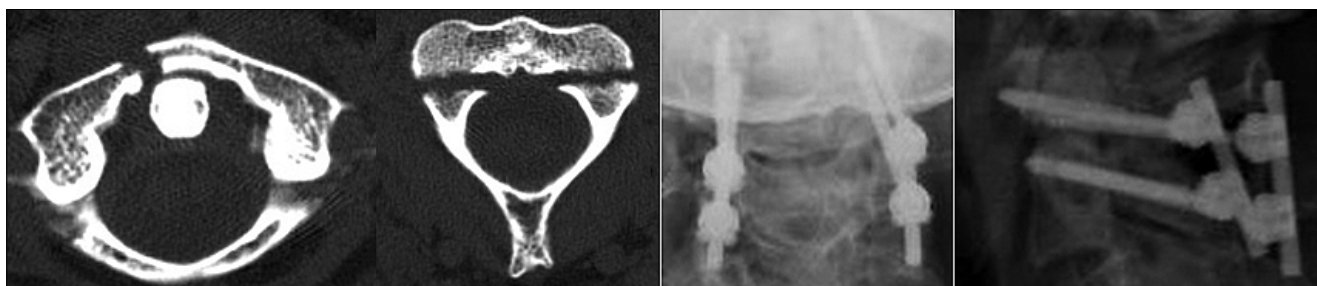
**Tabla 1.**  
**Características demográficas y clínicas de los participantes**

n	Edad (años)	Género	Comorbilidades	Mecanismo de lesión	EVA de dolor al ingreso	ASIA al ingreso	Características de las fracturas	Técnica quirúrgica	Complicaciones peroperatorias	Grado de Fusión Lenke 6 meses POP	EVA de dolor 1 año POP	ASIA 1 año POP
1	87	M	HTA, DM	Caída	7	E	Fractura de arco posterior de C1	C1ML	No	A	0	E
2	83	M	HTA	Caída	8	E	Fractura de odontoides tipo III	C2 Pars	No	A	0	E
3	67	M	Valvulopatía aórtica	Caída	7	E	Fractura de arco anterior y posterior de C1	C1ML	No	A	0	E
4	67	M	HTA	Caída	7	D	Fractura de arco anterior y posterior de C1	C2TP	No	A	2	D
5	66	M	-	Caída	6	E	Fractura de arco anterior y posterior de C1	C1ML	No	A	0	E
6	66	M	EPOC	Caída	6	E	Fractura de arco anterior y posterior de C2	C2TP	No	A	0	E
7	70	M	Artritis reumatoide	Caída	8	D	Luxación C1-C2	C2Pars	No	A	2	D
							Fractura de arco anterior y posterior de C1	C1ML	No	A	0	E
							Fractura de pars interarticularis de C2 tipo I	C2TP	No	A	0	E
							Fractura de arco anterior y posterior de C2	C2TL	No	A	0	E
							Luxación C1-C2	C2Pars	No	A	0	E
							Luxación C1-C2	C2TP	No	A	0	E

M = Masculino; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; EVA: Escala visual análoga; ASIA: American Spinal Injury Association; POP: Postoperatorio; C1ML: Tornillo de masa lateral de C1; C2 Pars: Tornillo de pars de C2; C2TP: Tornillo pedicular de C2; C2TL: Tornillo laminar de C2.



**Figura 1.** Paciente de 66 años quien sufrió caída de su propia altura mientras caminaba. [A, B] En tomografía de cráneo simple inicial se observa fractura de arco anterior y posterior de C1 y fractura de odontoides tipo IIb. [C, D] Radiografía cervical AP y lateral luego de instrumentación posterior C1-C2 con constructos tornillo-barra.



**Figura 2.** Paciente de 83 años quien sufrió caída de su propia altura mientras caminaba. [A, B] En tomografía de cráneo simple inicial se observa fractura de arco anterior y posterior de C1 y fractura de pars interarticularis de C2 (Hangman) tipo I. [C, D] Radiografía cervical AP y lateral luego de instrumentación posterior C1-C2 con constructos tornillo-barra.

fueron el mecanismo de lesión identificado en el 100% de esta población. Al momento del ingreso cinco pacientes presentaron dolor cervical de intensidad moderada y los otros dos de intensidad severa. Dos pacientes presentaron alteración de su estado neurológico al ingreso, considerándose un trauma raquimedular ASIA D; el resto no tenían alteraciones.

El tipo de fractura más común para el atlas fue la fractura de arco anterior y posterior, presente en tres de los siete pacientes (Figura 1 y 2). En cuanto a C2 los tipos más comunes fueron fractura de odontoides (Figura 1) y fractura de masa lateral. Es de anotar que tres pacientes cursaron también con luxación C1-C2.

Cuatro pacientes fueron llevados a instrumentación posterior C1-C2 bilateral con tornillos y barras para masa lateral de C1 y pedículos de C2, dos para masa lateral de C1 y pars de C2 y uno para masa lateral de C1 y lámina de C2. El tiempo promedio de cirugía fue de 200 minutos (rango 160 a 240 min), con un volumen estimado de pérdida sanguínea de 250 ml (rango 100 a 500 ml). La estancia postoperatoria general

fue de 5 días (rango 2 a 9 días), con una estancia en UCI promedio de 1 día (rango 1 a 3 días).

El posicionamiento correcto de los tornillos fue corroborado en el postoperatorio inmediato con una radiografía cervical simple anteroposterior y lateral y una tomografía de columna cervical simple, apreciando correcto posicionamiento del material de instrumentación en los siete pacientes. No hubo presencia de complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas asociadas a la intervención, ni requerimiento de reintervenciones.

En todos los pacientes fue posible realizar seguimiento postoperatorio a las dos y seis semanas, a los tres y seis meses, y al año. Para la revisión de los seis meses postoperatorios se les solicitó una tomografía de columna cervical simple en aras de corroborar fusión ósea, encontrando que 100% de los pacientes presentaban hallazgos imagenológicos sugestivos de adecuada fusión, grado A de la clasificación de fusión ósea de Lenke (Tabla 2), y estabilidad del constructo<sup>21</sup>. La intensidad de dolor cervical evaluada con EVA al año demostró que cinco de los siete pacientes no presentaban dolor

residual, y los dos pacientes restantes persistían con dolor residual de leve intensidad. No hubo empeoramiento del estado neurológico de ninguno de los participantes luego de la cirugía. La evaluación al año postoperatorio de los dos pacientes que presentaron compromiso de sus funciones neurológicas al ingreso demostró discreta mejoría de sus funciones motoras y sensitivas.

## Discusión

El atlas (C1) y el axis (C2) poseen una compleja configuración anatómica que se mantiene en armonía biomecánica y funcional en relación a un potente complejo de estructuras óseas y ligamentarias<sup>22</sup>. Una de las principales causas de inestabilidad de este segmento de la columna son las fracturas traumáticas<sup>23</sup>. Su incidencia presenta una distribución bimodal, con un pico durante la adultez temprana (20-30 años), cuyo mecanismo de lesión más frecuente son cargas axiales por trauma de alta energía (ej. accidentes de tránsito o accidentes deportivos); y otro pico en la vejez (> 65 años) explicado princi-

**Tabla 2.**  
**Grado de fusión ósea según Lenke**

Grado de fusión	Descripción
A: Definitivamente sólido	Masa de fusión sólida, grande, trabeculada de localización bilateral
B: Posiblemente sólido	Masa de fusión sólida de localización unilateral con evidencia contralateral de pequeña masa de fusión
C: Probablemente no sólido	Masas de fusión pequeñas, delgadas y posiblemente agrietadas de localización bilateral
D: Definitivamente no sólido	Reabsorción de injerto óseo bilateralmente o presencia de pseudoartrosis bilateral

palmente por traumas de baja energía (ej. caídas)<sup>2</sup>. En pacientes mayores de 60 años las lesiones del atlas y del axis abarcan el 70% de las lesiones traumáticas cervicales<sup>1</sup>. Nuestro estudio es una muestra representativa de lo reportado por la evidencia en tanto los pacientes incluidos tenían más de 65 años y presentaron caídas como mecanismo de baja energía causal de lesión traumática cervical.

Las fracturas aisladas de C1 representan hasta el 11% de las fracturas cervicales, pero también pueden asociarse con otras lesiones cervicales hasta en un 70% de los casos<sup>1,2</sup>. Un 30% de las fracturas de odontoides y un 30% de las espondilolistesis traumáticas de C2 (fracturas de Hangman) se asocian también a fracturas combinadas atlantoaxiales<sup>3</sup>. De esta manera, las fracturas combinadas de C1 y C2 representan el 3% de todas las lesiones cervicales agudas<sup>24</sup>. Las combinaciones de fracturas C1-C2 más comunes son: fractura de Hangman y fractura de odontoides, fractura del arco posterior de C1 y fractura de odontoides, fractura de Jefferson y fractura de odontoides, y fractura de masa lateral de C2 y fractura de odontoides<sup>3</sup>. A pesar de que cada uno de nuestros pacientes presentó una combinación específica de tipos de fractura C1-C2 podemos reconocer que encajan con las combinaciones más frecuentes reportadas por la literatura.

La incidencia de déficit neurológico es más frecuente en fracturas combinadas C1-C2 (12%) comparado con fracturas aisladas del atlas o del axis (0-2%)<sup>4</sup>. En nuestro estudio dos pacientes ingresaron con déficit neurológico asociado a la fractura, representando el 28% de nuestra muestra.

Hay diferentes estrategias para el manejo de las fracturas atlantoaxiales combinadas<sup>3</sup>. En la mayoría de esce-

narios el manejo conservador con inmovilización rígida (collar rígido o halo vest) por 12 semanas suele ser suficiente<sup>3,5</sup>. Sin embargo, en presencia de signos de inestabilidad, factores de riesgo de pseudoartrosis, o alto riesgo de morbilidad con el manejo conservador, se prefiere un manejo quirúrgico temprano (de 3 a 12 días posterior a la lesión)<sup>1,3</sup>. Dentro de los signos imagenológicos de inestabilidad se incluyen: distancia atlantodontoidea de  $\geq 5$  mm; fractura de Hangman con angulación C2-C3  $\geq 11^\circ$ ; desplazamiento lateral de la masa lateral de C1 sobre la masa lateral de C2  $> 8,1$  mm; y fractura de la masa lateral de C1 con deformidad en "Cock-robin"<sup>1-3,5,25</sup>. Los factores de riesgo para pseudoartrosis incluyen: fractura de odontoides con fragmento desplazado hacia posterior, con aumento de angulación  $> 10^\circ$ , desplazamiento  $> 5$  mm o conminución; edad  $> 65$  años; y osteoporosis<sup>1</sup>.

En el paciente adulto mayor el uso de inmovilización externa, particularmente el halo vest, se asocia a aumento de la morbilidad y una tasa de fusión escasamente modesta de 80 a 83%<sup>2,6-8</sup>. La cirugía, por otro lado, ha demostrado ser segura y con baja tasa de complicaciones<sup>9-12</sup>. Por tal razón, en este subgrupo de pacientes el tratamiento es en la mayoría de casos quirúrgico a menos que existan contraindicaciones para su realización. Los participantes de nuestro estudio fueron llevados a manejo quirúrgico porque existía evidencia imagenológica de inestabilidad C1-C2, cumpliendo por lo menos con uno de los criterios previamente mencionados; y su edad era mayor 65 años, lo cual los ponían en mayor riesgo de pseudoartrosis y complicaciones asociadas al manejo conservador.

Dentro de las opciones para manejo quirúrgico de fracturas atlantoaxiales se han descrito: fijación anterior triple

con tornillo transodontoideo más tornillos transarticulares C1-C2 bilaterales, fijación anterior con tornillo transodontoideo, fijación anterior con tornillos transarticulares C1-C2 bilaterales, fijación posterior con tornillos transarticulares C1-C2 bilaterales y fijación occipitocervical<sup>11,12,26,28</sup>.

Los constructos tornillo-barra constituyen otra opción quirúrgica para realizar fijación atlantoaxial, dentro de las cuales se mencionan la técnica de Goel-Harms (masas laterales de C1 y pedículos/pars de C2) y la técnica de Wright (masas laterales de C1 y láminas de C2), cuyo uso en la actualidad se ha popularizado ampliamente para el manejo de inestabilidad C1-C2<sup>13-15</sup>. La tasa de fusión descrita para estos constructos se encuentra alrededor del 100%, con una tasa muy baja (menor al 2%) de complicaciones neurológicas o vasculares<sup>16-20</sup>. Adicionalmente, permite reducir luxaciones intraoperatoriamente, y es un procedimiento técnicamente accesible para el cirujano<sup>29,30</sup>. Los participantes de nuestro estudio fueron llevados a fijación posterior atlantoaxial con constructos tornillo-barra. No hubo evidencia de complicaciones quirúrgicas asociadas. Se alcanzó una tasa de fusión ósea del 100% con estabilidad del constructo en todos los pacientes, y hubo muy bajas tasas de dolor cervical postoperatorio residual.

Si bien nuestro estudio presenta limitaciones relacionadas con su naturaleza observacional, retrospectiva y un tamaño muestral pequeño debido a la baja prevalencia de esta entidad, acorde al conocimiento de los autores este constituye el primer estudio reportado a la fecha donde se describe el tratamiento de fracturas atlantoaxiales combinadas en el adulto mayor empleando instrumentación posterior tornillo-barra C1-C2, con excelentes resultados postoperatorios.

**Conclusiones**

El manejo de pacientes con edad avanzada con fracturas atlantoaxiales combinadas es un reto. En nuestras

instituciones la instrumentación posterior con constructos tornillo-barra C1-C2 ha sido una técnica segura y efectiva para el manejo de estas fracturas, con altas tasas de fusión y baja tasa

de complicaciones asociadas.

**Recibido: 20 de febrero de 2019**  
**Aceptado: 03 de abril de 2019**

**Referencias**

1. Babak Kalantar S. Fractures of the C1 and C2 Vertebrae. *Semin Spine Surg* [Internet]. 2013;25(1):23-35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semss.2012.07.002>
2. Smith RM, Bhandutia AK, Jauregui JJ, Shasti M, Ludwig SC. Atlas Fractures. Diagnosis, Current Treatment Recommendations, and Implications for Elderly Patients. *Clin Spine Surg* [Internet]. 2018;00(00):1-7. Available from: <https://doi.org/10.1097/BSD.0000000000000631>
3. Ryken TC, Hadley MN, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, Hurlbert RJ, et al. Management of acute combination fractures of the Atlas and Axis in Adults. *Neurosurgery* [Internet]. 2013;72(SUPPL.2):151-8. Available from: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318276ee55>
4. Dickman CA, Hadley MN, Browner C, Sonntag VK. Neurosurgical management of acute atlas-axis combination fractures. A review of 25 cases. *J Neurosurg* [Internet]. 1989;70(1):45-9. Available from: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.1.0045>
5. Viswanathan VK, Subramanian S. Guidelines on the Management of Atlanto-Axial Fractures in Adults: A Short Review. *Open Access J Surg* [Internet]. 2017;7(3):5-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.19080/OAJS.2017.07.555711>
6. Daentzer D, Flörkemeier T. Conservative treatment of upper cervical spine injuries with the halo vest: an appropriate option for all patients independent of their age? *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2009;10(6):543-50. Available from: <https://doi.org/10.3171/2009.2.SPINE08484>
7. Tashjian RZ, Majercik S, Biffi WL, Palumbo MA, Cioffi WG. Halo-vest immobilization increases early morbidity and mortality in elderly odontoid fractures. *J Trauma - Inj Infect Crit Care* [Internet]. 2006;60(1):199-203. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000197426.72261.17>
8. Weller SJ, Malek AM, Rossitch E. Cervical spine fractures in the elderly. *Surg Neurol* [Internet]. 1997;47(96):274-280; discussion 280-281. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(96\)00362-X](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(96)00362-X)
9. Omeis I, Duggal N, Rubano J, Cerabona F, Abrahams J, Fink M, et al. Surgical treatment of C2 fractures in the elderly: a multicenter retrospective analysis. *J Spinal Disord Tech* [Internet]. 2009;22(2):91-5. Available from: <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e3181723d1b>
10. Agrillo U, Mastroradi L. Acute combination fracture of atlas and axis: "Triple" anterior screw fixation in a 92-year-old man. Technical note. *Surg Neurol* [Internet]. 2006;65(1):58-62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.04.043>
11. Wu AM, Wang XY, Chi YL, Xu HZ, Weng W, Huang QS, et al. Management of acute combination atlas-axis fractures with percutaneous triple anterior screw fixation in elderly patients. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2012;98(8):894-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.09.006>
12. Josten C, Jarvers J-S, Glasmacher S, Spiegl UJ. Odontoid fractures in combination with C1 fractures in the elderly treated by combined anterior odontoid and transarticular C1/2 screw fixation. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3013-y>
13. Harms J, Melcher RP. Posterior C1 - C2 Fusion With Polyaxial Screw and Rod Fixation. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2001;26(22):2467-71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707712>
14. Goel A, Laheri V. Plate and screw fixation for atlanto-axial subluxation. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 1994;129(1-2):47-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00192-016-2952-5>
15. Wright NM. Posterior C2 Fixation Using Bilateral, Crossing C2 Laminar Screws. Case Series and Technical Note. *J Spinal Disord Tech* [Internet]. 2004;17(2):158-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260101>
16. Elliott RE, Tanweer O, Boah A, Morsi A, Ma T, Frempong-boadu A, et al. Outcome Comparison of Atlantoaxial Fusion With Meta-Analysis and Review of Literature. *J Spinal Disord* [Internet]. 2014;27(1):11-28. Available from: <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e318277da19>
17. Elliott RE, Tanweer O, Boah A, Morsi A, Ma T, Smith ML, et al. Atlantoaxial Fusion with Screw-Rod Constructs: Meta-Analysis and Review of Literature. *World Neurosurg* [Internet]. 2014;81(2):411-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2012.03.013>
18. Du JY, Aichmair A, Kueper J, Wright T, Lebl DR. Biomechanical analysis of screw constructs for atlantoaxial fixation in cadavers: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2015;22(February):151-61. Available from: <https://doi.org/10.3171/2014.10.SPINE13805>
19. Elliott RE, Tanweer O, Boah A, Smith ML, Frempong-Boadu A. Comparison of safety and stability of C-2 pars and pedicle screws for atlantoaxial fusion: meta-analysis and review of the literature. *J Neurosurg Spine* [Internet]. 2012;17(6):577-93. Available from: <http://thejns.org/doi/10.3171/2012.9.SPINE111021>
20. Bransford RJ, Russo AJ, Freeborn M, Nguyen QT, Lee MJ, Chapman JR, et al. Posterior C2 instrumentation: Accuracy and complications associated with four techniques. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2011;36(14). Available from: <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181fdaf06>
21. Dobran M, Nasi D, Esposito DP, Iacoangeli M. Posterior Fixation with C1 Lateral Mass Screws and C2 Pars Screws for Type II Odontoid Fracture in the Elderly: Long-Term Follow-Up. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;96:152-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.100>
22. Goel A, Cacciola F. The craniovertebral junction. 1st ed. Goel A, Cacciola F, editors. Stuttgart, Germany: Thieme; 2011. 338-356 p.
23. Menendez JA, Wright NM. Techniques of Posterior C1-C2 Stabilization. *Neurosurgery* [Internet]. 2007;60(1):103-11. Available from: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249220.50085.E4>
24. Guiot B, Fessler RG. Complex atlantoaxial fractures. *J Neurosurg* [Internet]. 1999;91(2 Suppl):139-43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10505495>
25. Mead LB, Millhouse PW, Krystal J, Vaccaro AR. C1 fractures: a review of diagnoses, management options, and outcomes. *Curr Rev Musculoskelet Med* [Internet]. 2016;9(3):255-62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12178-016-9356-5>
26. Schleicher P, Pingel A, Kandziora F. Safe management of acute cervical spine injuries. *EFORT Open Rev* [Internet]. 2018;3(5):347-57. Available from: <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170076>

27. Kandziora F, Scholz M, Pingel A, Schleicher P, Yildiz U, Patrick K, et al. Treatment of Atlas Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Glob Spine J* [Internet]. 2018;8(2\_suppl):5S-11S. Available from: <https://doi.org/10.1177/2192568217726304>
28. Gonschorek O, Vordemvenne T, Blattert T, Katscher S, Schnake KJ. Treatment of Odontoid Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Glob Spine J* [Internet]. 2018;8(2\_suppl):12S-17S. Available from: <https://doi.org/10.1177/2192568218768227>
29. Yuan B, Zhou S, Chen X, Wang Z, Liu W, Jia L. Gallie technique versus atlantoaxial screw-rod constructs in the treatment of atlantoaxial sagittal instability: A retrospective study of 49 patients. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2017;12(1):1-8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0607-y>
30. Huang D, Hao D, He B, Wu Q. Posterior atlantoaxial fixation: a review of all techniques. *Spine J* [Internet]. 2015;15(10):2271-2281. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.07.008>

**Correspondencia a:**

David Vergara-García MD.  
Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario de la Samaritana.  
Carrera 8 No. 0-29 Sur, Bogotá DC.  
Tel: (+571) 4077075 Ext 10472  
[david.vergara@urosario.edu.co](mailto:david.vergara@urosario.edu.co)

# Hydrocephalus, is it a complication or a consequence of decompressive craniectomy?

## Hidrocefalo, es una complicación o una consecuencia de la craniectomía descompresiva?

Allan J. Drapkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Surgery (Neurosurgery). Jersey Shore University Medical Center. Neptune, New Jersey, USA.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 216-218, 2019*

### Abstract

Decompressive craniectomy, an increasingly utilized salvage procedure, is affected by a number of complications, one of which is hydrocephalus. A thorough review of the directly and indirectly related literature was done in an attempt to elucidate the existing connections, if any, between this procedure and the complicating hydrocephalus. It became clear that a direct relationship exists between these two entities. Consequently decreasing the time in which the effects of the craniectomy interfere with the intracranial physiology, by performing an as early as possible cranioplasty, should avoid or decrease the likelihood of hydrocephalus to develop.

**Key words:** Hydrocephalus, Pathogenesis, Hyperosmosis, Decompression.

### Resumen

La craniectomía descompresiva, un procedimiento de rescate que está siendo utilizado con frecuencia creciente, está afectada por un número de complicaciones, una de las cuales es la hidrocefalia. Aquí Se efectuó una cuidadosa revisión de la literatura relacionada directa o indirectamente con estos tópicos con el objeto de detectar posibles conexiones entre el procedimiento descompresor y la génesis de hidrocefalia. Quedó en evidencia que existe una relación directa entre ambas condiciones. Por ello, reduciendo el tiempo en el cual el proceso descompresivo interfiere con la fisiología intracraneana al efectuar una cranioplastica lo más temprana posible, debiera evitar o disminuir la posibilidad del desarrollo de hidrocefalia.

**Palabras clave:** Hidrocefalia, Patogenesis, Hiperosmosis, Descompresión.

### Introduction

Decompressive craniectomy is currently been utilized for the management of medically refractory intracranial hypertension. Head trauma and malignant ischemic stroke are its most frequent, but not it's only indications. With the increasing utilization of this procedure, certain complications have become evident. Among these hydrocephalus has been noted, although the frequency of its occurrence varies between the different reports because the diagnostic

criteria used have not been uniform<sup>16,23</sup>. Moreover no consensus has been reached so far regarding the most effective modality of hydrocephalus treatment in that scenario.

### Material and Methods

A thorough review of the related literature, including experimental work on the pathogenesis of hydrocephalus, was done in an attempt to detect any possible connection between the de-

compressive procedure and the development of hydrocephalus.

### Results

Decompressive craniectomy, while been very effective in reducing intracranial pressure, in and of itself adds further difficulty when the diagnosis of hydrocephalus is arisen by the development of ventriculomegaly. That quandary cannot be resolved only by serial CT scans, because progressive



ventricular enlargement can also occur in posttraumatic brain atrophy<sup>13</sup>. While it has been considered by many that measuring the baseline ICP would be an important factor in deciding the need for shunt implantation<sup>13</sup>, the coexistence of a decompressive procedure, that drastically alters the ICP, reduces the significance of that measurement. In that juncture better methods to clarify that issue would be the calculation of the pressure-volume index<sup>19</sup> from a lumbar computerized infusion test<sup>2</sup> or if a less invasive procedure would be preferable, a SPECT evaluation of temporal lobes hypoperfusion could also resolve the differential diagnosis between hydrocephalus with the possible need for shunt placement<sup>[16]</sup> and post-traumatic brain atrophy. That diagnostic difficulty seems to be the reason for the marked difference noted between various reports in reference to the frequency in which hydrocephalus develops in cases of decompressive craniectomy.

## Discussion

The classical pathogenetic concept of hydrocephalus has considered it to develop either due to a blockage to the CSF circulation or to an impairment in CSF absorption. That notwithstanding, this doctrine is currently being challenged<sup>15,18</sup>. Furthermore, contrary to one of its basic tenets, it has been demonstrated that the ependyma is permeable to water<sup>12</sup>.

Based on these new concepts, a novel line of investigation has proven that the intraventricular infusion of an hyperosmolar solution, in and of itself, can produce hydrocephalus by creating an osmotic gradient between the ventricular cerebrospinal fluid and the blood within the brain parenchyma<sup>11,12,15</sup>. That gradient could be sufficient to induce an

increase in cerebrospinal fluid production, not only by choroid plexuses secretion but also through the passage of water from the brain parenchyma into the ventricles. This could occur via ion channels and aquaporin conduits, particularly aquaporin 4, which are found in the ependymal cells lining the ventricles and on the end feet of astrocytes that contact periventricular microvessels<sup>12</sup>. It is then reasonable to hypothesize that pathologies that cause a sustained elevation of osmotic pressure in the brain parenchyma and/or in the ventricular CSF by accumulation of macromolecules or by an impairment in macromolecular clearance, could result in hydrocephalus<sup>8,9,14,17,22</sup>. Various studies have demonstrated a significant increase in brain tissue osmolality and/or ventricular CSF osmolality in cases of ischemic stroke as well as in traumatic brain injury<sup>5,9,10,14,17</sup>. The osmotic gradient thus generated between brain parenchyma and ventricular CSF could be sufficient to result in hydrocephalus. From a different perspective, a number of investigators working on experimental hydrocephalus and attempting to elucidate the influence of brain coverings on its development, added to their studied animals craniectomies and durotomies. While these procedures by themselves caused no significant change in the ventricular size nor in the sagittal sinus pressure<sup>4,6,7</sup>, when those animals were submitted to a ventricular perfusion, to the determination of pressure volume index (PVI) or induced into experimental hydrocephalus, a significant reduction in the elastic properties of the brain parenchyma became evident, together with a significant increase in the ventricular distensibility, and a dramatic increase in the capacity of their ventricular system to accommodate added volume<sup>4,6,19,20</sup>. From all of the above, it becomes clear that a decompressive craniectomy with a

duroplasty provides definite conditions that would promote the generation of hydrocephalus, without even considering potential additional factors, such as brain trauma, ischemia or other pathologies that could cause an increase in cerebral tissue or CSF osmolality and further exacerbate the proclivity for hydrocephalus.

The cerebral pathological changes induced by the hydrocephalic process, evolve at least initially, at a rapid pace and affect, in a progressive fashion the ependymal lining of the ventricles, which becomes stretched, flattened and at some locations torn, while the subependymal glial sheath gets thickened in many areas and the periventricular white matter becomes edematous and experiences axonal damage and myelin loss, leading possibly to white matter atrophy<sup>1,3,21</sup>. Considering that these pathological changes are, at least initially reversible, a cranioplasty done as soon as the intracranial upheaval that prompted the decompressive craniectomy has stabilized, could conceivably halt or even revert that process resolving the ventriculomegaly and improving its symptomatology either totally or partially. Moreover, with that possibility in mind, a reasonable period of time should elapse after the performance of the cranioplasty, firstly for it to be completely healed and secondly for the course of the hydrocephalus to be thoroughly evaluated so that a clear determination can be made regarding the need for shunt implantation.

## Acknowledgements

The author is indebted to Paola D. Vermeer, PhD and to Mrs. Elizabeth Gonzalez for their invaluable assistance in the performance of this work.

**Recibido: 17 de enero de 2019**

**Aceptado: 26 de febrero de 2019**

## References

1. Clark RG, Milhorat TH. Experimental hydrocephalus. Part 3: Light microscopic findings in acute and subacute obstructive hydrocephalus in the monkey. *J.Neurosurg.* 1979; 32: 400-413, 1970.
2. Czosnyka M, Copeman J, Czosnyka Z, McConnel RS, Dickinson C, Pickard JD. Post-traumatic hydrocephalus: influence of craniectomy on the CSF circulation. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiat* 2000; 68: 246-248.
3. Del Biglio MR, Cardoso ER, Halliday WC. Neuropathological changes in chronic adult hydrocephalus: cortical biopsies and autopsy findings. *Can J. Neurol. Sci.* 1997; 24: 121-126.

4. Drapkin AJ, Sahar A. Experimental hydrocephalus: cerebrospinal fluid dynamics and ventricular distensibility during early stages. *Child's Brain* 1978; 4: 278-288.
5. Hatashita S, Hoff JT, Salamat SM. An osmotic gradient in ischemic brain edema. *Adv. Neurol.* 1990; 52: 85-92.
6. Hochwald GM, Epstein F, Malhan C, Ransohoff J. The role of the skull and dura in experimental feline hydrocephalus. *Dev. Med. Child. Neurol.* 1972; Suppl. 27: 65-69.
7. Hochwald GM, Epstein F, Malhan C, Ransohoff J. The relationship of compensated to decompensated hydrocephalus in the cat. *J. Neurosurg.* 1973; 39: 694-697.
8. Katayama Y, Kawamata T. Edema fluid accumulation within necrotic brain tissue as a cause of the mass effect of cerebral contusion in head trauma patients. In: Korojima T, et al. (eds). *Brain Edema XII. Acta Neurochirurgica* 2003, Suppl. 86: 323-327.
9. Kawamata T, Mori T, Sato S, Yoichi K. Tissue hyperosmolality and brain edema in cerebral contusion. *Neurosurg. Focus* 2007; 22(5): E5.
10. Krishnamurthy S, Li J, Schultz L, Jenrow KA. Increased CSF osmolality reversibly induces hydrocephalus in the normal rat brain. *Fluid and barriers of the CNS* 2012; 9: 13-21.
11. Krishnamurthy S, Li J, Schultz L, McAllister JP. Intraventricular infusion of hyperosmolar dextran induces hydrocephalus: a novel animal model of hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Research* 2009; 6: 16-25.
12. Krishnamurthy S, Tichenor MD, Akhila GS, Lehman DB. A proposed role of efflux transporters in the pathogenesis of hydrocephalus. *Croat. Med. J* 2014; 55: 366-376.
13. Marmarou A, Montasser A, Abd-Elfattah Foda, Bandoh K, Yoshihara M, Yamamoto T, Tsuji O, Zasler N, Ward JD, Young HF. Posttraumatic ventriculomegaly: hydrocephalus or atrophy? A new approach for diagnosis using CSF dynamics. *J. Neurosurg.* 1996; 85: 1026-1035.
14. Matsuoka Y, Hossmann KA. Brain tissue osmolality after middle cerebral artery occlusion in cats. *Exp. Neurol.* 1982; 77: 599-611.
15. Marakovic J, Oreskovic D, Rados M, Vukic M, Jurjevic I, Chudy D, Klarica M. Effect of osmolarity on CSF volume during ventriculo-aqueductal and ventriculo-cisternal perfusions in cats. *Neuroscience Letters* 484(2): 93-97.
16. Mazzini L, Campini R, Angelino E, Rognone F, Pastore I, Olivewri G. Posttraumatic hydrocephalus: A clinical, neuroradiologic, and neuropsychologic assessment of long-term outcome. *Arch. Phys. Med Rehabil.* 2003; 84: 1637-1641.
17. Odland RM, Sutton RL. Hyperosmosis of cerebral injury. *Neurol. Research* 1999; 21: 500-508.
18. Oreskovic D, Rados M, Klarica M. The recent state of a hundred years old classic hypothesis of the cerebrospinal fluid physiology. *Croat. Med. J.* 2017; 58: 381-383.
19. Shapiro K, Fried A, Takei F, Kohn I. Effect of the skull and dura on neural axis pressure volume relationships and CSF hydrodynamics. *J. Neurosurg.* 1985; 63: 76-81.
20. Sklar FH, Linder M, Johnston RA. The effect of craniectomy on the intracranial pressure-volume relationship and its relevance to the syndrome of shunt-dependent ventricles. In: Ishii S, Nagai H, Brock M (eds). *Intracranial pressure V.* Berlin/Heidelberg/New York: Springer-Verlag 1983; 291-293.
21. Squier MV. Pathological approach to the diagnosis of hydrocephalus. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50: 181-186.
22. Wald A, Hochwald GM, Malhan C. The effects of ventricular fluid osmolality on bulk flow of nascent fluid into the cerebral ventricles of cats. *Exp. Brain Res.* 1976; 25: 157-167.
23. Yerramneni V, Krishna Kotha V. Posttraumatic hydrocephalus: risk factors, treatment modalities and prognosis. *Indian J. Neurosurg.* 2017; 3: 198-202.

**Correspondencia a:**

Allan Drapkin  
 Alejandro Serani Norte 9458 Apt. 402. Vitacura. Santiago Chile.  
 Phone: +56-229801357  
 ajdrapkin@gmail.com



# Radiating multiple transections alone for refractory epilepsy

## Transecciones radiales múltiples para tratamiento de la epilepsia refractaria

Paulo Henrique Pires de Aguiar MD PhD<sup>1,2,3,7</sup>, Giovana Cassia de Almeida Motta BA<sup>4</sup>, Caroline Zapelini BA<sup>2</sup>, Anne Martínez BA<sup>6</sup>, Raphael Gonzaga BA<sup>3</sup>, Pedro Henrique Simm-Aguiar BA<sup>2</sup>, Cassiano Giacometo de Marchi MD<sup>1</sup>, Marcos Perocco da Costa MD<sup>1</sup>, Davi Ferreira MD<sup>1,5</sup>, Manoela Ortega MSc PhD.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Division of Neurosurgery Santa Paula Hospital. São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup> Department of Medicine at Pontifical Catholic University of São Paulo. Sorocaba, Brazil.

<sup>3</sup> Department of Molecular Biology of ABC Medical School, Santo André. São Paulo, Brazil.

<sup>4</sup> Santa Casa Medical School. São Paulo, Brazil.

<sup>5</sup> State School of Medicine of Campinas, UNICAMP Campinas. São Paulo, Brazil.

<sup>6</sup> School of Medicine of ABC, Santo André. São Paulo, Brazil.

<sup>7</sup> Post Graduation Section of Civil State Servant Hospital. São Paulo, Brazil.

<sup>8</sup> Department of Molecular Biology of Sao Francisco University. Braganca Paulista, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 219-222, 2019*

### Abstract

**Objective:** Multiple subpial transections (MST) represent a technical option of surgical treatment for patients with epileptogenic foci located in eloquent cortical areas. They could be performed in addition to other surgical techniques or alone. We report the clinical results of 10 patients who received as single MST surgery with a minimal follow-up of 5 years. **Methods:** The authors studied all patients who underwent a surgical intervention between 2007 and 2019 for refractory epilepsy. Among them, 10 had radiating MST (rMST) as the only surgical treatment with a follow-up of at least 5 years. **Results:** At 5-year follow-up, 80% of our patients were Engel class I, 20% were Engel class II, none were Engel class III, and none were Engel class IV. At last follow-up, 6 patients (60%) were free of seizures, two (20%) had an over 75% decrease, and two (20%) did not improve after the procedure. None of the Engel I patients had seizure recurrence, and those belonging to an intermediate class improved during follow-up, in some cases in association with an anti-epileptic drug modification. Two (20%) had a minor transient complication, and two patients (20%) had a minor permanent complication. **Conclusions:** MST performed alone gives a favorable outcome in 80% of the patients at a minimum 5-year follow-up with few minor complications. This procedure appears to be effective even with a prolonged follow-up in refractory epilepsy with the epileptogenic foci located in eloquent areas.

**Key words:** MST, refractory epilepsy surgery.

### Resumen

**Objetivo:** Las transecciones subpiales múltiples (MST) representan una opción técnica de tratamiento quirúrgico para pacientes con focos epileptogénicos ubicados en áreas corticales elocuentes. Podrían realizarse además de otras técnicas quirúrgicas o solo. Presentamos los resultados clínicos de 20 pacientes que recibieron una cirugía MST única con un seguimiento mínimo de 5 años. **Métodos:** Los autores estudiaron a todos los pacientes que se sometieron a una intervención quirúrgica entre 2007 y 2019 para la epilepsia refractaria. Entre ellos, 20 tenían MST radiante (rMST) como el único tratamiento quirúrgico con un seguimiento de al menos 5 años. **Resultados:** A los 5 años de seguimiento, el 80% de nuestros pacientes eran Engel clase I, el 20% eran Engel clase II, ninguno era Engel clase III y ninguno era Engel clase IV. En el último seguimiento, 12 pacientes (60%) no sufrieron convulsiones, cuatro (20%) tuvieron una disminución de más del 75% y cuatro (20%) no mejoraron después del procedimiento. Ninguno de los pacientes con Engel I tuvo recurrencia de ataques, y los que pertenecían a

una clase intermedia mejoraron durante el seguimiento, en algunos casos en asociación con una modificación farmacológica antiepiléptica. Cuatro (20%) tuvieron una complicación transitoria menor, y cuatro pacientes (20%) tuvieron una complicación permanente menor. **Conclusiones:** La MST realizada sola da un resultado favorable en el 80% de los pacientes (16) con un seguimiento mínimo de 5 años con pocas complicaciones menores. Este procedimiento parece ser efectivo incluso con un seguimiento prolongado en la epilepsia refractaria con los focos epileptogénicos ubicados en áreas elocuentes.

**Palabras clave:** MST, cirugía de epilepsia refractaria.

**Introduction**

Epilepsy is one of the most common neurologic disorders in the world. While anti-epileptic drugs (AEDs) are the mainstay of treatment in most cases, as many as one-third of patients will have a refractory form of disease indicating the need for a neurosurgical evaluation. Ever since the first half of the twentieth century, surgery has been a major treatment option for epilepsy, but the last 10-15 years in particular has seen several major advances. As shown in relatively recent studies, resection is more effective for medically intractable epilepsy (MIE) than AED treatment alone, which is why most clinicians now endorse a neurosurgical consultation after approximately two failed regimens of AEDs, ultimately leading to decreased healthcare costs and increased quality of life.

MST is a safe procedure with unclear specific efficacy. It has been used mainly in conjunction with cortical resection or lesionectomy, when the eloquent cortex is involved in the seizure activity<sup>1</sup>.

Multiple subpial transection (MST) is a surgical technique mainly used when epileptiform activity arises from eloquent or functional brain cortex. In the medical literature, there are relatively few studies reporting the efficacy and safety of this procedure in adults and in children. We review the scientific rationale, the indications, and the results of this procedure.

The authors presented their series of 20 cases and discussed the effectiveness, results and complications of MST

**Methods**

The authors studied all patients who underwent a surgical intervention between 2007 and 2019 for refractory epilepsy. Among them, 20 had radiating MST (rMST) as the only surgical

treatment with a follow-up of at least 5 years. They were 4 female patients and 6 male patients, with average age 28.5 year old (5 year old to 42 year old). The causes of epilepsy were Rasmussen encephalitis two cases, glioma in eight cases, subacute sclerosing panencephalitis in two and eight cases with focal dysplasia in eloquent area (one of them with Landau Klefner syndrome). The MST technique was described according to the number of transections performed and the Brodmann areas (BAs) involved. Any MST-related complications were registered and followed up. Clinical outcome was described in terms of seizure suppression or reduction according to the Engel modified classification.

**Results**

The effect on function was reviewed in 20 cases; only 40 cases were evaluated with respect to seizure control, since a follow-up period of 5 years or more (5 to 12 years) is required before conclusions can be drawn. Multiple subpial transection was applied to the precentral gyrus in 10 cases, the postcentral gyrus in two, Broca's area in 6 (1 with syndrome of Landau Klefner), and Wernicke's area in two. With respect

to function, the major finding was that none of the 10 patients has suffered a clinically significant behavioral deficit (although subtle deficits could be detected by careful neurological examination). Complete control of seizures has been obtained in 12 (60%) of the 20 cases evaluated. None of the patients developed recurrent seizures consequent to progressive disease unsuspected before operation (Rasmussen's encephalitis in two, tumor in eight, and subacute sclerosing panencephalitis in two).

**Discussion**

Neuroanatomic studies show that the basic functional cortical unit is arranged vertically, and epileptic activity spreads horizontally. Minimal cortical unit is essential for maintenance of cortical activity.

Vertical incisions in the cortex interrupt transverse synaptic connections, preventing seizure propagation while preserving the vertical column subserving neuronal function. In the past, it has been difficult to assess the efficacy of MSTs per se, as they have usually been performed together with cortical resection or lesionectomy. After MSTs, studies show that 33-46% of treated

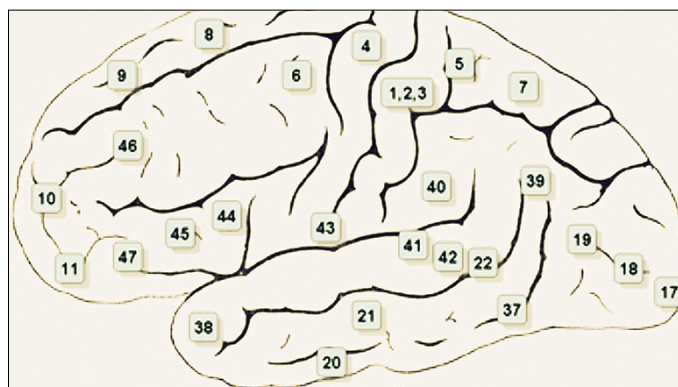


Figure 1a. Brodmann areas in external cortical surface.

children are in Engel class I or II. The permanent complication rate is low with no permanent language or motor disabilities

In the literature we found papers where patients who received MST alone, none became seizure free and despite of that they showed > 50% reduction of all seizure types<sup>4</sup>.

During the attempt to find the foci of epilepsy, we can stay in front of such situation: in the absence of visible lesions on MRI, recent improvements in secondary imaging modalities such as fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography (FDG-PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) have lead to progressively better long-term seizure outcomes by increasing the neurosurgeon's visualization of supposed non-lesional foci<sup>7</sup>.

Histopathological examination can show as cause of epilepsy in eloquent area Rasmussen's syndrome, cortical dysplasia, cerebral tumor, and non-specific changes in five<sup>8</sup>.

MST can be accomplished preferentially mainly in precentral and postcentral regions. Sawhney et al, 1995, showed the three patients with Landau-Kleffner syndrome who were mute before operation and have shown substantial recovery of speech<sup>8</sup>.

This relatively new operative approach has been designed for the relief of medically intractable focal epilepsy.

It is intended particularly to be used in those cases where the epileptogenic lesion lies in "unresectable" cortex; that is, those cerebral regions subserving speech, memory, and primary motor and sensory function<sup>5</sup> (Figures 1 a 1b). The procedure is based upon experimental evidence indicating 1) that epileptogenic discharge requires substantial side-to-side or horizontal interaction of cortical neurons, and 2) that the major functional properties of cortical tissue depend upon the vertical fiber connections of the columnar units<sup>5</sup>.

The technique requires severing of tangential intracortical fibers while preserving the vertical fiber connections of both incoming and outgoing nerve pathways and of the penetrating blood vessels which also have a vertical orientation (Figures 2,3,4).

It is showed in literature that the efficacy and low morbidity of radiating MST is related to use of neuronavigation and intraoperative electrocorticography<sup>6</sup>.

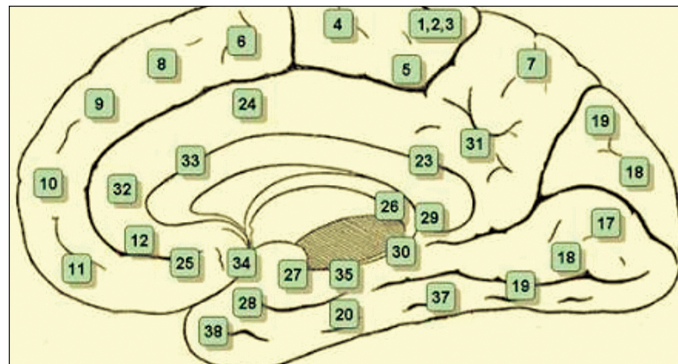


Figure 1b. Mesial cortical surface and Brodmann areas.

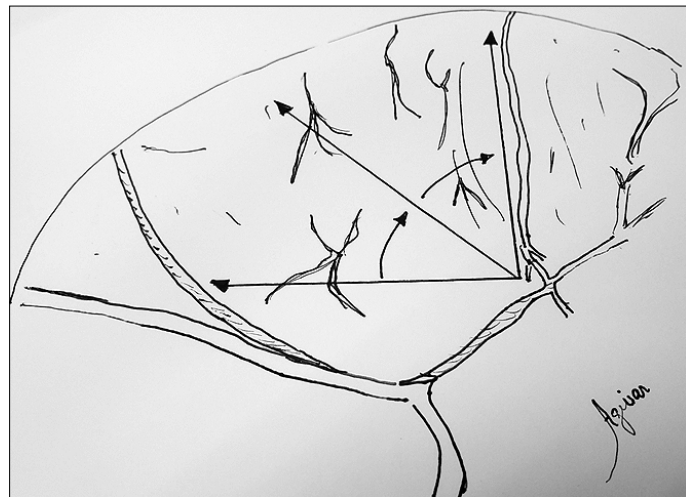


Figure 2. The angle of subpial transection. As a rule 90 degrees is enough.

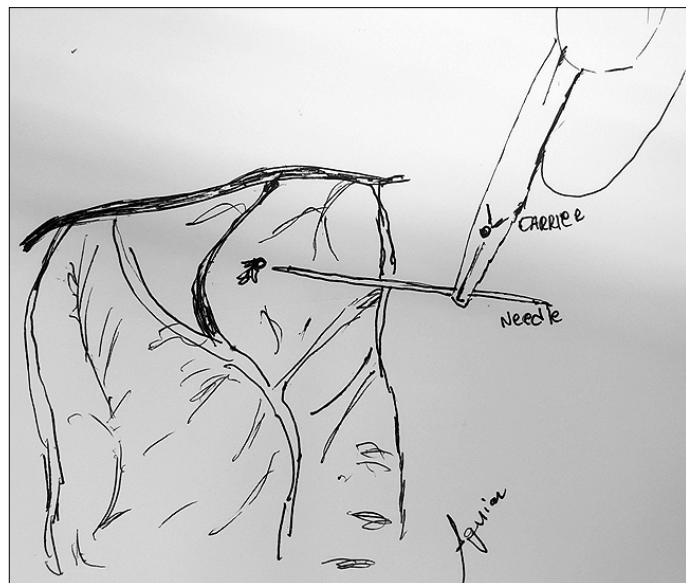


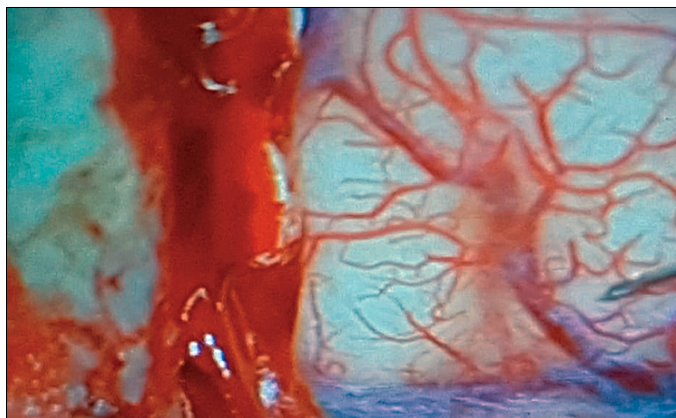
Figure 3. A needle held by a holder (carrier) used for insertion in cortical surface and radiating subpial transection.



MST performed alone gives a favourable outcome in 75% of the patients at a minimum 5-year follow-up with few minor complications<sup>3</sup>. However the same group in the beginning of their surgical procedures showed results less favorable,

According to Vaz et al, in the MSTs group, two patients (25%) were in grade I and five (62%) in grade II or III. In the MST+ group, six patients (27%) were in grade I and 13 (59%) in grade II or III. All patients showed some seizure reduction and some improvement in behavior or cognitive function with no permanent neurological deficit<sup>10</sup>. This series supports the notion that multiple subpial transections are associated with a significant seizure reduction (in 86.6% of the cases reported) and that the risk of permanent neurological deficit becomes very low<sup>10</sup>. Our series demonstrated a complete resolution of crisis in only 60% of the cases after a long follow up different from the initial results with 80% of seizure free.

According with Schramm et al, 2002, the alternative five-tiered classifica-



**Figure 4.** Cortical gyri with the pia matter punctured by a needle in right side of surgical view.

tion resulted in 50% with worthwhile improvement (excellent, good, or fair outcome), 45% with poor, and 5% with worse outcome. Lesions that are detectable on MR imaging, and large MST areas are predictive of worse results. Significant intraoperative problems may arise, but this happens infrequently<sup>9</sup>. The literature demonstrates that MSTs

can be performed with acceptable morbidity in children undergoing epilepsy surgery<sup>2</sup>. We have only one case in our series with 5 year old boy who was harboring of Landau Kleffner and recovered completely his speech after MST.

**Recibido: 14 de abril de 2019**  
**Aceptado: 29 de mayo de 2019**

## References

1. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Snead OC 3rd, Rutka JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst.* 2006 Aug; 22(8): 992-8. Epub 2006 Jun 20.
2. Blount JP, Langburt W, Otsubo H, Chitoku S, Ochi A, Weiss S, Snead OC, Rutka JT. Multiple subpial transections in the treatment of pediatric epilepsy. *J Neurosurg.* 2004 Feb; 100(2 Suppl Pediatrics): 118-24.
3. Finet P, Santos LP, El Tahry R, Santos SF, Vaz GR, Raftopoulos C. Clinical outcome of radiating multiple transections alone for refractory epilepsy after more than five years follow-up. *World Neurosurg.* 2019 Mar 14. pii: S1878-8750(19)30700-4. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.218. [Epub ahead of print. PMID:30880211.
4. Hufnagel A, Zentner J, Fernández G, Wolf HK, Schramm J, Elger C. Multiple subpial transection for control of epileptic seizures: effectiveness and safety. *Epilepsia.* 1997 Jun; 38(6): 678-88.
5. Morrel F, Whisler WW, Bleck T. Multiple subpial transection: a new approach to the surgical treatment of focal epilepsy. *J Neurosurg.* 1989; 70: 231-239.
6. Ntsambi-Eba G, Vaz G, Docquier MA, van Rijckevorsel K, Raftopoulos C. Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique. *Neurosurgery.* 2013 Jun; 72(6): 890-7; discussion 897-8. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828ba750.
7. Ramey WL, Martirosyan NL, Lieu CM, Hasham HA, Lemole GM Jr, Weinand ME. Current management and surgical outcomes of medically intractable epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec; 115(12):2411-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.09.035. Epub 2013 Oct 11.
8. Sawhney IM, Robertson IJ, Polkey CE, Binnie CD, Elwes RD. Multiple subpial transection: a review of 21 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Mar; 58(3): 344-9.
9. Schramm J, Aliashkevich AF, Grunwald T. Multiple subpial transections: outcome and complications in 20 patients who did not undergo resection. *J Neurosurg.* 2002 Jul; 97(1): 39-47.
10. Vaz G, van Raay Y, van Rijckevorsel K, de Tourchaninoff M, Grandin C, Raftopoulos C. Safety and efficacy of multiple subpial transections: report of a consecutive series of 30 cases. *Neurochirurgie* 2008 May; 54(3): 311-4. doi: 10.1016/j.neuchi.2008.02.009. Epub 2008 Apr 15.

## Corresponding author:

Paulo Henrique Pires de Aguiar  
 Rua David Ben Gurion 1077, apto 12, Morumbi São Paulo, Cep 05634-001.  
 phpaneurocir@gmail.com

# Seguridad y eficacia del tratamiento quirúrgico en aneurismas cerebrales. Experiencia de un neurocirujano en la región de Coquimbo, Chile

## Safety and efficacy of surgical treatment of cerebral aneurysms. Experience of a neurosurgeon in the region of Coquimbo, Chile

Iván Perales Cabezas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neurocirujano Vascular y de la Base del Cráneo. Hospital San Pablo y Clínica Elqui. Región de Coquimbo, Chile.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 223-227, 2019*

### Resumen

**Introducción:** En el tratamiento de los aneurismas cerebrales, en las últimas dos décadas, la indicación de tratamiento microquirúrgico ha disminuido con la llegada del tratamiento endovascular. Sin embargo, recientes publicaciones destacan las ventajas del tratamiento microquirúrgico, tales como: bajo porcentaje de remanente aneurismático, la durabilidad del tratamiento y que la mayoría de los aneurismas son susceptibles de ser tratados con técnicas microquirúrgicas avanzadas. **Materiales y Métodos:** Se presenta una serie clínica personal, de 65 pacientes, aneurismas cerebrales rotos y no rotos, tratados en la región de Coquimbo, entre abril de 2017 y enero de 2019, con un seguimiento prospectivo de los resultados clínicos, los cuales fueron evaluados con la escala de Rankin modificado. **Resultados:** En un total de 65 casos, predominó el sexo femenino 72%, el 53,8% fueron aneurismas rotos, el 17% correspondieron a aneurismas paraclinoideos. Se obtuvo un resultado neurológico favorable (ERm < 3) en el 86,1% de los pacientes. Ocho pacientes con resultados neurológicos desfavorables correspondieron al grupo de aneurismas cerebrales rotos. **Conclusión y Discusión:** El tratamiento microquirúrgico en los aneurismas cerebrales es seguro y eficaz. En esta serie clínica personal, solo con tratamiento microquirúrgico, se obtienen buenos resultados funcionales, comparables con lo publicado internacionalmente, incluso con centros que cuentan con ambos tratamientos, endovascular y microquirúrgico, sin embargo, es una serie clínica inicial.

**Palabras clave:** Aneurisma cerebral roto, aneurisma cerebral no roto, microcirugía.

### Abstract

**Introduction:** in the last two decades, with the arrival of endovascular treatment, the indication of microsurgical treatment of cerebral aneurysms has decreased. However, recent publications show that most aneurysms are susceptible to be treated with advanced microsurgical techniques and highlight the advantages of microsurgical treatment, such as: low percentage of aneurysmal remnant and treatment durability. **Materials and Methods:** A clinical series of 65 patients diagnosed with ruptured and unruptured cerebral aneurysms, treated in the Coquimbo region and operated by one surgeon between April 2017 and January 2019, with a prospective follow-up of the clinical results, which were evaluated with the modified Rankin scale. **Results:** 65 cases were evaluated, female sex predominated (72%), 53.8% of the cases were ruptured aneurysms and 17% corresponded to paraclinoid aneurysms. A favorable neurological result (ERm < 3) was obtained in 86.1% of the patients. 8 patients with unfavorable neurological results corresponded to the group of ruptured cerebral aneurysms. **Conclusion and Discussion:** The microsurgical treatment in cerebral aneurysms is safe and effective. In this clinical series, all patients were treated only with microsurgical technique and the obtained functional results were satisfactory good functional results are obtained and comparable with the data published internationally, even with centers that have both endovascular and microsurgical treatments, however it is an initial clinical series.

**Key words:** Ruptured cerebral aneurysm, unruptured cerebral aneurysm, microsurgical.

**Introducción**

El tratamiento de los aneurismas cerebrales históricamente fue realizado por cirugía abierta, en las últimas décadas se ha dividido entre el tratamiento microquirúrgico y el endovascular, siendo tratados habitualmente en centros que cuentan con ambas terapias. El desarrollo de ambas técnicas en los últimos años ha sido importante. La terapia microquirúrgica en aneurismas cerebrales, se ha desarrollado por grupos de trabajo especializados, demostrando ser segura y eficaz en distintas publicaciones internacionales, al mismo tiempo ha demostrado tener algunas ventajas en relación al tratamiento endovascular, como: menor remanente aneurismático, mayor durabilidad y menor porcentaje de necesidad de retratamiento<sup>1,2,3,4,13</sup>.

Se presenta una serie clínica de aneurismas cerebrales saculares rotos y no rotos, resueltos por el autor, a través del tratamiento microquirúrgico, en una región de Chile, que no cuenta con tratamiento endovascular, la Región de Coquimbo. Teniendo como objetivo general demostrar que, en esta región, el tratamiento microquirúrgico en aneurismas cerebrales es seguro y eficaz. Y como objetivos específicos, caracterizar a los pacientes, resultados clínicos funcionales y estéticos.

**Materiales y Métodos**

Una serie clínica de aneurismas cerebrales, resueltos por microcirugía. Todos los pacientes fueron tratados por el autor de este trabajo, en el Hospital San Pablo de Coquimbo y Clínica Elqui de La Serena, Región de Coquimbo, Chile. En un período de 22 meses, desde abril de 2017 hasta enero del 2019. Se realizó un análisis prospectivo de los resultados neurológicos funcionales, con un seguimiento entre 1 a 21 meses. Se definió un resultado neuro-

**Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de HSA por aneurisma roto**

Fecha	Edad	Diagnóstico	Tiempo quirúrgico
03/04/2017	67	HSA an silviano derecho	4 h 34 min
02/05/2017	41	HSA an silviano derecho	4 h 52 min
04/05/2017	70	HSA an acop gigante roto	5 h 13 min
12/05/2017	51	HSA an paraclinoideo roto	6 h 51 min
14/05/2017	42	HSA an acoa roto	4 h 56 min
24/05/2017	53	HSA an acop roto	4 h 47 min
13/06/2018	51	HSA an paraclinoideo	6 h 00 min
20/06/2017	63	HSA an acop roto	6 h 05 min
11/07/2017	57	HSA an acop roto	4 h 23 min
13/07/2017	53	HSA an acop roto	3 h 55 min
13/08/2017	52	HSA an acoa roto	6 h 04 min
08/10/2017	44	HSA an acoa roto	4 h 57 min
02/11/2017	69	HSA an paraclinoideo roto	5 h 54 min
15/11/2017	69	HSA an acoa roto	5 h 24 min
05/12/2017	58	HSA an acoa roto	4 h 06 min
17/12/2017	65	HSA an acop roto	4 h 07 min
23/12/2017	67	HSA an acoa roto	4 h 22 min
02/01/2018	78	HSA an acop roto	3 h 18 min
03/01/2018	64	HSA an silviano roto	4 h 20 min
15/01/2018	75	HSA an silviano roto	5 h 57 min
18/01/2018	29	HSA an acoa roto	4 h 30 min
19/02/2018	44	HSA an silviano roto	5 h 15 min
12/06/2018	58	HSA bifurcación carotidea roto	3 h 47 min
15/06/2018	37	HSA an acp	6 h 53 min
17/06/2018	53	HSA an acoa roto	4 h 27 min
07/07/2018	39	HSA an silviano roto	5 h 50 min
31/07/2018	78	HSA an acoa roto	3 h 50 min
14/09/2018	30	HSA an silviano roto derecho	3 h 50 min
20/09/2018	51	HSA an acop roto izquierdo	3 h 30 min
14/11/2018	63	HSA an acoa roto	4 h 45 min
26/11/2018	44	HSA an coroideo roto	3 h 40 min
24/12/2018	83	HSA an acop derecho roto	3 h 20 min
31/12/2018	58	HSA an acop derecho roto	1 h 50 min
15/01/2019	52	HSA an paraclinoideo izquierdo	6 h 00 min
17/01/2019	65	HSA an pericalloso roto	3 h 30 min

HSA: hemorragia subaracnoidea; an: aneurisma; acoa: arteria comunicante anterior; acop: segmento comunicante posterior; acp: arteria cerebral posterior.

**Tabla 1. Resultado neurológico en el total de los pacientes**

	Favorable (ERm < 3)	No favorable (ERm > o = 3)
n	56	9
%	86,1%	13,8%

lógico favorable para aquellos pacientes con una escala de Rankin modificado (ERm) menor a 3 y un resultado neurológico no favorable para aquellos

pacientes con una ERm mayor o igual a 3. Además, se describen remanente aneurismático, tiempo quirúrgico y resultados estéticos.

## Resultados

Una serie clínica de un total 65 pacientes con aneurismas cerebrales, rotos y no rotos. Con un rango de edad entre los 22 y los 83 años, el sexo femenino fue predominante con el 73%. El acceso minipterional fue el más utilizado, seguido por el minitransbasal. Treinta y cinco casos de hemorragia subaracnoidea aneurismática, 30 casos de aneurismas no rotos, 11 aneurismas paraclinoideos (Tabla 2 y 6).

El tiempo quirúrgico promedio más alto fue en los aneurismas paraclinoideos que requirieron combinar el acceso minipterional con clinoidectomía anterior extradural.

Del total de pacientes, 65 casos, en 56 (86,1%) se obtuvo un resultado neurológico favorable ( $ERm < 3$ ). De los 9 (13,8%) pacientes con resultados neurológicos no favorables ( $ERm > o = 3$ ), 8 fueron hemorragias subaracnoideas aneurismáticas, 6 de ellos con WFNS IV o V, y todos cursaron con vasoespasmo severo, 7 de estos pacientes fallecieron. Solo en un caso, de aneurisma cerebral no roto, se obtuvo un resultado no favorable (Tabla 1).

De los 65 pacientes operados por aneurisma cerebral, 55 casos (84,6%) tienen angiotac post operatorio, dos pacientes presentaron un remanente del aneurisma (3%), un aneurisma paraclinoideo roto con un pequeño remanente medial y en un aneurisma silviano no roto, multilobulado, en el que se decidió dejar "ex profeso" un remanente ateromatoso que estaba en estrecha relación con una rama de la bifurcación silviana.

### Los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática

Treinta y cinco pacientes con hemorragia subaracnoidea, promedio de edad de 56 años, el sexo femenino fue predominante, 65%. La ubicación más frecuente del aneurisma fue en el segmento comunicante posterior, con 10 casos (Tabla 2).

La mayoría de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, sometidos a cirugía, por aneurisma roto, ingresaron en buenas condiciones neurológicas, en WFNS I-III 26 pacientes. Un solo paciente fue operado en WFNS V, presentaba hidrocefalia aguda (Tabla 3). De los pacientes con HSA, el 88,5%

**Tabla 3.**  
Condición de ingreso de los pacientes con HSA

WFNS	I	II	III	IV	V
n	8	10	8	8	1
%	22,8%	28,5%	22,8%	22,8%	2,8%

**Tabla 4.**  
Escala de Fisher modificada en los pacientes con HSA

Fisher modificado	0	I	II	III	IV
n	0	1	3	11	20
%	0%	2,8%	8,5%	31,4%	57%

**Tabla 5.**  
Resultado neurológico en los pacientes con HSA

	Favorable ( $ERm < 3$ )	No favorable ( $ERm > o = 3$ )
n	27	8
%	77,1%	22,8%

(31 casos) tuvieron un Fisher alto (III-IV).

Tres pacientes (8,8%), con HSA, presentaron hidrocefalia en el periodo post operatorio, requiriendo una derivativa ventrículo peritoneal definitiva.

El 77,1% de los pacientes con HSA, tuvieron un resultado neurológico favorable ( $ERm < 3$ ). El resultado neurológico desfavorable ( $ERm > o = 3$ ), no fue en relación a complicaciones quirúrgicas, sino a vasoespasmo severo o complicaciones médicas (Tabla 5).

### Pacientes con aneurismas cerebrales no rotos

De los pacientes con aneurismas no rotos, 30 casos, promedio de edad 63 años. Dos con aneurisma del segmento comunicante posterior, en el pre-operatorio presentaron paresia completa del III par craneal, lo que se resolvió en ambos, posterior a la cirugía, a los 40 y 75 días respectivamente (Tabla 6).

En el 96,6% de los pacientes con aneurismas cerebrales no rotos se obtuvo un resultado neurológico favorable ( $ERm < 3$ ). Hubo una paciente (3,3%), con un aneurisma silviano izquierdo, que tuvo un infarto en el territorio de las arterias lenticuloestriadas laterales, presentando una hemiparesia severa en el post operatorio que se encuentra

en rehabilitación (Tabla 7).

En cuanto a los resultados estéticos, cinco pacientes presentaron atrofia del músculo temporal, no hubo complicaciones de cicatrización ni necrosis de colgajo. Cinco pacientes presentaron paresia de la rama frontal del nervio facial, transitoria.

## Discusión y Conclusión

El tratamiento microquirúrgico en los aneurismas cerebrales, ha demostrado tanto en esta serie clínica como en otras, ser seguro y eficaz. En el grupo de pacientes con aneurismas cerebrales no rotos, esta serie presentó una morbilidad menor a la publicada por otros autores (4-10,9% vs 3,3%)<sup>2,5,6,7</sup>. También, en este grupo de pacientes, aneurismas cerebrales no rotos, presenta una morbilidad menor a la publicada en series de tratamiento endovascular (4,8-5% vs 3,3%)<sup>8,9</sup>. En el grupo de pacientes operados, con aneurismas cerebrales no rotos, en esta serie, se obtuvo una mortalidad del 0%, al igual que lo publicado por otros autores<sup>10</sup>. En el grupo de pacientes con HSA aneurismática, los resultados neurológicos desfavorables, en esta serie clínica, son mejores que los publicado en otras series (33% vs 22,8%)<sup>11,12</sup>. Además, se obtuvo un bajo porcentaje de pacientes

**Tabla 6.**  
**Pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral no roto**

Fecha	Edad	Diagnóstico	Tiempo quirúrgico
04/05/2017	60	an acoa no roto	4 h 05 min
15/05/2017	60	an silviano no roto	4 h 34 min
22/05/2017	61	an acop no roto	3 h 46 min
20/08/2017	67	an coroideo no roto	4 h 00 min
01/09/2017	68	an silviano no roto	4 h 38 min
14/09/2017	67	an paraclinoideo no roto	4 h 15 min
02/11/2017	69	an paraclinoideo no roto	5 h 54 min
21/11/2017	48	an paraclinoideo no roto	5 h 49 min
10/02/2018	60	an acop sintomático	4 h 49 min
15/03/2018	67	an silviano no roto	4 h 18 min
01/06/2018	46	an paraclinoideo no roto	6 h 51 min
10/06/2018	30	an acop sintomático	4 h 30 min
14/06/2018	49	an bifurcación carotidea no roto	3 h 30 min
22/06/2018	49	an silviano izquierdo no roto	4 h 00 min
16/07/2018	45	an arteria cerebral media no roto	4 h 15 min
16/08/2018	65	an arteria cerebral media no roto	3 h 40 min
23/08/2018	63	an silviano derecho no roto	4 h 06 min
24/08/2018	65	an silviano derecho no roto	3 h 55 min
30/08/2018	64	an acop no roto izquierdo	3 h 10 min
06/09/2018	22	an paraclinoideo no roto	3 h 40 min
27/09/2018	52	an silviano izquierdo no roto	3 h 50 min
11/10/2018	56	an paraclinoideo no roto	3 h 35 min
18/10/2018	70	an silviano derecho	3 h 45 min
25/10/2018	65	an acop no roto derecho	3 h 45 min
22/11/2018	63	an silviano izquierdo no roto	3 h 20 min
06/12/2018	68	an paraclinoideo derecho no roto	3 h 50 min
03/01/2019	51	an silviano izquierdo no roto	3 h 35 min
10/01/2019	64	an acop derecho no roto	2 h 50 min
17/01/2019	70	an silviano izquierdo no roto	3 h 10 min
24/01/2019	71	an silviano derecho no roto	3 h 00 min

**Tabla 7.**  
**Resultado neurológico en los pacientes con aneurismas cerebrales no rotos**

	Favorable (ERm < 3)	No favorable (ERm > o = 3)
n	29	1
%	97,6%	3,3%

que requirieron derivativa ventrículo-peritoneal (8,8%). Por otro lado, el tratamiento microquirúrgico, tiene mayores tasas de exclusión completa, de los aneurismas cere-

brales, en comparación al tratamiento endovascular, 96% vs 48% respectivamente, a los 6 años de seguimiento<sup>13</sup>, otros estudios también muestran alto porcentaje de recanalización en el tra-

tamiento endovascular, alrededor del 30%<sup>14</sup>. En esta serie, solo en dos casos se observó un remanente del aneurisma, sin requerir un retratamiento. Si bien, a pesar del alto porcentaje de recanalización, en el tratamiento endovascular, no se ha relacionado a mayor aumento de resangrado, pero si se relaciona a mayor necesidad de retratamiento (16,4% vs 4,6)<sup>13</sup> y a más estudios angiográficos periódicos. Esta serie clínica personal, es pequeña, pero demuestra buenos resultados neurológicos funcionales tanto en



aneurismas cerebrales rotos como no rotos, lo que hace seguro el tratamiento microquirúrgico de los aneurismas cerebrales en esta región de Coquimbo,

sin embargo, es una serie clínica inicial, se necesita un mayor número de pacientes para obtener resultados más concluyentes.

**Recibido: 27 de abril de 2019**  
**Aceptado: 01 de junio de 2019**

## Referencias

1. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 393-404.
2. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Stroke.* 1998; 29: 1531-1538.
3. Loewenstein JE, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms. *Int J Vasc Med.* 2012; 2012: 898052.
4. CARAT Investigators. Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke.* 2006; 37: 1437-1442.
5. Britz GW, Salem L, Newell DW, Eskridge J, Flum DR. Impact of surgical clipping on survival in unruptured and ruptured cerebral aneurysms: a population-based study. *Stroke.* 2004; 35: 1399-1403.
6. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, et al. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; 84: 42-48.
7. Morgan MK, Wiedmann M, Assaad NN, Heller GZ. Complication-effectiveness analysis for unruptured intracranial aneurysm surgery: a prospective cohort study. *Neurosurgery.* 2016; 78: 648-659.
8. Ruan C, Long H, Sun H, He M, Yang K, Zhang H, et al. Endovascular coiling vs surgical clipping for unruptured intracranial aneurysm: a metaanalysis. *Br J Neurosurg.* 2015; 29: 485-492.
9. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology.* 2010; 256: 887-897.
10. Thines L, Bourgeois P, Lejeune JP. Surgery for unruptured intracranial aneurysms in the ISAT and ISUIA era. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39: 174-179.
11. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Sub-arachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 360: 1267-1274.
12. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg.* 2012; 116: 135-144.
13. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.* 2015; 123: 609-617.
14. Arnaout OM, El Ahmadieh TY, Zammar SG, El Tecle NE, Hamade YJ, Aoun RJ, et al. Microsurgical treatment of previously coiled intracranial aneurysms: systematic review of the literature. *World Neurosurg.* 2015; 84: 246-253.

## Correspondencia a:

Dr. Iván Perales  
Loteo encomenderos Arnoldo Vasquez, 39-A. La Serena. Chile  
Teléfono: +56962291283  
ivanperalescabezas@gmail.com

# Intractable childhood epilepsy: vagal nerve stimulation is it an option of treatment?

## Epilepsia infantil intractable: ¿la estimulación del nervio vago es una opción de tratamiento?

Paulo Henrique Pires de Aguiar MD PhD.<sup>2,3,5,6,7,8</sup>, Bruno Camporeze BA.<sup>1</sup>, Giovana Motta BA.<sup>2</sup>, Giovanna Napolitano BA.<sup>6</sup>, Iris Cristina Brock BA.<sup>6</sup>, Alessandra de Moura Lima MD.<sup>2</sup>, Iracema Araújo Estevão MD.<sup>1</sup>, Renata Faria Simm MD.<sup>4</sup>, Raphael Gonzaga BA.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Medical School of Sao Francisco University, Bragança Paulista. SP, Brazil.

<sup>2</sup> Santa Casa Medical School, São Paulo. SP, Brazil.

<sup>3</sup> Division of Neurosurgery of Santa Paula Hospital. SP, Brazil.

<sup>4</sup> Division of Neurology of Santa Paula Hospital. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>5</sup> Post Graduation Section in Health Medicine, Public State Servant Hospital. Brazil.

<sup>6</sup> Department of Medicine of Pontifical Catholic University of São Paulo, Sorocaba. SP, Brazil.

<sup>7</sup> Division of Neurosurgery of Samaritan. São Paulo, SP, Brazil.

<sup>8</sup> ABC Medical School, Santo André. São Paulo, Brazil.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 228-235, 2019*

### Abstract

**Introduction:** Although the vagal nerve stimulation has been described significant results in the management of medically intractable seizures, it still remain a question regarding its applicability in pediatric patients. **Objective:** To analyse and to discuss the risks, complications, results as well de prognosis of vagal nerve stimulation in pediatric patients. **Methods:** It was performed bibliographical consultation, using the databases MEDLINE, LILACS, SciELO, utilizing language as selection criteria, choosing preferably recent articles in Portuguese, Spanish or English. **Results:** The vagal nerve stimulation has been described associated to a low technical difficulty, short surgical time and enhance of control of seizures. Vagal stimulation has been demonstrated a significant effect in the reduction of seizures frequency and drop attacks' intensity and duration, as well as the improvement in quality of life in pediatric patients. **Conclusion:** In spite of the results described in childhood epilepsy, it is still initial surgical approach of epilepsy and needs more clinical studies to verify the impact of this procedure in these patients in the long term.

**Key words:** Neurosurgery, vagal nerve stimulation, epilepsy, childhood.

### Resumen

**Introducción:** Aunque la estimulación del nervio vago ha sido descrita como resultados significativos en el tratamiento de las convulsiones médicamente intratables, sigue siendo una cuestión con respecto a su aplicabilidad en pacientes pediátricos. **Objetivo:** Analizar y discutir los riesgos, las complicaciones, los resultados y el pronóstico de la estimulación del nervio vago en pacientes pediátricos. **Métodos:** Se realizó consulta bibliográfica, utilizando las bases de datos MEDLINE, LILACS, SciELO, utilizando el idioma como criterio de selección, eligiendo preferiblemente artículos recientes en portugués, español o inglés. **Resultados:** La estimulación del nervio vago se ha descrito como una dificultad técnica baja, un tiempo quirúrgico corto y un mejor control de las convulsiones. La estimulación vago ha demostrado un efecto significativo en la reducción de la frecuencia de los ataques y en la intensidad y duración de los ataques de caída, así como en la mejora de la calidad de vida en pacientes pediátricos. **Conclusión:** A pesar de los resultados descritos en la epilepsia infantil, sigue siendo un abordaje quirúrgico inicial de la epilepsia y necesita más estudios clínicos para verificar el impacto de este procedimiento en estos pacientes a largo plazo.

**Palabras clave:** Neurocirugía, estimulación del nervio vago, epilepsia, niñez.

## Introduction

The epileptic patients represents 1% of the population and is intractable to current antiepileptic drug treatment in 20-25%. Regarding to childhood epilepsies, it occurs in 3-5% of children, stressing that 60% of epilepsy cases starts in childhood and most of the clinically significant sequelae of the disease occurs during childhood<sup>1,2</sup>. In order that, there are many childhood epilepsies, and seizures are the commonest pediatric neurological symptom<sup>1-3</sup>.

Traditionally, the childhood epilepsies are divided in neonatal seizures, benign syndromes and malignant syndromes<sup>1,3</sup>. Such that, the malignant neonatal seizures presents an overall poor prognosis for both survival, as well as future impairments (largely cognitive and motor) like the malignant syndromes of epilepsy, as West syndrome, Lennox-Gastaut Syndrome and Landau-Kleffner syndrome<sup>1,3</sup>.

The vagal nerve stimulation (VNS) is a reversible, adjustable and nondestructive surgical approach that aims to control harmful seizures, for instance, myoclonic or drop seizures, preventing the genesis of epileptic electrical activity<sup>4-12</sup>. Such that, its first description happened in 1938 by Bailey<sup>7</sup>, whose paper showed that the VNS changed the EEG patterns in cats. After this description, it has been showed a many essays about this approach that culminate in 1990 in a efficient antiepileptogenic effect in humans, whose paper described the use of this technique in 4 patients and it showed none mortality rates associated to control of seizures considered excellent by the standards of the time<sup>8</sup>. And, in 1993, Howard et al<sup>9</sup>, demonstrated that the efficacy of VNS depends of stimulation parameters (frequency, wave amplitude, duration, voltage, current, time off and time) and it presents a accumulative effect.

This article aims to clarify the indications, risks, complications and prognosis related to treatment of childhood epilepsy described in the literature at moment, emphasizing the results of VNS regarding to the control of seizures and quality of life of patients.

## Casuistic and Methods

It was performed bibliographical consultation from 1990 to 2016, using as

keywords "epilepsy", "vagal nerve stimulation", "childhood", "pediatric patient" in the databases MEDLINE, LILACS, SciELO, PubMed, utilizing language as selection criteria, choosing preferably recent articles in Portuguese, Spanish or English and only articles based in humans studies. Stressing that, the references were reviewed aiming the selection of relevant papers to be included in this critical review.

## Selection of patients to epilepsy surgery

The selection of the patients directly implies in the success of the VNS, once different factors have to be considered, such as the intractability of the patient's epilepsy, the etiology of the seizures, the type and localization of seizures, the age of the patient, the age at the surgery, the radiological and neurological findings<sup>5,11,13,14</sup>. Such that, although thousands of adult and pediatric patients have already been implanted with VNS, the best candidates for the procedure have not yet been adequately defined, once the inclusion of heterogeneous patient populations within the different studies and highly uncontrolled protocols made it very difficult to analyze the results<sup>14</sup>.

At the moment, based on the literature and authors experience, the patients being indicated for VNS needs to comply with these criteria:

- Patients with medical intractability of seizures<sup>4,10,11,13-17</sup>.
- Patients who did not achieve appropriate seizures control after another

epilepsy surgery, principally myoclonic seizures<sup>11,13</sup>.

- Children affected by complex partial epilepsy (level I of evidence) or generalized secondary multifocal (level II of evidence), especially those with nonspecific findings on magnetic resonance image, like Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome<sup>10-17</sup> - for example, the male patient of 13 year-old affected by refractory epilepsy due to Lennox-Gastaut like syndrome caused by Tuberous Sclerosis disease (Figures 1, 2, 3, 4, 5).
- Neurodevelopment retardation is usually present due to the interference of frequent seizures on the developing normal neural tissue. So that, this would therefore be a relative prerequisite for VNS<sup>13,15,16</sup>.

Regarding to the indications of VNS in childhood, moreover this indications it is necessary to evaluate a few considerations:

- That is necessary to be considered the noxious effects of frequent uncontrolled seizures, the plasticity of the brain and the high doses of antiepileptic medications on the developing brain<sup>18-21</sup>.
- That is necessary to be considered the social implications of a debilitating disease and the lost time at schooling due to the disease<sup>15,16,20-22</sup>.
- That is necessary to be considered the morbidity of a major surgery at a young age and the possibility of increased neurological deficits in some cases needs to be well appreciated and weighed against the

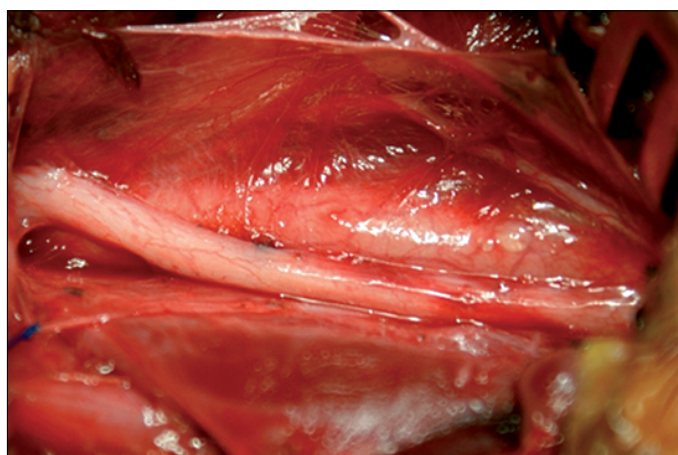


Figure 1. Dissection of vagal nerve in the anterior triangle of neck

substantial gains offered by surgery towards seizure relief and long-term functional outcome<sup>13,15,16</sup>.

**Epileptogenic evaluation for surgery**

Regarding to the preoperative evaluation of epilepsy, it should be included in the evaluation of epileptogenic activity for surgery. In order that, the interictal electroencephalogram, interictal spect, magnetic resonance imaging and age-appropriate neuropsychological/developmental assessment may be include. Stressing that, the intracranial EEG may be imperative in localization of the correct focus of seizure, indicating a complementary surgery after a VNS<sup>10,12,14,23</sup>. Furthermore, Functional MRI, video-EEG and EEG may be useful and should be included actually in the protocols of seizure foci investigation<sup>10,23,24</sup>.

**Combined approaches**

Although the VNS has been described as a efficient and palliative procedure in treatment of epilepsy since 1990 (Figure 3), it reduces the dose of anticonvulsant medication, increases the asymptomatic interval between seizures, reduces the intensify and duration of crisis, as well as the post-ictal becomes shorter<sup>4,10,13,14,25,26</sup>.

The association of VNS and another surgical procedures should be considered aiming the better or total control of seizures. This combination of procedures depending on the kind of preoperative epileptogenic evaluation, such that the VNS may associated with callosotomy, anterior and posterior commissurotomy, selective amygdalohippocampectomy, anterior temporal lobectomy, hemispherotomy and others<sup>6,10,14</sup>.

**Risks and complications**

Although lasting complications rates VNS are very variable on this type of epilepsy surgery, the presence transient tingling sensation in the throat, transient irritant cough, transient lower facial weakness, transient hoarseness, transient vocal cord paresis, dyspnoea, obstructive sleep apnea, infections in surgical size of generator implantation

(Figure 4), peritracheal hematoma, pain, swallowing difficulties, depression, headache, bradycardia and rarely complete heart block, ischemic strokes, persistence of seizures, deaths and ventricular asystole are risks to be considered during and after the surgical act in pediatric and adults patients<sup>5,6,10,15,16,17,22,23,25-35</sup>.

Regarding to the reason for VNS failure, it should be highlighted that it is not always apparent for an individual case. So, among the reasons persistence of the seizures in outpatients follow-up of VNS surgery include: 1) technical error implying in the failure to adequately dissection the vagal nerve causing lesions in the nerve (Figure 1) or inadequately installation of VNS (Figure 2, 3, 4); 2) the progression of disease implying in the development of a new seizure focus; 3) the misdiagnosis of seizures type, once the VNS has been described as ineffective in atonic seizures<sup>6,14,25,26,34,35</sup>. Such that, regarding to precautions of VNS complications, the use of bipolar rather than monopolar electrocautery imply in the reduction in the risk of damage to the device (Figure 1), as well as the magnetic resonance imaging of body is also not recommended for patients who have implantable VNS devices, as heat can cause thermal injury to the vagus nerve, surrounding structures, and the device itself<sup>6,22,36</sup>. Stressing that, it is advisable that after any surgical procedure or MRI, the physician should have a low threshold to interrogate and reprogram the device for maximal utility if the device is turned off to accommodate the procedure (Figure 5)<sup>6,22,36</sup>.

The most frequent surgical complica-

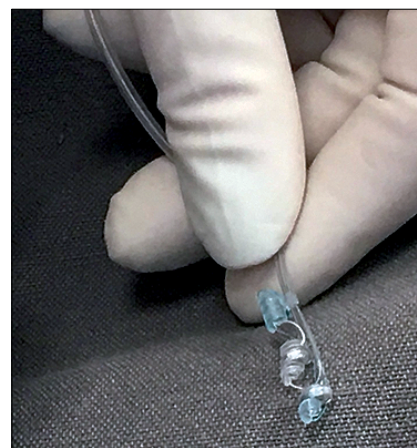


Figure 2. VN electrode before implantation.

tion of VNS is the presence of bradycardia, such that currently the bradycardia limit causing interruption of vagal stimulation was set at 55 bpm<sup>37,38</sup>. However, in spite of this complication was mainly described in the literature when the system was implanted on the right cervical vagus<sup>37,38</sup>. Ardesch et al.<sup>32</sup>, reported the presence of bradycardia resulting from left vagus stimulation retrograde stimulation of the sinoatrial node in 3 of 111 patients who received VNS device placement. Furthermore, delayed arrhythmias inclusive of second degree heart blocks and asystole have been reported in pediatric and adult patients, but these resolved on device removal<sup>37,38,39,40</sup>.

Morris et al.<sup>15</sup>, in 1999, described the results of VNS in follow-up of 3 years in pediatric patients. Such that, it showed the presence of paraesthesias, cough, and hoarseness became less common

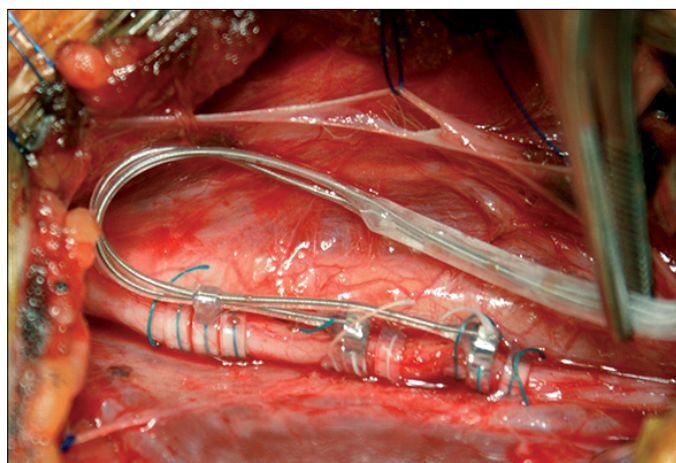


Figure 3. Electrode implanted in vagal nerve. Note that the 2 poles above.





**Figure 4.** Cervical and thoracic incision, and final pocket to implant the generator.



**Figure 5.** Program tool to modulate the parameters.

with time, as well as it demonstrated that dyspnoea was the most common adverse event reported at 3 years (3.2%). Moreover, it was described 3 serious events of respiratory difficulties, and 9 deaths. However, no changes in Holter monitor or lung function tests or blood chemistries that could be attributed to VNS were noted by authors.

Annegers and colleagues<sup>41</sup>, in 2000, reviewed all deaths in 1819 patients with VNS, whose follow-up during 3 years from implantation and 25 deaths were reported. It showed that the rates of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) were 4.1 per 1,000 in patients treated with VNS and 4.5 per 1000 for a control population with refractory epilepsy. Moreover, after stratification for duration of VNS use, the prevalence of SUDEP was 5.5 per 1,000 for the first

2 years and then dropped to 1.7 per 1,000 for the subsequent years. In order that, this essay concluded that the excessive death rates have not been seen in patients with epilepsy treated with VNS, as well as there was a tendency for SUDEP rates to be lower than in similar groups of patients not treated with VNS.

Another paper, in a 5 year follow-up of 64 patients, Ben-Menachem and co-workers<sup>42</sup>, in 1999, reported mainly mild side-effects almost all related to stimulation. It showed that 1.56% (n = 1) of patients complained about device placement and had it moved twice without satisfaction, as well as 1.56% (n = 1), 18.7% (n = 11), 4.7% (n = 3) and 9.3% (n = 4) of patients referred paraesthesia (from whom the device and the electrodes were removed because

the side-effect was severe), hoarseness, throat pain and deaths because of SUDEP (n = 1) and status epilepticus (n = 3), which 33% (n = 2) was caused by infection, respectively.

In 2002, Ben-Menachem et al.<sup>30</sup>, described the review results of VNS, and it demonstrated that the postoperative infections rates ranging from 3 to 6% of patients<sup>44,45,46</sup>, however the most were treated with oral antibiotics and rarely were the generator or electrodes removed or culminate in death of patient. Regarding the differences of pediatric and adults patients, there has been more reports of swallowing difficulties in children with VNS when compared to VNS implanted in adults<sup>30,46,47</sup>. Such that, while Lundgren et al.<sup>46</sup>, demonstrated an increase in aspiration when the device was on, Schallert et al.<sup>47</sup>, tested swallowing in 8 children with VNS in both the on and off phases and did not observe tracheal aspiration.

#### **Dissussion and results in epilepsy surgery**

Henry et al.<sup>12</sup>, in 1998, described the results of the use of VNS and changes in cerebral blood flow in a case series (n = 10) of adults patients affected by idiopathic complex partial seizures. The patients was divided in underwent to low- and high-stimulation groups during VNS. Such that, it showed in both of groups increase in cerebral blood flow in the rostral, dorsal-central medulla, right postcentral gyrus, hypothalamus, thalami, insular cortex and cerebellar hemispheres inferiorly bilaterally. However, this paper showed the presence of bilateral reduction in hippocampus, amygdala and posterior cingulate gyri. Stressing that, the high-stimulation group had greater volumes of activation and deactivation sites.

Eggleston et al.<sup>28</sup>, in 2014, described the review results of 34 articles that reported the prevalence of ictal tachycardia in patients with epilepsy. Such that, the authors concluded that the occurrence of significant increases in heart rate associated with ictal events in a large proportion of patients with epilepsy (82%) using concurrent electroencephalogram and electrocardiogram. Moreover, it showed that the average percentage of seizures associated with significant heart rate changes was similar for generalized (64%) and partial



onset seizures (71%), as well as intra-individual variability was noted in several articles, with the majority of studies reporting significant increase in heart rate during seizures originating from the temporal lobe.

In order that, based in the results of Eggleston et al.<sup>28</sup>, Fisher et al.<sup>29</sup>, described in 2016 the results of the Automatic Stimulation Mode (AutoStim), whose VNS therapy system stimulates the left vagus nerve on detecting tachycardia. It is a prospective, unblinded, multisite study in subjects with drug-resistant partial onset seizures and history of ictal tachycardia. This essay was constituted by 20 implanted subjects (ages 21-69) and, it showed that 73.7% (28/38) of complex partial and secondarily generalized seizures exhibited higher than 20% increase in heart rate change. Moreover, 34.8% (31/89) of seizures were treated by Automatic Stimulation on detection and 61.3% (19/31) seizures ended during the stimulation with a median time from stimulation onset to seizure end of 35 seconds. Mean duty cycle at six-months increased from 11% to 16%.

Englot et al.<sup>13</sup>, in 2011, described the meta-analysis results of VNS efficacy in epilepsy treatment in adults and childhood, identifying 3,321 patients that suffering from intractable epilepsy in 74 clinical studies. This paper included 3 blinded, randomized controlled trials (Class I evidence); 2 nonblinded, randomized controlled trials (Class II evidence); 10 prospective studies (Class III evidence); and numerous retrospective studies, whose the minimum of 3 months postoperative follow-up was adopted to inclusion. Such that, it showed that after the VNS the frequency of seizures was reduced by an average of 45%, with a 36% reduction in seizures at 3-12 months after surgery and a 51% reduction after 1 year of therapy. Furthermore, it showed that patients with generalized epilepsy and children benefited significantly from VNS despite their exclusion from initial approval of the device.

Majoie et al.<sup>26</sup>, in 2001, is a prospective, longitudinal and observational cohort analysis (n = 16) that described the results of VNS in patients affected by Lennox-Gastaut syndrome. This essay presented 12 months of follow-up and was constituted by 13 boys and 3 girls, whose mean and median age was, respectively, 11.05 years and 11.15 years

(ranging from 6 to 17 years-old) and the mean duration of epilepsy was 7,9 years old (ranging from 4 to 14.3 years). It demonstrated that the frequency and severity of seizures were significantly reduced after the VNS, such that the patients referred a reduction in seizure frequency of 50% or greater in 25% (n = 4) of patients and the overall seizure reduction was estimated in 26.9%. Moreover, the measures of neuropsychological outcome showed a moderate improvement in mental functioning, behavior, and mood, stressing that the scores for mood and mental age improve independently of seizure control. Majoie et al.<sup>25</sup>, in 2005 in 2 years of follow-up of this patients, and others authors<sup>5,14,22,36,48,49,50</sup>, showed the same results.

Cukiert et al.<sup>14</sup>, in 2013, described the results of callosotomy and VNS in a cohort (n = 44 - 24 of callosotomy and 20 VNS) of patients affected by Lennox-Gastaut syndrome after 2 years of postoperative follow-up. The mean age at surgery was 11.2 ± 3.3 and 8.6 ± 3.2 years for callosotomy and VNS groups, respectively. It showed that the final mean stimuli intensity was 3.0mA in the patients underwent to VNS. Furthermore, this essay demonstrated the presence of seizure-free patients accounted for 10% in callosotomy and none in VNS group, and it showed that ten and sixteen percent of patients of the callosotomy group and VNS group, respectively, were non-responders. However, it was described improvements in attention and quality of life were noted in 85% of both groups patients, as well as both procedures were effective regarding the control of atypical absences and generalized tonic-clonic seizures despite both procedures were not effective in controlling tonic seizures. Stressing that, the authors concluded that the callosotomy was very effective in reducing the frequency of atonic seizures, while VNS was effective in reducing myoclonic seizures. Murphy and colleagues<sup>35</sup>, in 2003, described the results of the outcome of intermittent left VNS in a cohort (n = 100) of pediatric patients, whose average age, duration of epilepsy, total number of antiepileptic therapies and median monthly seizure frequency was 10.4 years, 8.5 years, 8.4 and 120, respectively. It showed that 45% (n = 45) of patients achieved greater than 50% reduction and 18% (n = 18) had had no seizures for the last 6 months, stress-

ing that the response was similar in patients with more than 7 years of refractory epilepsy as compared with patients with a shorter history. Regarding to complications, it was showed the presence of generator infections in 3% (n = 3) of patients, 24% (n = 24) of patients had their generators removed and 2% (n = 2) of these patients died.

Klinkenberg et al.<sup>51</sup>, in 2012, described the results of the implantation of VNS in a cohort (n = 41) affected by intractable epilepsy, whose paper was constituted by 19 weeks of follow-up of 23 males and 18 females; mean age at implantation was 11.2 years; duration of epilepsy until the implantation was 4.2 years - ranged from 3.9 years to 17.7 years. Furthermore, 85.3% (n = 35) of patients had localization-related epilepsy (25 symptomatic; 10 cryptogenic), while 14.6% (n = 6) of patients had generalized epilepsy (4 symptomatic; 2 idiopathic). Regarding to the VNS adjust, half of the participants received high-output VNS (maximally 1.75 mA) and the other half received low-output stimulation (0.25 mA). This essay was the first randomized active controlled trial of VNS in children and showed reduction of seizure frequency in 50% or more occurred in 16% of the high-output stimulation group and in 21% of the low-output stimulation group.

Zamponi et al.<sup>50</sup>, in 2011, described the results of the use of VNS in a cohort (n = 39) of patients with drug resistant epilepsy characterized by multiple seizures and drop attacks, whose paper was constituted by patients (n = 25) were affected by severe epilepsy with multiple independent spike foci (SE-MISF) and patients (14) by Lennox-Gastaut syndrome. It showed that the VNS produced a mean seizure rate reduction of 41% at six months, 50% at twelve months, and 54% at thirty-six months. Such that, after one year of stimulation, 52% (n = 13) of patients with SE-MISF and 21% (n = 3) of patients with Lennox-Gastaut syndrome showed a reduction above 50% in all seizures frequency rate. Furthermore, as for drop attacks, 20% (n = 8) of patients gained a reduction above 50%, while 17% (n = 7) of patients showed a reduction only in intensity and duration. Lastly, the authors concluded that the cognitive level and adaptive behavior were unchanged, while a better quality of life was reported in half out of the patients.

### Considerations about the others use of VNS

Although the benefits of VNS has been described widely in epilepsy surgery, this procedure has been described associated to a satisfactory results in the treatment of severe chronic tinnitus<sup>52</sup>, chronic heart failure<sup>37,38</sup>, chronic pain management<sup>6</sup>, reducing the risk of ischemic stroke<sup>12,26</sup>, major depression<sup>53</sup>, motor recovery of function after traumatic brain injury<sup>54</sup>, cases of treatment-resistant depression<sup>55,56</sup>, headache<sup>57,58</sup> Alzheimer's disease (VNS has been described associated to cognition-enhancing effect)<sup>59</sup>.

### Cost-effectiveness

Majoie et al.<sup>26</sup>, in 2001, is a prospective, longitudinal and observational cohort analysis (n = 16) that described the cost-effectiveness of the use of VNS in patients affected by Lennox-Gastaut syndrome, whose evaluation addressed the direct medical costs, direct nonmedical costs, and indirect costs. Stressing that, the costs was expressed in monetary terms (1 Euro is the equivalent of approximately \$1), the effects were measured in natural values (seizures) and 187 (97.4%) of the cost

diaries were available for analysis. In order that, it showed that the total cost of VNS was 13,024 Euros (including the cost of the device, the surgical procedure, and all necessary preoperative investigations) and the assessed cost-effectiveness ratio was 16.93 Euros per reduction of one seizure. Such that, this ratio can be understood as follows: the costs of reducing seizure frequency by one seizure using VNS is 16.93 Euros and, consequently, the total reduction of costs in the postoperative period of 6 months as compared to the preoperative period is 2,876.06 Euros.

Aburahma et al.<sup>60</sup>, in 2015, is a retrospective review of all children (n = 28) who underwent VNS implantation at King Abdullah University Hospital, and Jordan University Hospital. This study was constituted by 16 males and 12 females, whose mean age at implantation and mean duration of epilepsy prior implantation was 9.4 years (range from 2 to 19 years) and 6.5 years, respectively. It showed that the VNS implantation therapy in Jordan costs an average of 12,000 USD per patient. However, the total costs savings from decreased emergency room visits and intensive care unit admissions was 104,900 USD after the VNS implantation, soon after it had divided by the total number of

patients, there was a savings of 3,885 USD per patient.

### Conclusions

Based on literature and authors experience, VNS is an initial and controversial procedure that it has been demonstrated an effective adjunctive therapy in patients with medically refractory (focal and/or generalized) epilepsy not amenable to resection. Furthermore, because of its non-pharmacologic nature this therapy is devoid of the frequent adverse and interactive effects encountered with antiepileptic drugs polypharmacy in the vulnerable pediatric population.

However, although thousands of adult and pediatric patients have already been implanted with VNS, the inclusion of heterogeneous patient populations within the different studies and highly uncontrolled protocols made it very difficult to analyze the results. Furthermore, there are few clinical studies to verify the impact of this procedure in these patients in the long term.

**Recibido: 13 de abril de 2019**  
**Aceptado: 30 de abril de 2019**

### References

1. Neville BG. Epilepsy in childhood. *BMJ: British Medical Journal* 1997; 1(3): 924.
2. Aicardi J. *Epilepsy in children*. 2nd ed. New York: Raven, 1994.
3. Nordli DR jr. Epileptic encephalopathies in infants and children. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29(5): 420-4.
4. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery*. 2000; 47(6): 1353-8.
5. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bingaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 491-503.
6. Chakravarthy K, Chaudhry H, Williams K, Christo PJ. Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep* 2015; 19: 54.
7. Bailey P, Bremer F. A sensory cortical representation of the vagus nerve: with a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. *Journal of Neurophysiology*, 1938; 1(5): 405-412.
8. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*. 1990; 31(2): 40-3.
9. Howard JL, Ramsay E, Slater J, Casiano R, Morgan RJ. Vagus nerve stimulation for complex partial seizures: surgical technique, safety and efficacy. *Neurosurg* 1993; 78: 26-31.
10. Burattini JA, Lima AM. Neuromodulação extracraniana: estimulação do nervo vago. In: Antunes ACM, Aguiar PHP, Canheu AC, Zicarelli CAM, Ramina R, Isolan GR, Lehmann MF, Mauldaun MVC. *Princípios Técnicos de Neurocirurgia - Atlas e Texto*. São Paulo, Dilivro, 2016, 625-631.
11. Yamamoto T. Vagus Nerve Stimulation Therapy: Indications, Programing, and Outcomes. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 407-415.
12. Henry TR, Bakay RAE, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber SL, Grafton ST, Hoffman KM. Brain Blood Flow Alterations Induced by Therapeutic Vagus Nerve Stimulation in Partial Epilepsy: I. Acute Effects at High and Low Levels of Stimulation. *Epikpsia* 1998; 39(9): 983-990.
13. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response A review. *J Neurosurg* 2011; 115: 1248-1255.
14. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise CB, Argentoni-Balochi M. A Prospective Long-Term Study on the Outcome

- After Vagus Nerve Stimulation at Maximally Tolerated Current Intensity in a Cohort of Children With Refractory Secondary Generalized Epilepsy. *Neuromodulation* 2013; 16: 551-556.
15. Morris GL, Mueller WM, and the Vagus Nerve Stimulation Study Group EO1-EO5. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 1999; 53: 1731-35.
  16. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-Based Guideline Update: Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology Epilepsy Currents, 2013; 13(6): 297-303
  17. Fisher RS, Eggleston KS, Wright CW. Vagus nerve stimulation magnet activation for seizures: a critical review. *Acta Neurol Scand* 2015: 131: 1-8.
  18. Piña-Garza J, Nordli Jr DR, Rating D, Yang H, Schiemann-Delgado J, Duncan B. Adjunctive levetiracetam in infants and young children with refractory partial-onset seizures on behalf of the Levetiracetam. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1141-1149.
  19. Zeller B, Giebe J. Pharmacologic Management of Neonatal Seizures. 2015; 34(4): 239-244.
  20. Schmitt B, Martin F, Critelli H, Molinari L, Jenni OG. Effects of valproic acid on sleep in children with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(8): 1860-1867.
  21. Schmidt D, Stavem K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: A review of controlled studies. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1301-1309.
  22. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at The Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1018-1026.
  23. Chaea JH, Nahasa Z, Lomareva M, Denslowa S, Lorberbauma JP, Bohninga DE, Georgea MMS. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS) *Journal of Psychiatric Research* 2003; 37: 443-455.
  24. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM, Forster CR, Baise C, Argentoni-Baldochi M. Long-term outcome after callosotomy or vagus nerve stimulation in consecutive prospective cohorts of children with Lennox-Gastaut or Lennox-like syndrome and non-specific MRI findings. *Seizure* 2013; 22: 396-400.
  25. Majoiea HJM, Berfeloc MW, Aldenkampa AP, Reniere WO, Kesselsf AGH. Vagus nerve stimulation in patients with catastrophic childhood epilepsy, a 2-year follow-up study. *Seizure* 2005; 14: 10-18.
  26. Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SMAA, Kessels AGH, Renier WO. Vagus Nerve Stimulation in Children With Therapy-resistant Epilepsy Diagnosed as Lennox-Gastaut Syndrome: Clinical Results, Neuropsychological Effects, and Cost-effectiveness. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18(5): 419 -428.
  27. Bodhit CA, Derequito R, Ansari S, Abukhalil F, Thenkabil S, Ganji S, Saravanapavan P, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke: old wine in a new bottle *Stroke*. 2014; 5(107): 1-8.
  28. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure* 2014; 23: 496-505.
  29. Fisher RS, Afra P, Macken M, Minecan DN, Bagic A, Benbadis SR, et al. Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance. *Neuromodulation* 2016; 19: 188-195.
  30. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol*. 2002; 1: 477-82.
  31. Ali II, Pirzada NA, Kanjwal Y, et al. Complete heart block with ventricular asystole during left vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004; 5: 768-71.
  32. Ardesch JJ, Buschman HP, van der Burgh PH, Wagener-Schimmel LJ, van der Aa HE, Hageman G. Cardiac responses of vagus nerve stimulation: intraoperative bradycardia and subsequent chronic stimulation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007; 109: 849-52.
  33. Schuurman PR, Beukers RJ. Ventricular asystole during vagal nerve stimulation. *Epilepsia*. 2009; 50: 967-8.
  34. Murphy DN, Boggio P, Fregni F. Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for the treatment of major depression: insights from past and recent clinical studies. *Current opinion in psychiatry*, 2009; 22(3): 306-311.
  35. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal Nerve Stimulation in Refractory Epilepsy The First 100 Patients Receiving Vagal Nerve Stimulation at a Pediatric Epilepsy Center. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 560-564.
  36. Gorgan MR, Giovani A, Brehar FM. Vagus nerve stimulation for the treatment of refractory epilepsy. *Romanian Neurosurgery* 2015; 29(2): 151-160.
  37. De-Ferrari GM. Vagal Stimulation in Heart Failure *J. of Cardiovasc. Trans. Res*. 2014; 1: 1-7.
  38. De-Ferrari GM, Crijns HJGM, Borggreffe M, Milasinovic G, Smid J, Zabel M, et al. Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure *European Heart Journal* 2011; 32: 847-855.
  39. Lechat P, Hulot JSES, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-1433.
  40. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010; 376: 875-885.
  41. Annegers JF, Coan SP, Hauser WA, Leestma J. Vvagal nerve stimulation by the NCP system, all-cause mortality, and sudden, unexpected, unexplained death. *Epilepsia* 2000; 41: 549-53.
  42. Ben-Menachem E, Hellström K, Waldton C, Augustinsson LE. Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years. *Neurology* 1999; 52: 1265-67.
  43. DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Salinisky M, et al. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1195-1200.
  44. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51: 48-55.
  45. Ramsay RE, Uthman BM, Augustinsson LE, Upton AR, Naritoku D, Willis J, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures. 2. Safety, side-effects, and tolerability. *Epilepsia* 1994; 35: 627-36.
  46. Lundgren J, Ekberg O, Olsson R. Aspiration: a potential complication to vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 998-1000.
  47. Schallert G, Foster J, Lindquist N, Murphy J. Chronic stimulation of the left vagal nerve in children: effect on swallowing. *Epilepsia* 1998; 39: 113-4.
  48. Hosain S, Nikalov B, Hardin C, Li M, Fraser R, Labar DJ. Vagus nerve stimulation treatment for Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 509-12.
  49. Frost M, Gates J, Helmers SL, Wheless JW, Levisohn P, Tardo C, Conry JA. Vagus Nerve Stimulation in Children with Refractory Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 2001; 42(9): 1148-1152.
  50. Zamponi N, Passamonti C, Cesaroni E, Trignani R, Rychlicki F. Effectiveness of vagal nerve stimulation (VNS) in patients with drop-attacks and different epileptic syndromes *Seizure* 2011; 20: 468-474.
  51. Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS, Cornips EM, Rijkers K, Leenen L, et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy:

- a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 855-61.
52. De-Ridder D, Vanneste S, Engineer ND, Kilgard MP. Safety and Efficacy of Vagus Nerve Stimulation Paired With Tones for the Treatment of Tinnitus: A Case Series. *Neuromodulation* 2014; 17: 170-179.
  53. Eljamel S. Vagus Nerve Stimulation for Major Depressive Episodes. *Prog Neurol Surg. Basel, Karger*, 2016; 29: 53-63.
  54. Pruitt DT, Schmid AN, Kim LJ, Abe CM, Trieu JL, Choua C, Hays SA, Kilgard MP, Rennaker RL. Vagus Nerve Stimulation Delivered with Motor Training Enhances Recovery of Function after Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma* 2014; 32: 1-9.
  55. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus Nerve Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Efficacy, Side Effects, and Predictors of Outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(5): 13-28.
  56. Zhou L, Lin J, Kui G, Zhang J, Yu Y. Neuroprotective effects of vagus nerve stimulation on traumatic brain injury. *Neural Regen Res.* 2014; 9(17): 1585-91.
  57. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve Stimulation and Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2015.
  58. Morris J, Straube A, Diener HS, Ahmed F, Silver N, Walker S, et al. Cost-effectiveness analysis of non-invasive vagus nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache. *The Journal of Headache and Pain* 2016; 17(43): 1129-2369.
  59. Sjögren MJ, Hellström PT, Jonsson MA, Runnerstam M, Silander HC, Ben-Menachem E. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(11): 972-80.
  60. Aburahma SK, Alzoubi FQ, Hammouri HM, Masri A. Vagus nerve stimulation therapy in a developing country: A long term follow up study and cost utility analysis. *Seizure* 2015; 25: 167-172.

**Corresponding author:**

Paulo Henrique Pires de Aguiar  
Rua David Ben Gurion 1077, apto 12, Morumbi São Paulo, Cep 05634-001  
phpaneurocir@gmail.com

# La despolarización cortical propagada en trauma cerebral

Amelia Regina Meza-Acevedo<sup>1</sup>, Guillermo Andrés Cardona-Cruz<sup>2</sup>, Karen Muñoz-Báez<sup>1</sup>, Romario Mendoza-Flórez<sup>1</sup>, Yancarlos Ramos-Villegas<sup>2</sup>, Loraine Quintana-Pájaro<sup>2</sup>, Hugo Corrales-Santander<sup>3</sup>, Luis Rafael Moscote-Salazar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

<sup>2</sup> Médico, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

<sup>3</sup> Médico, Profesor Facultad de Medicina, Universidad del Norte. Coordinador Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

<sup>4</sup> Médico, Especialista en Neurocirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Bolívar. Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Línea Cartagena Neurotrauma Research Group, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 236-240, 2019*

## Resumen

La Despolarización Cortical Propagada o Fenómenos de Despolarización Cortical Propagada (DCP) es una onda de despolarización en las células neuronales y gliales que se propaga en la materia gris de la corteza cerebral descrita inicialmente por Leão en 1994. Ante la presencia de injuria cerebral, las bombas iónicas fallan y la corriente de eflujo se torna insuficiente produciendo despolarización sostenida, inactividad eléctrica, hiperosmolaridad citosólica acompañado de cambios dendríticos y edema citotóxico. La DCP se ha evidenciado mediante la adición de potasio, glutamato y acetilcolina o activación de los astrocitos, además, también se presenta en hipoxia, migraña, hipoglucemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, estados convulsivos y trauma cerebral, lo que conlleva a una expansión del daño focal. El enfoque terapéutico aún no se encuentra totalmente establecido, sin embargo, se utilizan los inhibidores de los receptores de NMDA, ya que puede contrarrestar el comienzo y propagación de la DCP.

**Palabras clave:** Despolarización cortical propagada, trauma craneoencefálico, trauma, lesión cerebral traumática.

## Abstract

CSD is a wave of depolarization in neuronal and glial cells that propagates in the gray matter of the cerebral cortex initially described by Leão in 1994. In the presence of cerebral injury, ion pumps fail and the efflux current becomes insufficient producing sustained depolarization, electrical inactivity, cytosolic hyperosmolarity accompanied by dendritic changes and cytotoxic edema. CSD has been evidenced by the addition of potassium, glutamate and acetylcholine or activation of astrocytes, in addition, it also occurs in hypoxia, migraine, hypoglycaemia, infarction, subarachnoid hemorrhage, convulsive states and brain trauma, which leads to an expansion of the focal damage. The therapeutic approach is not yet fully established, however, inhibitors of NMDA receptors are used, since it can counteract the onset and spread of CSD.

**Key words:** Cortical spreading depression, craniocerebral trauma, trauma, brain injuries, traumatic.

## Introducción

Aristides Leão, un fisiólogo brasileño, en 1994 obtuvo un hallazgo electrofisiológico de manera incidental

mientras estudiaba la actividad de las convulsiones en la corteza cerebral de un conejo<sup>1,2</sup>. Este intentó inducir la crisis epiléptica estimulando la corteza frontal del conejo y descubrió que ese

estímulo eléctrico era capaz de despolarizar la actividad sináptica, producir una onda de supresión de la actividad eléctrica cerebral que se propaga en la sustancia gris de la corteza y una re-



distribución de los iones intracelular y extracelular<sup>2-4</sup>. Posteriormente, investigó sobre los cambios vasculares que acompañan la onda, caracterizados por una dilatación arterial y aumento de la oxigenación y la perfusión<sup>2</sup>. Lo que Leão había descubierto era el fenómeno de despolarización cortical propagada (DSP o CSD por sus siglas en inglés, *cortical spreading depolarization*), que fue publicado en el *Journal of Neurophysiology* el mismo año<sup>5</sup>.

La DCP o fenómenos de despolarización cortical propagada se definen como una onda de despolarización de las células neuronales y gliales propagada en la materia gris de la corteza cerebral<sup>1,4,6-11</sup>. Esta se encuentra asociada a vasoconstricción y vasodilatación vascular, pérdida de homeostasis bioquímica e iónica cerebral, cambios en la estructura sináptica y posterior depresión de la actividad eléctrica<sup>4,10,12</sup>. La onda de despolarización se caracteriza por producir un cambio de potencial negativo con amplitud entre -10 a 30 mV y tener una velocidad de propagación entre 1 a 5 mm/min<sup>4,6,7,9,10,13</sup>.

Durante muchos años se tenía la creencia que DCP era un fenómeno que solo podría ser inducido bajo condiciones de laboratorio, lo cual se había demostrado en varios estudios con modelos animales<sup>4,12</sup>. Hoy en día se sabe que está relacionada con padecimientos neurológicos en humanos<sup>4</sup>, pues constituye el mecanismo del aura y la migraña<sup>12,14</sup> y, adicionalmente, resulta fundamental en lesiones cerebrales<sup>10,14,15</sup>, como la hemorragia subaracnoidea<sup>4,14</sup>, accidente cerebrovascular, epilepsia, ictus<sup>12</sup>, trauma cerebral<sup>3,6,12,14</sup>, entre otros; en los que DCP registradas en el electrocorticograma se asocian a daño cerebral y, por lo tanto, a un peor pronóstico<sup>4</sup>.

En este artículo se hará énfasis en los fenómenos de DCP asociados a la lesión cerebral traumática, el cual representa un problema de salud importante en todo el mundo<sup>16</sup> siendo la principal causa de muerte (35-40%) y daño cerebral en personas menores de 45 años<sup>6,16</sup>. Aquellos que sobreviven quedan con discapacidades comunicativas, de comportamiento y cognitivas, y se asocia a complicaciones como edema cerebral, hipertensión intracraneal o estados convulsivos<sup>5,16</sup>. En los casos de trauma cerebral, la DCP se observa en 50-60% de los pacientes, la relación es inversamente proporcional a la pre-

sión arterial media y perfusión cerebral, es decir, si disminuyen estos últimos, incrementan los fenómenos de DCP<sup>4</sup>.

### Fisiopatología de la DCP

En condiciones normales, el cerebro es responsable del aproximadamente 20% del metabolismo basal de toda el organismo y cerca la mitad de tal porcentaje es atribuible a las bombas de sodio, encargadas de mantener un gradiente iónico adecuado<sup>17</sup>. La membrana neuronal se constituye de tal forma que permite el flujo pasivo de cationes hacia el citosol, de los cuales el sodio y el calcio son los más importantes<sup>10</sup>. El constante influjo de cationes es compensado por un sistema de eflujo hacia el espacio extracelular a través de las bombas de sodio y calcio, lo que se conoce como equilibrio doble de Gibbs-Donnan<sup>18</sup>.

En escenarios patológicos, las bombas iónicas fallan y la corriente de eflujo se torna insuficiente para contrarrestar el constante influjo de cationes y el equilibrio de Gibbs-Donnan se convierte en "simple", causando: despolarización sostenida, inactividad eléctrica, hiperosmolaridad citosólica acompañado de cambios dendríticos y edema citotóxico<sup>17,18</sup>. Los cambios anteriores se propagan como una onda a una velocidad de 2 a 5-6 milímetros por minuto y esto se facilita por el tipo de uniones inter-neuronales (uniones en hendidura)<sup>13,19</sup>. La propagación de la onda sigue un patrón centrífugo respecto al sitio de despolarización inicial a un ritmo constante, si no existen cicatrices corticales de antaño o sustancia blanca interpuesta que pueda interrumpir el recorrido de la onda<sup>20</sup>.

Si bien el término "depresión cortical propagada" no responde a los sucesos electrofisiológicos subyacentes, este se respalda por la presencia de despolarizaciones que impiden la generación de potenciales de acción y de actividad sináptica<sup>2</sup>.

### Respuesta vascular

Los cambios en el potencial de membrana son procesos que demandan energía, pero es el de repolarización el que requiere más demanda, por lo tanto, debe haber una respuesta vascular focal acorde las demandas

metabólicas<sup>18</sup>. Una vez finalizada la despolarización, se liberan moléculas (glutamato, óxido nítrico y derivados del ácido araquidónico) que causan vasodilatación local, de esta forma se facilita la oxigenación y disponibilidad de sustratos energéticos requeridos por la maquinaria encargada de restaurar el gradiente eléctrico de la membrana<sup>12</sup>. En estados mórbidos como el trauma craneoencefálico, el equilibrio iónico se afecta, expresándose como una disminución del pH y aumento en las concentraciones de potasio extracelular (60-70 mM), induciendo vasoconstricción en lugar de vasodilatación<sup>10,12</sup>. La isquemia resultante perpetúa el desorden iónico y el gradiente transmembrana, haciendo al tejido más vulnerable a fenómenos de DCP<sup>21,22</sup>.

### Efecto en el metabolismo cerebral de la DCP

Es un hecho que el consumo de ATP está aumentado durante y después de la DCP debido a la mayor demanda energética de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa y esto se traduce en niveles disminuidos de ATP y aumentados de ADP y AMP<sup>2</sup>. Además, la tasa de consumo de glucosa se incrementa y por consiguiente los niveles de ácido láctico, acidificando el medio extracelular<sup>17</sup>. A pesar de esto, las concentraciones globales de fosfatos energéticos se mantienen constantes probablemente por la compensación del tejido cerebral sano adyacente<sup>7</sup>.

### Astrocitos en DCP

Se sabe que los astrocitos son células responsables del soporte energético y metabólico de las neuronas y esto se reflejado de igual forma en condiciones patológicas, como la DCP<sup>19</sup>. Las ondas de despolarización se propagan con más dificultad en cortezas que tienen mayor cantidad de células gliales<sup>22</sup>. Esto se explica porque los astrocitos regulan la concentración extracelular de potasio y glutamato mediante bombas de intercambio iónico (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, intercambiador H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) y de este modo mitigan el daño real que tiene la DCP en las neuronas<sup>19,22</sup>. El papel de la microglía sigue siendo desconocido, pero estas células son importantes para la generación de las ondas al aumentar

la concentración de potasio en el espacio extracelular justo antes del inicio de la DCP mediante diversos canales de membrana sensibles a voltaje<sup>15</sup>.

### Etiología DCP

El origen de la DCP se ha demostrado experimentalmente mediante la adición de sustancias biológicas como el potasio, glutamato y acetilcolina o, de manera no invasiva, mediante la activación de los astrocitos<sup>12,23</sup>, sin embargo, también se manifiesta en condiciones patológicas tales como la hipoxia, migraña, hipoglucemia, infarto, hemorragia subaracnoidea, estados convulsivos y trauma cerebral, lo que conlleva a una expansión del daño focal<sup>12,24-27</sup>.

Una posible explicación para este fenómeno consiste en una irritación inicial por medios mecánicos, electrofisiológicos o químicos, lo que desencadena la despolarización de un grupo de neuronas, a su vez, la barrera hematoencefálica sufre una apertura, ocasionando una hiperexcitabilidad aguda con disminución en las concentraciones de magnesio y aumento de la despolarización a través de los receptores NMDA de glutamato, aumento del potasio extracelular, mayor afluencia de cationes debida a una alteración de la actividad de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa con una disminución del flujo de salida de cationes, y / o de isquemia, pudiendo ser esto relevante para la asociación de las migrañas con vasculopatías<sup>12,23</sup>. El influjo de albúmina puede también contribuir a la cascada de acontecimientos<sup>12</sup>.

El desequilibrio iónico consiguiente favorece el ingreso osmótico de agua a la neurona, provocando su inflamación, la distorsión de las dendritas, derivación de la resistencia de la membrana neuronal y pérdida de actividad eléctrica<sup>23,26</sup>. De manera simultánea, el pH extracelular se torna básico y posteriormente ácido (alcanzando un pH de 6,9), lo que corresponde a una producción de CO<sub>2</sub> y ácido láctico en exceso, resultado de un mayor consumo de glucosa y oxígeno por el aumento de la actividad metabólica, al intentar compensar el desequilibrio iónico mediante la activación de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa y bomba de Ca<sup>+</sup><sup>12,26</sup>. Todo esto induce una pérdida global de la hiperpolarización de manera desorganizada y la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, al medio extracelular<sup>12</sup>. Este

neurotransmisor en particular produce exitotoxicidad a través de la activación de N-metil-Daspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) o los receptores de kainato, induciendo una sobrecarga cálcica lo cual lleva a la necrosis neuronal<sup>26,27</sup>.

La activación de los Canales de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>+</sup> y los receptores NMDA del glutamato se encuentran involucrados en el ciclo de retroalimentación positiva de las corrientes internas de despolarización durante la ignición de la CSD, aunque su papel aún no está claro<sup>27</sup>. El tejido dañado circundante tiene el mismo riesgo de despolarización y es susceptible al ambiente sobreexcitado<sup>12</sup>.

La DCP desencadena cambios en la perfusión cerebral aumentando más del 100% del flujo sanguíneo en respuesta a las despolarizaciones, usualmente se sostiene por aproximadamente 2 a 3 minutos (hiperemia diseminada), esto ayuda a las neuronas a recuperarse del desequilibrio de agua e iones proveyendo nutrientes y reclutando glóbulos rojos en la microcirculación<sup>2,23,26</sup>. A partir de entonces, y en relación con las vasculopatías, se reduce el 30% del flujo sanguíneo cerebral por 2 horas, durante la oligohemia posterior, las respuestas vasculares y la activación funcional se encuentran atenuadas<sup>23,26</sup>. En condiciones patológicas como el infarto, hipoxia e isquemia, la hipoperfusión se acentúa dando lugar a un isquemia diseminada que se ocasiona como resultado de una respuesta neurovascular invertida que consiste en una hipoperfusión prolongada originada por una vasoconstricción arteriolar intensa ocasionada por niveles alterados de calcio astrocítico (500 nmol/L), concentración extracelular de K<sup>+</sup> o la actividad de los canales de Ca<sup>2+</sup> de gran conductancia activados por K<sup>+</sup> (BK) en la unidad neurovascular<sup>2,23,26</sup>.

Haciendo referencia directamente al trauma cerebral, la injuria cerebral exhibe macro y micro ambientes que lo hacen propenso a la DCP y esta se asocia con peores pronósticos y complicaciones para los pacientes, entre los cuales se han reportado eventos isquémicos, la incidencia reportada de este fenómeno en pacientes con lesión cerebral traumática ha sido del -70%<sup>12,28,29</sup>. A su vez, las elevaciones transitorias de K<sup>+</sup> y la depresión de Ca<sup>2+</sup> podrían jugar un papel importante en el desarrollo del espasmo vascu-

lar al inducir o facilitar una contracción en la capa muscular en la pared de los principales vasos intracraneales<sup>5</sup>. Se ha demostrado que en pacientes con trauma craneoencefálico (TCE) los fenómenos de DCP inducen cambios de la expresión génica, estimulan la producción y liberación de factores de crecimiento, neurotransmisores y los mediadores de la respuesta inflamatoria como las metaloproteinasas de la matriz (especialmente las gelatinasas), las cuales tienen gran potencial lesivo cuando se sobreexpresan en lesiones del sistema nervioso central pues se encuentran implicadas en la degradación de la membrana basal y disrupción de la barrera hematoencefálica, la invasión del tejido nervioso por el torrente sanguíneo y la activación de citosinas y sus receptores; además, contribuyen al deterioro metabólico diferido del tejido cerebral y edema cerebral en el TCE<sup>3</sup>.

### Diagnóstico

El método que se emplea comúnmente para detectar la DCP en cerebros humanos es mediante la implantación de electrodos subdurales, al finalizar la craneotomía de emergencia, utilizando la electrocorticografía (ECoG) donde se observa una disminución en la actividad eléctrica del cerebro<sup>13,30,31</sup>. La utilización de ECoG se aplica con mayor facilidad en los casos de lesión traumática cerebral<sup>30</sup>. En las investigaciones realizadas por el grupo del Estudio cooperativo sobre despolarizaciones de lesiones cerebrales (COSBID, por sus siglas en inglés), se definió la DCP como la combinación de un cambio potencial lento con la simultánea y temporal eliminación de actividades de mayor velocidad, que se propagan a lo largo de la corteza<sup>9,30-32</sup>. Por otra parte, el grupo COSBID argumentó que la electroencefalografía (EEG) del cuero cabelludo se relaciona con la DCP, concluyendo que el EEG del cuero cabelludo podría ser un método no invasivo útil para detectar las despolarizaciones<sup>9,12,32,33</sup>.

### Tratamiento

La orientación terapéutica de la DCP aún no se encuentra totalmente establecida, sin embargo, existen diversas investigaciones las cuales determinan que esta DCP puede contrarrestarse

con fármacos que actúan en el comienzo y propagación de ésta. Las dianas farmacológicas para el tratamiento de la DCP son diversos y corresponden a los canales de Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> voltaje dependientes, el flujo de iones como el Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup>, uniones de brechas, y múltiples receptores basados en ligandos<sup>1</sup>.

En los últimos años, se ha venido demostrando que los antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) inhiben el comienzo y la propagación de la DCP, convirtiéndose en el método farmacológico, al parecer, más efectivo para suprimir esta condición<sup>1</sup>. Por otra parte, se ha encontrado un posible impacto por parte de diversos sedantes y analgésicos sobre la aparición de la DCP<sup>12</sup>. En modelos animales se ha implementado el uso de fármacos antimigrañosos, teniendo como resultado la eliminación de la DCP, no obstante, los ensayos clínicos realizados muestran resultados opuestos<sup>1,31</sup>. Además de los grupos de fármacos mencionados anteriormente, existen varias condiciones que pueden ser benéficas para estos pacientes. Estos factores son: mantener una glicemia mayor de 135 mg/

dL, evitar el aumento de la temperatura corporal y la terapia hipotérmica<sup>13,30,31</sup>.

Los receptores de NMDA poseen un papel importante en la sinapsis excitatoria, la excitotoxicidad y la plasticidad en el sistema neuronal central. Los antagonistas del receptor NMDA han sido el tipo de moléculas farmacológicas más exitosas para contrarrestar las DCP. La ketamina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA, posee diversas características que la hacen muy importante para los pacientes en cuidados neurointensivos, como lo es su capacidad de estabilizar hemodinámicamente a dichos pacientes, disminuir el volumen del infarto cerebral, mejorar el deterioro neurológico después de la lesión traumática cerebral, suprimir la DCP, entre otras<sup>1</sup>. Actualmente, la ketamina es el fármaco con mayor potencia a la hora de suprimir dichas despolarizaciones en comparaciones con otros medicamentos. Además, este fármaco no induce a un incremento en la presión intracraneal, por el contrario, ocasiona una reducción de la misma, cuando se administra combinado con otros sedantes<sup>12,13</sup>. Sin embargo, es

necesario ensayos clínicos adicionales para explorar los efectos y beneficios de la ketamina en pacientes con lesión traumática cerebral<sup>1</sup>.

## Conclusión

Los DCP son fenómenos que se acompañan de cambios metabólicos, hemodinámicos e iónicos, asociados a daños graves en la corteza cerebral. Por ello representan un asunto de gran importancia clínica y se ha convertido en objetivo tanto diagnóstico como terapéutico. La adopción del monitoreo con electrocorticograma ha representado una fase importante de innovación que permite el seguimiento de los eventos, brinda información del pronóstico y ofrece oportunidades terapéuticas. Los estudios recientes apuntan a la inhibición de DCP farmacológicamente, con el fin de disminuir sus efectos patológicos.

**Recibido: 14 de enero de 2019**

**Aceptado: 26 de febrero de 2019**

## Referencias

1. Sánchez-Porras R, Zheng Z, Sakowitz OW. Pharmacological Modulation of Spreading Depolarizations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015; 120: 153-7.
2. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev [Internet]*. 2015;95(3):953-93. Available from: <http://physrev.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physrev.00027.2014>
3. Sueiras M, Sahuquillo J, García-López B, Sánchez-Guerrero T, Poca MA, Santamarina E, et al. Fenómenos de despolarización cortical propagada en los pacientes con lesiones cerebrales traumáticas e isquémicas: Resultados de un estudio piloto. *Med Intensiva [Internet]*. 2014;38(7):413-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2013.09.008>
4. Sánchez-Porras R, Robles-Cabrera A, Santos E. Despolarización cortical extendida: un nuevo mecanismo fisiopatológico en las enfermedades neurológicas. *Med Clin (Barc)*. 2014; 142(10): 457-62.
5. Lauritzen M, Strong AJ. "Spreading depression of Leão" and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37(5): 1553-70.
6. Rovegno M, Sáez JC. Role of astrocyte connexin hemichannels in cortical spreading depression. *Biochim Biophys Acta - Biomembr [Internet]*. 2018;1860(1):216-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmem.2017.08.014>
7. Fabjan A, Zaletel M, Žvan B. Is there a persistent dysfunction of neurovascular coupling in migraine? *Biomed Res Int*. 2015; 2015.
8. Bogdanov VB, Middleton NA, Theriot JJ, Parker PD, Abdullah OM, Ju YS, et al. Susceptibility of Primary Sensory Cortex to Spreading Depolarizations. *J Neurosci [Internet]*. 2016;36(17):4733-43. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3694-15.2016>
9. Hofmeijer J, Kaam CR Van, Werff B Van De, Vermeer SE. Detecting Cortical Spreading Depolarization with Full Band Scalp Electroencephalography: An Illusion? *Front Neurol*. 2018; 9(January): 1-9.
10. Wainsztein N, Rodríguez Lucci F. Cortical Spreading Depression and Ischemia in Neurocritical Patients. *Neurosurg Clin N Am [Internet]*. 2018;29(2):223-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.11.003>
11. Buckwalter JA, Yaszay B, Ilgenfritz RM, Bastrom TP, Newton PO. Analysis of intraoperative neuromonitoring events during spinal corrective surgery for idiopathic scoliosis. *Spine Deform [Internet]*. 2013;1(6):434-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspd.2013.09.001>
12. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci [Internet]*. 2016;24:22-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.004>
13. Hartings JA. Spreading depolarization monitoring in neurocritical care of acute brain injury. *Curr Opin Crit Care*. 2017; 23(2): 94-102.
14. Tang YT, Méndez JM, Theriot JJ, Sawant PM, López-Valdés HE, Ju YS, et al. Minimum conditions for the induction of cortical spreading depression in brain slices. *J Neurophysiol [Internet]*. 2014;112(10):2572-9. Available from: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00205.2014>

15. Shibata M, Suzuki N. Exploring the role of microglia in cortical spreading depression in neurological disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(4): 1182-91.
16. Toth P, Szarka N, Farkas E, Ezer E, Czeiter E, Amrein K, et al. Traumatic brain injury-induced autoregulatory dysfunction and spreading depression-related neurovascular uncoupling: Pathomechanisms, perspectives, and therapeutic implications. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* [Internet]. 2016;311(5):H1118-31. Available from: <http://ajpheart.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajpheart.00267.2016>
17. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* [Internet]. 2011;17(4):439-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2333>
18. Dreier JP, Isele T, Reiffurth C, Offenhauser N, Kirov SA, Dahlem MA, et al. Is spreading depolarization characterized by an abrupt, massive release of Gibbs free energy from the human brain cortex? *Neuroscientist.* 2013; 19(1): 25-42.
19. Torrente D, Cabezas R, Avila MF, García-Segura LM, Barreto GE, Guedes RCA. Cortical spreading depression in traumatic brain injuries: Is there a role for astrocytes? *Neurosci Lett* [Internet]. 2014;565:2-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2013.12.058>
20. Fujita S, Mizoguchi N, Aoki R, Cui Y, Koshikawa N, Kobayashi M. Cytoarchitecture-Dependent Decrease in Propagation Velocity of Cortical Spreading Depression in the Rat Insular Cortex Revealed by Optical Imaging. *Cereb Cortex.* 2016; 26(4): 1580-9.
21. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Interplay between Cortical Spreading Depolarization and Seizures. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017; 95(1): 1-5.
22. Seidel JJ. Multifaceted roles for astrocytes in spreading depolarization: A target for limiting spreading depolarization in acute brain injury? 2017; 31(4): 872-81.
23. Eikermann-Haerter K. Spreading depolarization may link migraine and stroke. *Headache.* 2014; 54(7): 1146-57.
24. Andrew RD, Hsieh YT, Brisson CD. Spreading depolarization triggered by elevated potassium is weak or absent in the rodent lower brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(5): 1735-47.
25. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. *Neurosci Bull.* 2014; 30(5): 812-22.
26. Sánchez-Porrás R, Zheng Z, Santos E, Schöll M, Unterberg AW, Sakowitz OW. The role of spreading depolarization in subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013; 20(8): 1121-7.
27. Enger R, Tang W, Vindedal GF, Jensen V, Helm PJ, Sprengel R, et al. Dynamics of ionic shifts in cortical spreading depression. *Cereb Cortex.* 2015; 25(11): 4469-76.
28. Hinzman JM, Andaluz N, Shutter LA, Okonkwo DO, Pahl C, Strong AJ, et al. Inverse neurovascular coupling to cortical spreading depolarizations in severe brain trauma. *Brain.* 2014; 137(11): 2960-72.
29. Balança B, Meiller A, Bezin L, Dreier JP, Marinesco S, Lieutaud T. Altered hypermetabolic response to cortical spreading depolarizations after traumatic brain injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37(5): 1670-86.
30. Care N, Jeffcote T, Hinzman JM, Jewell SL, Learney RM, Pahl C, et al. Detection of Spreading Depolarization with Intraparenchymal Electrodes in the Injured Human Brain. *Neurocrit Care.* 2013.
31. Sánchez-Porrás R, Robles-Cabrera A, Santos E. Despolarización cortical extendida: un nuevo mecanismo fisiopatológico en las enfermedades neurológicas. *Med Clin (Barc).* 2014; 142(10): 457-62.
32. Dreier JP, Fabricius M, Ayata C, Sakowitz OW, Shuttleworth CW, Dohmen C, et al. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 1-31.
33. Hartings JA, Wilson JA, Hinzman JM, Pollandt S, Dreier JP, DiNapoli V, et al. Spreading depression in continuous electroencephalography of brain trauma. *Ann Neurol.* 2014; 76(5): 681-94.

**Correspondencia a:**

Dr. Luis Rafael Moscote-Salazar  
mineurocirujano@aol.com

# Manejo microquirúrgico de fístula arteriovenosa dural tentorial entre arteria de Bernasconi-Cassinari y vena de Galeno guiada por angiografía intraoperatoria: reporte de caso y revisión de la literatura

## Microsurgical management of tentorial dural arteriovenous fistula between artery of Bernasconi-Cassinari and vein of Galen guided by intraoperative angiography: case report and review of literature

Andrea Sandoval-Otero MD.<sup>1,4</sup>, David Vergara-García MD.<sup>1,2,3,4</sup>, Jeferson Arango-Rodríguez MD.<sup>1,4</sup>, Alberto Caballero MD.<sup>1,4</sup>, Jorge Torres MD.<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Mayor, Hospital Universitario Barrios Unidos, Méderi. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Programa de posgrado de Neurocirugía, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Centro de Entrenamiento e Investigación en Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 241-245, 2019*

### Resumen

Las fístulas arteriovenosas durales (FAVDs) son conexiones vasculares anómalas entre arterias durales y senos venosos o venas corticales encefálicas. Estos cortocircuitos pueden cursar con isquemia o hemorragia intracraneanas que derivan del aumento en el drenaje de los senos venosos o de la hipertensión venosa cortical, implícitos en su fisiopatología. La técnica 'Gold standard' para su diagnóstico es la angiografía cerebral por sustracción digital, sin embargo, existen diferentes técnicas de imagen que aportan información importante para su caracterización y clasificación. Dentro de estos sistemas de clasificación tenemos el sistema Borden-Shucart y la escala de Cognard, que son los más utilizados. Las estrategias terapéuticas para su manejo incluyen métodos endovasculares y/o quirúrgicos. En términos generales el manejo endovascular ha reemplazado al manejo quirúrgico en los últimos años, dado que se asocia a menor tasa de morbilidad (mortalidad < 9%) y menor tiempo de estancia hospitalaria. Las fístulas arteriovenosas durales tentoriales (FAVDTs) corresponden al 4 a 8% del total de FAVDs y son el subtipo con mayor riesgo de sangrado, que se presenta en 38 a 74% de los pacientes. En el presente artículo se describe el caso de un paciente adulto con una FAVDT entre la arteria de Bernasconi-Cassinari y la vena de Galeno asociada a hemorragia mesencefálica. El paciente fue llevado a manejo microquirúrgico guiado por angiografía intraoperatoria, obteniendo una oclusión completa del defecto fistuloso sin complicaciones y con adecuada evolución postoperatoria.

**Palabras clave:** Tentorial, fístula arteriovenosa dural, endovascular, neurovascular, microcirugía.

### Abstract

Dural arteriovenous fistulas (DAVFs) are anomalous vascular connections between dural arteries and venous sinuses or cerebral cortical veins. These shunts can present with intracranial ischemia or hemorrhage that result from increased venous drainage or cortical venous hypertension, implicit in its pathophysiology. The "gold standard" technique for diagnosis is cerebral digital subtraction angiography, however, there are different imaging techniques that provide important information for its characterization and classification. The Borden-Shucart system and the Cognard scale are the best known classification systems. Therapeutic strategies for its management include endovascular and/or surgical methods. In general terms, in recent years endovascular



management has replaced surgical management since it is associated with a lower rate of morbidity and mortality (mortality < 9%) and shorter hospital stay. Tentorial dural arteriovenous fistulas (TDAVFs) account for 4 to 8% of all DAVFs and they are the subtype with the highest risk of bleeding, which occurs in 38 to 74% of patients. In the present article we describe the case of an adult patient with a TDAVF between the Bernasconi-Cassinari artery and the Galen vein associated with mesencephalic hemorrhage. The patient underwent microsurgical management guided by intraoperative angiography, obtaining complete occlusion of the fistulous defect with no complications and with an adequate postoperative evolution.

**Key words:** Tentorial, dural arteriovenous fistula, endovascular, microsurgery.

**Introducción**

Las fístulas arteriovenosas durales (FAVDs) son conexiones vasculares anómalas entre arterias durales y senos venosos o venas corticales encefálicas. Representan aproximadamente un 10 a 15% de las malformaciones vasculares intracraneales. Tienen un pico de incidencia entre los 50 a 60 años, y no presentan predilección de género<sup>1,2,3,4</sup>. Las fístulas arteriovenosas durales tentoriales (FAVDTs) corresponden a un subtipo de FAVDs que poseen mayor riesgo intrínseco de sangrado, isquemia o déficit neurológico progresivo<sup>1,5</sup>. Las FAVDTs de la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari, aunque raras, son un ejemplo de éstas.

El tratamiento de este tipo de lesiones puede realizarse a través de técnicas endovasculares o microquirúrgicas, siendo las primeras las de mayor auge en la actualidad por menor tasa de morbimortalidad asociada. Sin embargo, las técnicas microquirúrgicas, que ofrecen mejores tasas de oclusión, permanecen siendo una alternativa viable para aquellos casos donde no sea posible la realización de técnicas endovasculares<sup>7,4</sup>. Se describe el caso de un paciente adulto con una FAVDT de la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari a la vena de Galeno, quien fue sometido a manejo microquirúrgico guiado por angiografía intraoperatoria.

**Reporte de caso**

Paciente de 30 años de edad que acudió al servicio de urgencias del Hospital Universitario de La Samaritana por cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en cefalea holocraneana opresiva, de moderada a severa intensidad, asociada a sensación vertiginosa. La sintomatología inició posterior a un trauma craneoencefálico leve, sin otros hallazgos neurológicos asociados. Por

esta razón se indicó la toma de una resonancia magnética cerebral simple que evidenció presencia de restos hemáticos a nivel del tectum y tegmentum mesencefálico izquierdo (Figuras 1 2), con escaso edema vasogénico asociado y sangrado intraventricular en el asta occipital izquierda.

Ante la sospecha de una FAVD se solicitó una panangiografía cerebral con sustracción digital (Figura 3), la cual demostró la presencia de una FAVDT de la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari a la vena de Galeno izquierda, Cognard III, Borden III.

El paciente fue llevado a oclusión microquirúrgica (Figura 4) de la fístula a través de un abordaje subtemporal (Figura 5), lo cual permitió la exposición del borde libre del tentorio. Durante el procedimiento quirúrgico se realizó una panangiografía cerebral con sustracción digital (Figura 6) para corroborar la oclusión adecuada del defecto fistuloso luego de clipar la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari. La inyección de contraste intraarterial postclipaje demostró corrección total del cortocircuito. Durante los dos primeros días del postoperatorio inmediato el paciente permaneció en la Unidad de Cuidados Intensivos para vigilancia neurológica estricta, sin presentar signos de deterioro neurológico. Se realizó una tomografía de cráneo simple de control

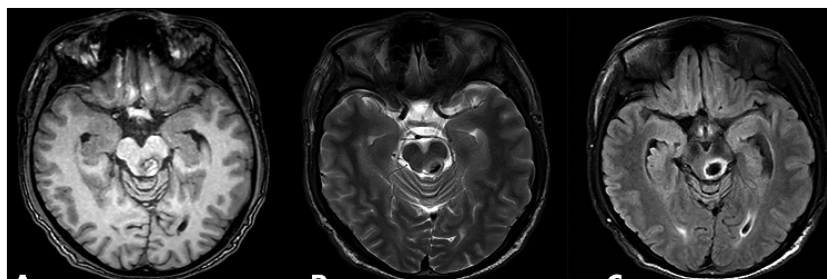


**Figura 1.** Tomografía de cráneo simple de ingreso con evidencia de hematoma intraparenquimatoso mesencefálico izquierdo.

postoperatoria con adecuados cambios postquirúrgicos y sin evidencia de complicaciones. Dada su buena evolución clínica el paciente fue dado de alta al cuarto día postoperatorio.

**Discusión**

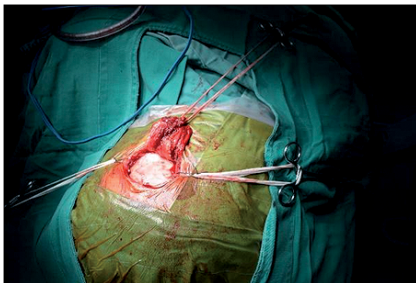
Las FAVDs son conexiones vasculares anómalas entre arterias durales y senos venosos o venas corticales encefálicas, que representan un 10 a 15% de todas las malformaciones vasculares intra-



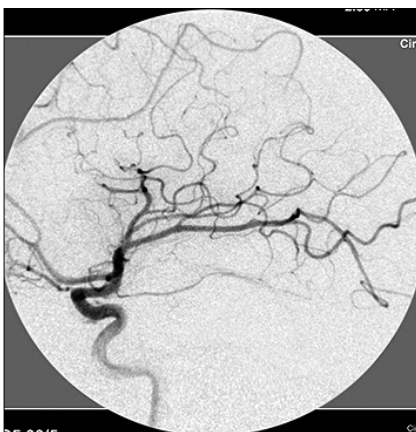
**Figura 2.** Resonancia magnética cerebral en secuencias T1, T2 y FLAIR con evidencia de restos hemáticos a nivel del tectum y tegmentum mesencefálico izquierdo con escaso edema vasogénico asociado.



**Figura 3.** FAVDT de la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari a la vena de Galeno izquierda, Cognard III Borden-Shucart III.

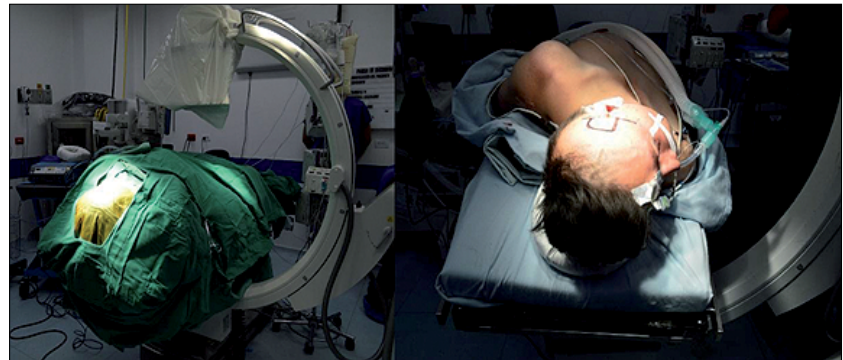


**Figura 5.** Abordaje subtemporal.



**Figura 6.** Panangiografía cerebral con sustracción digital intraoperatoria donde se demuestra oclusión completa de la FAVDT.

craneales (6% de las supratentoriales y 35% de las infratentoriales). Tienen un pico de prevalencia entre los 50 a 60 años, sin que exista evidencia de predilección de género. Su diagnóstico se ha hecho más frecuente en los últi-



**Figura 4.** Posicionamiento del paciente en la mesa de cirugía y organización de la sala de para permitir el uso de angiógrafo digital intraoperatorio.

mos años, posiblemente asociado a un aumento en la disponibilidad de equipos de resonancia magnética cerebral<sup>1,3,4,6</sup>. La fisiopatología de estas lesiones usualmente inicia con la trombosis de un seno venoso dural, lo cual conlleva a congestión e hipertensión venosa que genera dilatación de capilares y aparición de fistulas entre el sistema arterial dural y el sistema venoso<sup>1</sup>. Varios estudios han demostrado que la trombosis de senos venosos produce una respuesta inflamatoria con expresión del factor de crecimiento básico fibroblástico (BFGF) y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que, junto con el aumento de la presión venosa, favorecen la creación de cortocircuitos<sup>4</sup>. La mayoría de FAVDs drenan directamente a senos duros venosos, pero con el aumento progresivo de la presión venosa se generan modificaciones histológicas que terminan produciendo proliferación de la íntima vascular venosa que genera reflujo sanguíneo hacia venas corticales. Con el aumento de la presión venosa cortical aparece la predisposición al sangrado intracraneal o a la isquemia<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas asociadas a las FAVDs se derivan del aumento en el drenaje de los senos venosos o de la hipertensión venosa cortical. Los síntomas asociados con el aumento del volumen de drenaje de los senos venosos dependen de la localización de la lesión (Tabla 1)<sup>1</sup>. Por otro lado, los síntomas asociados con la hipertensión venosa cortical se pueden contemplar como complicaciones hemorrágicas o isquémicas. Las complicaciones hemorrágicas, con una incidencia de 1,5% anual, son consecuencia de la ruptura de venas corticales frágiles debido al aumento en su presión intraluminal.

La isquemia cortical, por su parte, se produce por congestión venosa que impide el adecuado intercambio de oxígeno con el parénquima encefálico y la depuración de productos del metabolismo<sup>1,4,5,6</sup>. La hipertensión venosa cortical también puede asociarse a la presencia de demencia, parkinsonismo, ataxia, entre otros<sup>1,4</sup>.

Las FAVDs que no cursan con reflujo venoso cortical tienen una historia natural benigna y usualmente corresponden a hallazgos incidentales<sup>1</sup>. De estas sólo el 1% desarrolla sangrado intraparenquimatoso. Aquellas que sí cursan con reflujo venoso cortical tienen un mayor riesgo de producir déficit neurológico progresivo o sangrado intraparenquimatoso (35%)<sup>1,5,6</sup>. Las FAVDTs corresponden al 4 a 8% del total de FAVDs, y son el subtipo con mayor riesgo de sangrado. Presentan un comportamiento agresivo en el 79 a 92% de los casos, y producen sangrado en 38 a 74% de los pacientes<sup>3</sup>. Usualmente estas lesiones se relacionan con ramas arteriales del tronco meningohipofisiario (arteria meníngea dorsal, arteria hipofisiaria inferior y arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari), pero también pueden encontrarse otras arterias involucradas (ej. la arteria meníngea media, la arteria meníngea posterior y las arterias occipitales)<sup>2</sup>.

El estudio 'gold standard' para el diagnóstico de esta patología es la arteriografía cerebral con sustracción digital ó panangiografía cerebral. Otros estudios que pueden proveer datos complementarios son la tomografía computarizada de cráneo simple (TAC), la resonancia magnética (RMN) cerebral simple y la angiografía por TAC o resonancia. La tomografía computarizada simple no es el estudio ideal para identificar la presencia

**Tabla 1.**  
Síntomas asociados al aumento del volumen de drenaje de los senos venosos según su localización

Seno	Clínica
Seno cavernoso	- Proptosis - Quemosis - Oftalmoplejía - Disminución de la agudeza visual - Dolor retro-ocular
Seno transverso o sigmoide	- Tinitus
Seno sagital superior	- Hipertensión endocraneana - Papiledema - Crisis epilépticas - Demencia

**Tabla 3.**  
Clasificación Cognard

Tipo	Características
I	Drenaje anterógrado a senos venosos duros
Ila	Drenaje retrógrado a senos venosos duros
Ilb	Drenaje anterógrado a senos venosos duros y venas corticales
Ila+b	Drenaje retrógrado a senos venosos y venas corticales
III	Drenaje a venas corticales sin ectasia
IV	Drenaje a venas corticales con ectasia
V	Drenaje a venas corticales espinales

de estas lesiones, pero sí puede aportar información acerca de complicaciones asociadas. La angiografía por TAC o RMN puede demostrar la presencia de dilatación o congestión vascular. Por último, la RMN pudiera demostrar la presencia de áreas que restringen en la secuencia de difusión, en relación con isquemia, y vacíos de señal en el trayecto de venas<sup>1,3,4</sup>.

Los sistemas de clasificación más utilizados para este tipo de cortocircuito son el sistema Borden-Shucart y la escala de Cognard. El sistema Borden-Shucart (Tabla 2) está basado en el sitio de drenaje venoso, pudiendo ser este un seno venoso o una vena cortical. La escala de Cognard (Tabla 3) está fundamentada en la dirección del drenaje a senos venosos (anterógrado o retrógrado), la presencia o ausencia de drenaje a venas corticales y la arquitectura venosa (venas corticales ectásicas o no ectásicas, o vena espinal perimedular). Estudios han demostrado que las fístulas arteriovenosas duros Cognard tipo IIb a V son aquellas que cursan con un mayor riesgo de sangrado intracraneal,

isquemia y déficit neurológico<sup>1,13</sup>.

El tratamiento de estos pacientes se realiza a través de manejo quirúrgico y/o endovascular, los cuales pueden ejecutarse en monoterapia o combinados. Diversos factores influyen en la elección del tipo de manejo, incluyéndose el patrón de drenaje, la historia natural de la lesión, la severidad de los síntomas, la edad, el estado general del paciente, las características angiográficas intrínsecas de la lesión, su localización y la morbi-mortalidad asociada al procedimiento (Tabla 4)<sup>4,7</sup>.

En términos generales el manejo endovascular ha reemplazado al manejo quirúrgico en los últimos años, dado que se asocia a menor tasa de morbi-mortalidad (mortalidad < 9%) y menor tiempo de estancia hospitalaria<sup>3,6,7</sup>. La embolización transarterial de una FAVD requiere cateterización selectiva del aspecto distal de la arteria nutricia, de modo que el material de embolización sea llevado al aspecto más proximal de la vena involucrada<sup>3,4</sup>. Diferentes materiales embólicos pudieran usarse, tales como pegamento (NBCA), partículas

**Tabla 2.**  
Clasificación Borden-Shucart

Tipo	Características
I	Drenaje a senos venosos duros o venas meníngeas
II	Drenaje a senos venosos y venas corticales
III	Drenaje a venas corticales

**Tabla 4**

Patrón de drenaje
Historia natural de la lesión
Severidad de los síntomas
Edad
Estado general
Características angiográficas
Localización
Morbi-mortalidad del procedimiento

(PVA), Onyx o coils, siendo el Onyx el agente con mayor tasa de oclusión (62,5%) comparado con el PVA y el NBCA<sup>4</sup>. Aun así su efectividad tiende a ser baja, puesto que las arterias involucradas en este tipo de fístulas son de diámetro muy pequeño, lo cual dificulta su completa embolización. Así mismo, este tratamiento no provee disminución en la incidencia de sangrados ni disminución de los efectos secundarios de la hipertensión venosa. Otra de las técnicas endovasculares empleadas es la oclusión transvenosa, que requiere un blanco terapéutico preciso y por ende solo puede considerarse cuando el drenaje de la fístula está separado del drenaje del cerebro normal. Algunos autores no recomiendan esta estrategia terapéutica ya que se relaciona con un riesgo alto de perforación venosa teniendo en cuenta la fragilidad de las paredes de estos vasos<sup>3,4</sup>.

El manejo microquirúrgico es útil cuando el manejo endovascular ha fallado o no es posible. Dentro de las alternativas microquirúrgicas se encuentra el clipaje o la coagulación de las venas leptomeníngeas, la eskeletonización del seno, la oclusión del drenaje venoso, y la coagulación de la fístula y la duramadre adyacente, entre otras<sup>2,3</sup>. Hay reportes de pacientes que alcanzan una tasa de obliteración del 87,5% si se manejan quirúrgicamente<sup>3</sup>. El uso de un angiógrafo



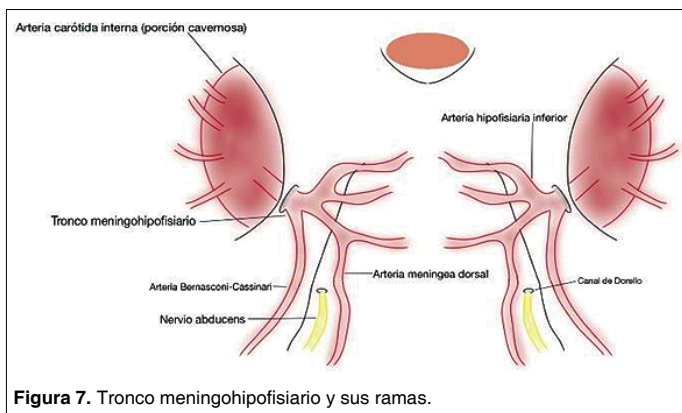


Figura 7. Tronco meningohipofisario y sus ramas.

intraoperatorio es una herramienta útil para el control preciso de la oclusión selectiva de la(s) arteria(s) nutricia(s) de la FAVDT<sup>7</sup>.

El caso reportado en el presente artículo corresponde a un paciente con una FAVDT con origen nutricional en la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari (Figura 7) y drenaje a la vena de Galeno

(vena cerebral magna), quien debutó con sangrado intraparenquimatoso mesencefálico. Dada la configuración anatómica y ubicación de la fístula (que no permitía una cateterización suprselectiva segura de la arteria nutricia) se consideró realizar manejo microquirúrgico con clipaje la arteria tentorial media de Bernasconi-Cassinari. Durante el

procedimiento quirúrgico se hizo uso de panangiografía cerebral con sustracción digital para asegurar cierre total del cortocircuito, obteniendo un excelente resultado postoperatorio.

## Conclusiones

Las FAVDTs corresponden al subtipo de malformaciones arteriovenosas durales con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Las intervenciones endovasculares son consideradas la primera línea de tratamiento teniendo en cuenta su baja tasa de morbimortalidad; sin embargo, en casos donde su realización no sea posible o no haya sido exitosa, se debe considerar manejo quirúrgico. La panangiografía cerebral intraoperatoria es una herramienta útil dado que facilita la oclusión selectiva de la(s) arteria(s) nutricia(s) que origina(n) el cortocircuito.

Recibido: 11 de marzo de 2019

Aceptado: 05 de mayo de 2019

## Referencias

1. Chaichana KL, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J. (2012). Dural Arteriovenous Fistulas: Epidemiology and Clinical Presentation. *Neurosurgery Clinics of North America*, 23(1), 7-13. doi:10.1016/j.nec.2011.09.001
2. Liu S, Lee DC, Tanoura T. (2016). Tentorial dural arteriovenous fistula of the medial tentorial artery. *Radiology Case Reports*, 11(3), 242-244. doi:10.1016/j.radcr.2016.06.006
3. Zhou L, Chen L, Song D, Gu Y, Leng B. (2007). Tentorial dural arteriovenous fistulas. *Surgical Neurology*, 67(5), 472-481. doi:10.1016/j.surneu.2006.08.078
4. Santillan A, Nanaszko M, Burkhardt J, Patsalides A, Gobin YP, Riina HA. (2013). Endovascular management of intracranial dural arteriovenous fistulas: A review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(3), 241-251. doi:10.1016/j.clineuro.2012.11.021
5. Soderman M, Pavic L, Edner G, Holmin S, Andersson T. (2008). Natural History of Dural Arteriovenous Shunts. *Stroke*, 39(6), 1735-1739. doi:10.1161/strokeaha.107.506485
6. Kim MS, Han DH, Kwon O, Oh C, Han M H. (2002). Clinical characteristics of dural arteriovenous fistula. *Journal of Clinical Neuroscience*, 9(2), 147-155. doi:10.1054/jocn.2001.1029
7. Gross BA, Ducruet AF, Jankowitz BT, Gardner PA. (2017). An Intraoperative Look at a Residual/Recurrent Tentorial Dural Arteriovenous Fistula. *World Neurosurgery*, 105. doi:10.1016/j.wneu.2017.07.015
8. Tubbs RS, Nguyen HS, Shoja MM, Benninger B, Loukas M, Cohen-Gadol AA. (2011). The medial tentorial artery of Bernasconi-Cassinari: A comprehensive review of its anatomy and neurosurgical importance. *Acta Neurochirurgica*, 153(12), 2485-2490. doi:10.1007/s00701-011-1195-y
9. Banerjee A, Ezer H, Nanda A. (2011). The Artery of Bernasconi and Cassinari: A Morphometric Study for Superselective Catheterization. *American Journal of Neuroradiology*, 32(9), 1751-1755. doi:10.3174/ajnr.a2552
10. González Ramos J, Ceciliano A, Zuccaro G. (2006). Malformación de la vena de Galeno. *Revista Argentina De Neurocirugía*.
11. Urueña SM, Malfaz FC, Armengod CG, Pérez AB, Higuera AP. (2003). Malformación arteriovenosa de la vena de Galeno. *Anales De Pediatría*, 58(6), 580-583. doi:10.1157/13048087
12. Egemen E, Solaroglu I. (2017). Anatomy of Cerebral Veins and Dural Sinuses. *Primer on Cerebrovascular Diseases*, 32-36. doi:10.1016/b978-0-12-803058-5.00005-9
13. Cognard C, Gobin YP, Pierot L, Bailly AL, Houdart E, Casasco A, Merland JJ. (1995). Cerebral dural arteriovenous fistulas: Clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology*, 194(3), 671-680. doi:10.1148/radiology.194.3.7862961

## Correspondencia a:

Andrea Sandoval-Otero MD.

Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá DC, Colombia.  
andreaot@me.com

David Vergara-García MD.

Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario de La Samaritana.  
Carrera 8 No. 0-29 Sur, Bogotá DC.  
david.vergara@urosario.edu.co

# Giant pediatric meningioma: Case report and review of literature

## Meningioma gigante en paciente pediátrico: reporte de caso y revisión de la literatura

César J. Chong MD.<sup>1</sup>, Xavier Wong-Achi MD.<sup>2</sup>, Jenniffer S. Plaza MD.<sup>2</sup>, Gabriela Egas MD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, National Oncologic Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA. Guayaquil, Ecuador.

<sup>2</sup> Department of General Surgery, National Oncologic Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA. Guayaquil, Ecuador.

<sup>3</sup> Division of Critical Care Medicine, "Dr Teodoro Maldonado Carbo" regional hospital. Guayaquil, Ecuador.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 246-249, 2019*

### Abstract

Meningiomas arise from the meningeal coverings of the central nervous system. Pediatric meningiomas are infrequent tumors accounting for 0.5% to 5% of central nervous system tumors in the pediatric age group, being the most common nonglial primary brain tumor. There is no confirmed evidence for the pathogenesis of pediatric meningiomas. Usually they are located in the supra or infratentorial convexity, intraventricular and skull base. The clinical presentation of pediatric meningiomas is nonspecific, varies according to its location and size. Meningiomas subtypes in childhood are mainly WHO grade I meningothelial (32%). The treatment of choice is a complete tumor resection (Simpson I) to prevent recurrence and improve prognosis. We present a case of a 9-year-old female child with a large frontal meningioma, a prevalence report in our institution as well as a review of the current literature of this pathology.

**Key words:** Pediatric meningioma, review, epidemiology.

### Resumen

Los meningiomas surgen de la cubierta meníngea del sistema nervioso central. Los meningiomas pediátricos son tumores infrecuentes que representan del 0,5% al 5% de los tumores del sistema nervioso central en edad pediátrica, siendo el tumor cerebral primario no glial más común. No hay evidencia confirmada de la patogenia de los meningiomas pediátricos. Por lo general, se localizan en la convexidad supra o infratentorial, intraventriculares y en la base del cráneo. La presentación clínica de los meningiomas pediátricos es poco específica y varía según su ubicación y tamaño. Los subtipos de meningiomas en la infancia son principalmente meningoteliales grado I de la OMS (32%). El tratamiento de elección es la resección completa del tumor (Simpson I) para prevenir la recurrencia y mejorar el pronóstico. Presentamos el caso de una niña de 9 años con un gran meningioma frontal, el informe de prevalencia en nuestra institución y una revisión de la literatura actual de esta patología.

**Palabras clave:** Meningioma pediátrico, revisión, epidemiología.

### Introduction

Meningiomas arise from the meningeal coverings of the central nervous system. Pediatric meningiomas are infre-

quent tumors accounting for 0.5% to 5% of central nervous system (CNS) tumors in the pediatric age group, being the most common nonglial primary brain tumor<sup>1</sup>. The management of these

tumors is challenging as they are usually large at presentation<sup>2</sup>. We report a case of a 9-year-old female child with a large frontal meningioma who presented with non-specific symptoms. We



also present a review on pediatric meningiomas based on current evidence.

## Case report

### History and examination

A 9-year-old female child from a rural area, was referred from an outside facility for a history of a 9-day dull frontal headache that interfered with her daily activities. Her past medical history includes seizures since she was 8 months old, controlled with valproate according to her parents. The patient's antenatal and perinatal period was uneventful, and she had achieved normal developmental milestones. She gave no history of other symptoms. At first, she was examined in a hospital of the area, where a magnetic resonance imaging (MRI) study was performed, observing a neoformative image that occupied a large part of the right frontal lobe. On physical exam the child was conscious, alert, but hypoactive. No focal abnormalities were found on neurological examination. Coronal suture diastasis was palpated.

When MRI was reviewed (Figure 1), it revealed a large lobulated lesion of size 94 x 93 x 88 mm which was hypointense on T1, hyperintense on T2 with peritumoral brain edema, intensely enhancing, that occupied most of the right frontal area and anterior fossa, collapsing the ipsilateral lateral ventricles and displacing the midline. Based on radiology, a differential diagnosis of meningioma was considered. After informed consent, the patient was taken for surgery.

### Surgery and postoperative course

Under neuronavigation assistance, tumor volume and main vessels were established. The patient underwent an extended bifrontal craniotomy for tumor resection. Durotomy was performed, evidencing a highly vascularized tumor of fibrous consistency. The margins of the tumor were dissected, controlling hemostasis, through the parieto-temporal and fronto basal area, to the contralateral frontal region. With the assistance of neuronavigation, vascular structures were identified on the basal aspect and the sylvian valley, which was displaced to the posterior part. The right middle cerebral artery was protected until achieve devascularization of the tumor and advance with the dissection to the point of implantation in

the fronto basal region. After 14 hours of surgery, Simpson grade 1 tumor resection was achieved, dural closure required the use of a dura mater substitute, and a subgaleal drain was placed. Intraoperative blood loss was 1,000 ml. The patient passed the immediate postoperative period in the ICU, was extubated and had no neurological deficits in the subsequent six days of hospitalization. The subgaleal drain was removed on the fourth postoperative day. Postoperative noncontrast computed tomography of the head showed no residual tumor (Figure 2).

### Histopathological examination

Histopathology report revealed a WHO grade 1 meningothelial meningioma, showing positive staining for Vimentin and EMA, S100 negative. The KI67 index was 10%.

### Postoperative follow-up

At her 1-month postoperative visit,

her symptoms had resolved. Follow-up MRI (Figure 3) shows changes in right frontal and parietal bones with leptomeningeal enhancement and fluid collection in the subdural space of possible posoperative origin.

## Discussion

Meningiomas are considered slowly growing benign tumors originating from arachnoidal cap cells of the meninges<sup>3</sup>. Although they are the most common primary intracranial neoplasm in adulthood (20%-30%), they are relatively rare in the pediatric population, constituting 0.5-5% of pediatric central nervous system (CNS) tumors<sup>4,5,6</sup>. They are twice as common in women as in men whereas in children there is a slight male predominance, and have been shown to behave quietly differently in children, with atypical or malignant meningiomas representing around

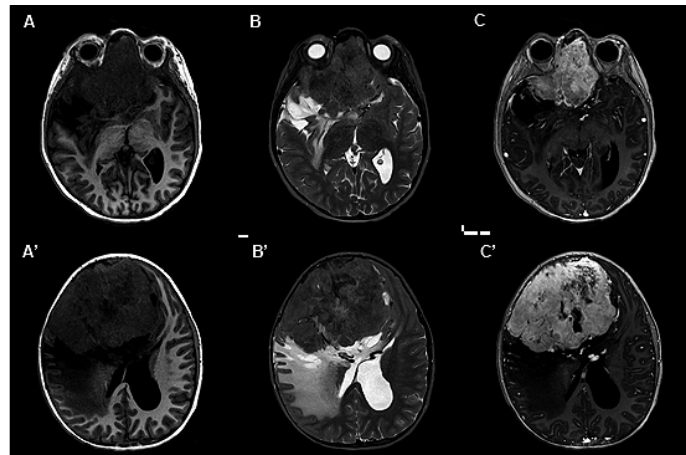


Figure 1. MRI: (A-A') T1W axial; (B-B') T2 axial; (C-C') T1W gadolinium -enhanced axial.

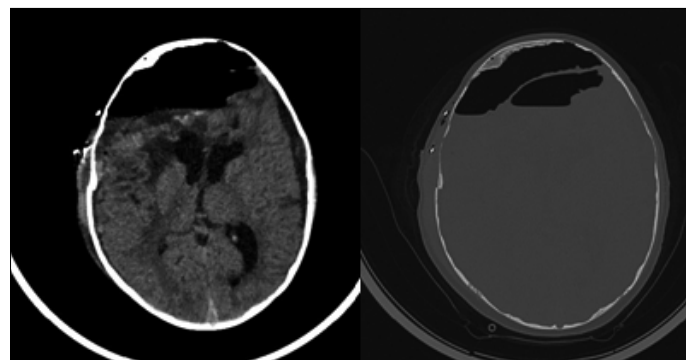


Figure 2. Postoperative noncontrast computed tomography of the head.

20%-25% of cases<sup>7</sup>.

From 2013 to early 2018, our institution reported 64 pathology-confirmed cases of meningiomas, with 8 (12.5%) cases presented in pediatric population. Mean age at diagnosis was 13.5 years. Of them, 50% had tumors located on supratentorial convexity. All patients had tumors classified as WHO grade I: 3 with fibroblastic meningiomas, 1 with transitional, 2 with meningiothelial and 2 with metaplastic. In contrast with Grossbach et al<sup>7</sup> who reported 12 cases with WHO grade II and III being the most common histological subtype. According to the medical literature, there is no confirmed evidence for the pathogenesis of pediatric meningiomas; but there are many factors that may be associated such as neurofibromatosis (type 1 and type 2) and ionizing radiation<sup>4,7,8</sup>. However, the latency to meningioma formation after exposure to cranial radiation is quite long and are often atypical or malignant.

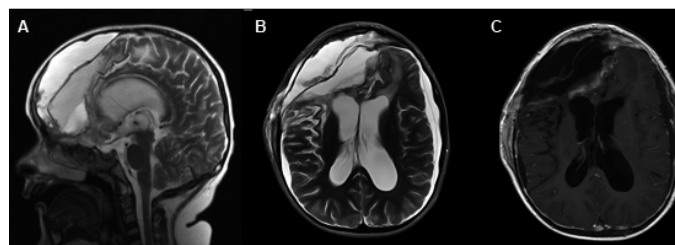
In children, meningiomas may develop anywhere in the cranium. Usually they are located in the supra or infratentorial convexity, intraventricular and skull base. When compared with adult meningiomas, the frequency of intraventricular meningioma is very high (12% in children vs 0.5%-4.5% in adults)<sup>9</sup>. The clinical presentation of pediatric meningiomas is nonspecific, varies according to its location and size. The most common symptom is headache and convulsions (25%-35%). On the other hand, in infants, the only presentation may be an increase in head circumference. On physical examination, there isn't characteristic features that

help differentiate meningioma from other cranial neoplasm<sup>7</sup>. Our patient presented a history of seizures since her first year of life, a condition that was not evaluated by a specialist, which could have been the origin of her pathology. Histologically and by frequency, according to Caroli et al<sup>9</sup>, meningiomas subtypes in childhood are mainly meningiothelial (32%), followed by fibrous (25%), transitional (22%), anaplastic (9%), angiomatous (6%), psammomatous (2%), atypical (1.2%), papillary (0.9%), chordoid (0.6%), microcystic (0.3%), clear cell (0.3%) and lymphoplasmacytic (0.3%).

The diagnosis is made by imaging techniques. On MRI, pediatric meningiomas share similar features with their adult counterpart, but one of the main difference is that they tend to lack the "dural tail" or sign of dural attachment in up to 27%<sup>10</sup>. Also, meningiomas in childhood are frequently larger at presentation, more than 40% of cases are bigger than 5 cm in diameter<sup>8</sup>. This can be explained by the ability of the child's brain to tolerate a slowly growing mass. The treatment of choice is a complete

tumor resection (Simpson I) when a meningioma is in an accessible location to prevent recurrence and improve prognosis<sup>11</sup>. Surgical resections of these tumors are considered challenging because of their larger size, unusual location, less blood volume in children and tight adherence of the tumor to nerves and vital vessels. Because of higher recurrence risk, the dural origin/attachment should be completely removed<sup>4</sup>. Adjuvant RT for incompletely resected benign WHO grade I meningiomas also improves local control, but many patients will not recur or will progress slowly after surgery and can avoid the potential morbidity of immediate radiation therapy<sup>12</sup>. The role of adjuvant RT varies according to the grade of the tumor and the extent of resection. Post-operative meningioma recurrence is related to the microscopic pattern of the tumor and the adequacy of the surgical removal<sup>13,14</sup>.

**Recibido: 24 de enero de 2019**  
**Aceptado: 02 de marzo de 2019**



**Figure 3.** Follow-up postoperative MRI: (A) T2 sagittal; (B) T2 axial; (C) T1W gadolinium -enhanced axial.

## References

1. Munjal S, Vats A, Kumar J, Srivastava A, Mehta VS. Giant pediatric intraventricular meningioma: Case report and review of literature. *J Pediatr Neurosci* 2016;11: 219-222.
2. Dudley R, Torok M, Randall S, Béland B, Handler MH, Mulcahy-Levy JM, et al. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Neurooncol*. 2018;137: 621-629.
3. Rami Almefty. Extrinsic tumors. In: Winn, H Richard (ed.) *Youmans and Winn neurological surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 2281-2306.
4. Fan M, Fang W, Liu K, Wang C, Deng W, Sun P, et al. Paediatric intracranial meningiomas: eight-year experience with 32 cases. *Chinese Neurosurgical Journal* 2017; 3: 21.
5. Gump W. Meningiomas of the Pediatric Skull Base: A Review. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 66-73.
6. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole C, Gottardo N. Pediatric meningioma: current approaches and future direction. *J Neurooncol* 2011; 104: 1.
7. Grossbach A, Mahaney K, Menezes A. Pediatric meningiomas: 65-year experience at a single Institution. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 20: 42-50.
8. Liu YG, Li F, Zhu SG, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningioma in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44: 112-7.

9. Caroli E, Russillo M, Ferrante L. Intracranial meningiomas in children: report of 27 new cases and critical analysis of 440 cases reported in the literature. *J Child Neurol* 2006; 21: 31-44.
10. Al-Habib A, Rutka JT. (2009) Pediatric Meningiomas. In: Lee J.H. (eds) *Meningiomas*. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-84628-784-8\\_58](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-784-8_58)
11. Aizer AA, Bi WL, Kandola MS, Lee EQ, Nayak L, Rinne ML, et al. Extent of resection and overall survival for patients with atypical and malignant meningioma. *Cancer* 2015; 121:4376-81.
12. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122: 4-23.
13. Kim D, Niemierko A, Hwang WL, Stemmer-Rachamimov AO, Curry WT, Barker FG, et al. Histopathological prognostic factors of recurrence following definitive therapy for atypical and malignant meningiomas. *J Neurosurg* 2018; 128: 1123-1132.
14. Li H, Zhao M, Wang S, Cao Y, Zhao J. Prediction of pediatric meningioma recurrence by preoperative MRI assessment. *Neurosurg Rev* 2016; 39: 663.

**Correspondence:**

Xavier Wong Achi

National Oncologic Institute "Dr. Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA, Guayaquil 090514, Ecuador.

xawong@uees.edu.ec

# Congenital venous anomaly associated with capillary telangiectasia, a rare finding: report of two cases

## Anomalía del desarrollo venoso asociado a telangiectasia capilar un hallazgo infrecuente: reporte de 2 casos

Leonardo Andrés Chacón Zambrano MD.<sup>1</sup>, Carlos Alberto Lindado Pacheco MD.<sup>2</sup>, Lady Carolina Delgado Salazar MD.<sup>3</sup>, Andrés Felipe González Arias MD.<sup>1</sup>, Daniel Sebastián Contento Meléndez MD.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Neurosurgeon, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Neurosurgery Resident, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Medical Doctor, Universidad Autónoma de Bucaramanga.

<sup>4</sup> Medical Doctor, Universidad Militar Nueva Granada.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 250-254, 2019*

### Abstract

Cerebrovascular malformations are rare pathologies in general population (1%), which are diagnosed by neurological symptoms produced by alteration on the dynamics of blood flow, or as incidental findings during CT Scan or Magnetic resonance with contrast agent studies. These lesions have been classified in four types: Anomalies on venous development, capillary telangiectasia, arteriovenous malformations and cavernous angioma. Nevertheless, it has not been possible to conclude if there are different entities or a same disease with different stages, since in some cases there is possible to identify more than one kind of lesion in the same patient, which is known as mixed vascular malformation, making a challenging situation for the medical treatment. The objective of this paper is to expose two cases of patients with mixed vascular malformations, it is the association between a venous development anomaly and capillary telangiectasia, in a supratentorial and in posterior fossa location, as an incidental finding during a magnetic resonance with contrast agent. We share these cases given the infrequency of their report in literature, which surely will allow to complement the knowledge about the natural history and etiology of cerebrovascular malformations, understanding better the pathology and giving a better treatment to the patients.

**Key words:** Central nervous system vascular malformations, brain capillary telangiectasia, brain vascular malformation, cerebral venous angioma, incidental.

### Resumen

Las malformaciones cerebrovasculares son lesiones infrecuentes en la población general (1%), siendo diagnosticadas por síntomas neurológicos secundarios a la alteración de la dinámica del flujo sanguíneo o como hallazgos incidentales durante estudios por tomografía o resonancia magnética con medio de contraste. Se han clasificado comúnmente en cuatro tipos: Anomalías del desarrollo venoso, telangiectasias capilares, malformaciones arteriovenosas y angiomas cavernosos. Sin embargo aún no se ha podido llegar a concluir si se trata de entidades diferentes o a una misma entidad con diversas etapas evolutivas, ya que se presentan casos en donde es posible identificar más de una lesión en un mismo paciente, a lo que se conoce como malformaciones vasculares mixtas, presentando de esta manera un reto para el manejo médico cuando así sucede. El objetivo de este artículo es exponer dos casos de pacientes con malformaciones vasculares mixtas, se trata de la asociación infrecuente de una anomalía del desarrollo venoso y una telangiectasia capilar, de ubicación supratentorial y en fosa posterior, hallados de forma incidental durante un estudio de resonancia magnética con medio de contraste. Compartimos estos casos dado lo infrecuente de sus reportes en la literatura, lo que seguramente permitirá a futuro complementar el conocimiento con respecto a la historia natural y etiología de las malformaciones cerebrovasculares, repercutiendo esto en un mejor entendimiento de la patología y por consecuencia del manejo a nuestros pacientes.

**Palabras clave:** Malformaciones vasculares del sistema nervioso central, telangiectasia capilar cerebral, malformación vascular cerebral, angioma venoso cerebral, incidental.

## Introduction

Cerebral vascular malformations represent a heterogeneous group of pathologies that has very different history and clinical implications. They are present in 1% of the population, and many of them won't need any kind of treatment due to its benign course<sup>1</sup>. The modern concept of cerebral vascular malformation started with the observations made by Harvey Cushing and Walter Dandy<sup>2</sup>, parallel to the development of neurological diagnostic techniques that allowed the identification of different kind of malformation such as the angiographically negative, leading to the understanding of the cavernous malformation as a different entity among the spectrum of cerebral vascular malformations<sup>3</sup>. Actual nomenclature for this malformations are based on the histological descriptions performed by Russell and Rubinstein, describing four types: arteriovenous malformations (AVM), cavernous angiomas (CA), capillary telangiectasia (CT) and venous angioma also known as venous development anomalies (VDA)<sup>1,2</sup>, clinically, radiologically and pathologically this lesions are presented as different entities, nevertheless the coexistence of two or more lesions in the same patient have been described in previous publications, bringing the possibility that this malformations are the spectrum of an only disease with a unique pathogenesis<sup>1,4</sup>. The most frequent and known association ins cerebral vascular malformations is between cavernous angiomas and venous angiomas, nevertheless the coexistence between venous angiomas and capillary telangiectasia is less frequent, it has been described only in six times according to the literature<sup>5-10</sup>, which has captured our attention in order to report the two cases received at a hospital in Bogotá, Colombia, that are described in this paper.

## Case report

### Case 1

A 49 years old female patient with medical history of migraine and ductal adenocarcinoma on right breast, which received surgical and pharmacological treatment, and free of the disease, she arrives to neurosurgery department referring headache episodes with no other neurological symptoms. A Magnetic resonance image was taken,

simple and with contrast agent (Figure 1), which put in evidence an isointense signal in thalamus, posterior arm of the internal capsule, and posterior part of putamen, in T1/T2 and hyperintense in FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) projection, with high capitation of contrast agent, elated to a venous development anomaly in the right basal ganglia region, with some capillary highlight zones, suggesting capillary telangiectasia, with no other findings.

### Case 2

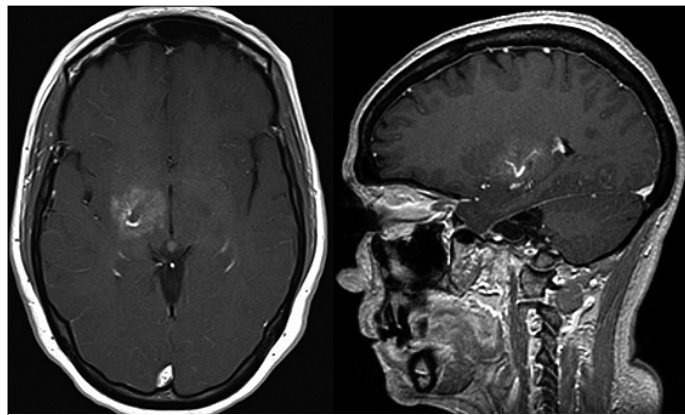
A 31 years old male patient, with medical history of squamous cell carcinoma con right maxillary sinus, who received surgical treatment and in postoperative control claims he is having headache, a magnetic resonance image was taken, simple and with contrast agent (Figure 2), which reveal postoperative changes of right maxillary antrostomy, not showing any mass in skull base or nasal fos-

sa, additionally there was a lesion in the inferior aspect of the protuberance that captured contrast agent, with a central blood vase, measured 8.9\*10.6\*9.9 mm, compatible with capillary telangiectasia associated with a venous development anomaly.

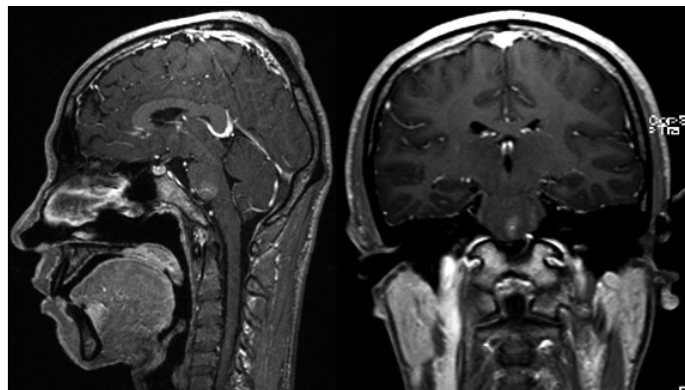
## Discussion

The association of different cerebral vascular malformations in the same patient has been described in the literature, giving attention to the association between cavernous malformations and venous development anomalies, speculating about a causal relation between these lesions<sup>11</sup>.

The physiopathology of cerebral vascular malformations is not clearly understood yet and it is not known if these malformations represent the spectrum of one disease with a unique pathogen-



**Figure 1.** Magnetic Resonance image, in T1 sequence with contrast agent in axial and sagittal view. there is a "brush" pattern with a central vein in the right basal ganglia.



**Figure 2.** Magnetic Resonance image, in T1 sequence with contrast agent in axial and sagittal view. there is a "brush" pattern with a central vein in the anterior and inferior protuberance.



esis, or if their pathogenesis is the result of the different vascular subtypes separately<sup>7</sup>.

It is believed that most of vascular malformations have a congenital origin, in the case of venous malformations is from an alteration in the development during the 12<sup>th</sup> week of embryogenesis and in the case of capillary telangiectasia its due to a failure in capillary involution. In contrast with this, some authors accept that all the cerebral vascular malformation can be acquired or develop during extrauterine life, thanks to a reactive angiogenesis caused by a hemodynamic perturbation o capillary fragility<sup>1,7,9</sup>.

### **Capillary telangiectasia**

Capillary telangiectasia is a vascular malformation made by capillary which walls are thin, dilated, and lack of smooth muscle or elastic fibers, existing within a normal parenchyma, with no areas of gliosis or hemosiderin deposits nearby<sup>8,12,13</sup>.

There is controversy about the pathogenesis of the capillary telangiectasia. Some authors believe that these are congenital lesions, while others claim that the association with other vascular malformations and the age of diagnosis suggest an acquire etiology. Rigamonti and colleagues consider the hypothesis that cavernous angiomas and capillary telangiectasia have similar origins but are in a different site of the spectrum<sup>12</sup>. Even though multiple similarities between cavernous angiomas and capillary telangiectasia are considered, there are also multiple finding that show the difference between them, such as the presence or absence of cerebral parenchyma surrounding the vascular vessels, characteristics of the adjacent hemosiderin, bleeding and mass effect, among others<sup>12,13</sup>.

Capillary telangiectasia is commonly identified as an incidental finding during an autopsy or as a radiological image during a magnetic resonance, are relatively frequent and comprise 4 - 12% of all vascular malformations<sup>14</sup>. Even though the can develop in any part of the brain, the most frequent location is the protuberance and represent the most frequent vascular malformation found as an incidental finding in autopsies in this location (0,1 - 0,2%)<sup>8,12,15</sup>.

Clinical presentation is often silent, and it is more frequent to find the in an incidental way. Symptomatic cases present headache, nausea, ischemia and

occasionally hemorrhage<sup>8,12,14</sup>. Sayama and collaborators found that 28.6% of capillary telangiectasia larger than 1 cm where symptomatic, while the ones lesser than where not<sup>14</sup>.

The diagnosis is made with magnetic resonance image, being necessary the use of contrast agent, Images potentiated in T1 may not reveal any signal change, T2 imagen can also be normal, even though in some cases an increase in signal intensity may be seen due to the paramagnetic effect provoked by deoxyhemoglobin, this characteristic gets more highlighted on sequences that increase magnetic susceptibility. Images taken in T1 after contrast agent is applied, show a characteristic capitation in a pointed or "brush" pattern. CT Scan studies are often normal, and any angiographic study is not indicated because characteristically these lesions are not seen on these techniques; this is why they are angiographically hidden<sup>16</sup>. Given its benign course and the small bleeding risk, conservative management is preferred<sup>8,15,17,18</sup>.

### **Venous development anomaly**

Consist on vascular dilations of multiple vessel that converge on a parenchymal principal dilated vessel, with a radial configuration made up of medullar veins separated by normal cerebral parenchyma<sup>8,12,17</sup>. In a histological view the wall of these veins is thick and hyalinized, and usually lack of elastic tissue and smooth muscle, despite the variation of venous development anomalies drain normal tissue<sup>12</sup>. In the past these lesions where known as venous angiomas but nomenclature change, showing its benign natural history<sup>17</sup>.

In general, it is accepted that venous development anomalies are formed during intrauterine life, but there is not a consensus about the mechanism that leads to its formation<sup>19</sup>. Saito and Kobayshi consider that during intrauterine life an ischemic event occurs during formation of the medullar veins leading to a collateral venous drainage<sup>12</sup>.

Venous development anomalies are the most frequent cerebral vascular malformation found and reported as incidental findings in CT Scan and Magnetic resonance studies<sup>19-22</sup>. Its prevalence is 2,5 - 9% in magnetic resonance images with contrast agent<sup>23</sup>, and constitute approximately 60% of all cerebral vascular malformations<sup>12,19,20-23</sup>. Typically, they are located on the union between

the superficial and deep venous system, more frequent locations include: next to the frontal horn of the lateral ventricle (40%), parietal (36%), cerebellum (22%) and only 2% on the protuberance. In 19% of the patients it has been described a second malformation, mostly cavernous<sup>8,9,23</sup>.

It has been proposed that Venous development anomaly represent an early stage among the spectrum of the development of cavernous malformations and other mixed vascular malformations and it is proposed an increase of venous pressure as a pathogenic mechanism<sup>8,10</sup>.

Most cases of venous development malformations have a benign course with a low morbidity and mortality and are mostly incidental findings. The most frequent symptoms are headache, hemorrhage, venous thrombosis and seizures<sup>12-19</sup>.

Based on image finding and clinical symptoms Pereira and collaborators identified two principal pathogenic mechanisms for venous development anomalies, one is a mechanic mechanism present on 20% of the cases, which generates symptoms when any component of the malformation produce a compressive effect over near neurovascular tissue. Another mechanism is related to the blood flow, in which an imbalance between blood entrance and exit to the anomaly which occurs in 71% of the cases, that can be classified in those related a high blood flow (related to the drainage of the malformation), low blood flow (due to anatomic causes such as stenosis or clots in the vessels of the venous development anomaly) or due to functional causes, like in cases of arterial overload from a distant high flow leak<sup>19,20</sup>.

Annual rate of symptomatic hemorrhage due to a venous development anomaly is approximately 0.22 - 0.68%, nevertheless in 18 - 40% of this kind of malformation are associated with one or more cavernous angiomas, which has a higher risk of bleeding, in these cases the treatment is focused on the cavernous angioma rather than in the venous development anomaly<sup>19</sup>.

The gold standard of diagnosis on these anomalies is cerebral angiography, but the magnetic resonance shows medullar veins, converging to a trans cerebral dilated vein with a characteristic "jellyfish head" pattern in potentiated sequences in T1 image<sup>8,19,21,22</sup>.

In most cases of venous development anomaly treatment is conservative, keeping surgical management for patients with hemorrhage, in which case complementary studies are indicated to discard the coexistence of other cerebral vascular malformations, given the fact that the coexistence with other malformations the focus of the treatment becomes the companion vascular malformation, rather than the venous development anomaly. Performing a surgical obliteration of the venous anomaly may lead to venous thrombosis, venous congestion and hemorrhagic strokes, this is why it is important to preserve the venous anomaly and its collector vessels during the surgical treatment of its adjacent lesion<sup>8,17,19,21,24</sup>.

**Capillary telangiectasia a venous development anomaly**

Using PUBMED database, using MESH terms “Vascular Malformations” AND “Central Nervous System Vascular Malformations”, it was performed a research of the literature reporting the coexistence of capillary telangiectasia and venous development anomaly, us-

ing as research limits papers written in English and report in human cases. There were 9 case report fulfilling the criteria<sup>5,11,25,26</sup>, 6 described cases with capillary telangiectasia and venous anomaly, and 3 reporting coexistence of capillary telangiectasia, venous anomaly, and cavernous angioma. The characteristics of these articles are described in Table 1.

In the reported series there were 6 cases reporting the coexistence of only capillary telangiectasia an venous development anomaly, all of the where female patients, medium age of 34 years (ages from 24 - 45), in one of the cases, the age of the patient was not reported, the lesions were located in posterior fossa in 4 cases (2 on the protuberance, 1 on cerebellum and 1 on protuberance an medulla) and 2 cases had supratentorial locations (1 case in the right frontal corona radiata and 1 on the basal ganglia). Among the clinical manifestation 4 of the cases were symptomatic, 1 case showed up as an incidental finding and other had no information about symptoms. On the other side the series reporting cases of ve-

nous anomaly, capillary telangiectasia and cavernous angioma were 3, with 8 cases in total, 5 of them were female patients and 3 of them male patients, medium age was 37 years (ages from 14 - 81 years), in 7 cases the location was posterior fossa (protuberance and cerebella peduncles), in one case lesion were reported in thalamus and all cases were symptomatic.

Relating our cases to the reported cases on literature, we noticed that the age at diagnosis in both of our cases it's within the range of ages reported in literature. Distribution by sex y equivalent in our series, even though in the literature female sex predominates. Location of the lesions in our patients were in relation with the basal ganglia and in the other case in the protuberance; with the described information it can be said that the most frequent location for concomitant lesions of capillary telangiectasia and venous anomaly, as well as for those two coexisting with cavernous angioma, is the posterior fossa an exceptionally they are located in a supratentorial region, highlighting in this cases the location near the basal

**Table 1.**  
**Reviewed cases of the association of venous development anomaly and Capillary Telangiectasia**

Case report	Age	Gender	Anomaly	Location	Symptoms
Clatterbuck, R. et al. 2001 (26)	52	Female	CA + CT + VDA	Protuberance	Confusion, fotofobia, neck pain, disfagia
Pozzati E. et al. 2007 (11)	14	Male	CA + CT + VDA	Protuberance + Cerebellar peduncle	Headache, walk perturbation
	43	Male	CA + CT + VDA	Protuberance	Headache, diplopia, walk alteration
	81	Female	CA + CT + VDA	Protuberance	Headache, Facial palsy
	29	Female	CA + CT + VDA	Protuberance	Dismetry, facial palsy
	35	Female	CA + CT + VDA	Protuberance	Diplopia
	21	Male	CA + CT + VDA	Protuberance	Headache vertigo, walk perturbation
Abla A. et al. 2008 (25)	23	Female	CA + CT + VDA	Talamous	Headache, memory issues, hemiparesia
McCormick P. et al. 1993 (10)	24	Female	CT + VDA	Left cerebellum	Headache, vertigo, coordination anomaly
Van Roost D. et al. 1997 (9)	45	Female	CT + VDA	Right frontal Corona radiata	headache
Ozcan H. et al. 2011 (6)	32	Female	CT + VDA	Protuberance + medulla	Nistagmus, diplopia, ataxia
Sarac H. et al. 2011 (7)	42	Female	CT + VDA	Protuberance	Facial palsy
De Gennaro et al. 2012 (5)	Not said	Female	CT + VDA	Basal ganglia	ND
Arcalís N. et al. 2013 (8)	27	Female	CT + VDA	Protuberance	Incidental

ganglia. Apart from what was found on literature, the two exposed cases where incidental finding on imaging studies, while in most case reports patients have had symptoms.

### Conclusion

The association of a venous develop-

ment anomaly and a cerebral capillary telangiectasia in the same patient is often an infrequent finding, usually identified in symptomatic patients, or incidentally on magnetic resonance images with contrast agent. The natural course of this mixed vascular malformation is not well known given the low frequency of reports and following, which makes complicate to identify whether its ori-

gin is congenital or acquired. Treatment is often an expecting one with image follow up, and a surgical treatment is only proposed in patients with hemorrhage, in which case it is indicated to preserve de drainage patter towards the venous development anomaly.

**Recibido: 10 de febrero de 2019**

**Aceptado: 15 de marzo de 2019**

### References

- McCormick W. The pathology of vascular "arteriovenous" malformations. *J Neurosurg.* 1966; 24(4): 807-816.
- Gault J, Sarin H, Awadallah N, Shenkar R, Awad I. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery.* 2004; 55(1): 1-16.
- Robinson J, Awad I, Masaryk T, Estes M. Pathological heterogeneity of angiographically occult vascular malformations of the brain. *Neurosurgery.* 1993; 33: 547-555.
- Dillon W. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18(10): 1839-1846.
- De Gennaro A, Manzo G, Serino A, Fenza G, Manto A. Large capillary telangiectasia and developmental venous anomaly of the Basal Ganglia: an unusual finding. *Neuroradiol J.* 2012; 25(6): 744-749.
- Ozcan H, Avcu S, De Bleecker J, Lemmerling M. MRI findings in giant pontine capillary telangiectasis associated with a developmental venous anomaly. *JBR-BTR.* 2011; 94(5): 293-294.
- Sarac H, Telarović S, Markeljević J, Perić B, Pavliša G, Rados M. Symptomatic capillary telangiectasia of the pons and intracerebral developmental venous anomaly - A rare association. *Coll Antropol.* 2011; 35: 333-338.
- Arcalís N, Medrano S, Cuadrado M, García D. [Capillary telangiectasia and developmental venous anomaly: a rare association]. *Radiología.* 2013; 55(4): 353-356.
- Van Roost D, Kristof R, Wolf H, Keller E. Intracerebral capillary telangiectasia and venous malformation: a rare association. *Surg Neurol.* 1997; 48(2): 175-183.
- McCormick P, Spetzler R, Johnson P, Drayer B. Cerebellar hemorrhage associated with capillary telangiectasia and venous angioma: a case report. *Surg Neurol.* 1993; 39(6): 451-457.
- Pozzati E, Marliani A, Zucchelli M, Foschini M, Dall'Olio M, Lanzino G. The neurovascular triad: mixed cavernous, capillary, and venous malformations of the brainstem. *J Neurosurg.* 2007; 107(6): 1113-1119.
- Flemming K, Brown R. *The Natural History Of Intracranial Malformations.* In Winn H, editor. *Youmans Neurological Surgery.* Sixth Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 4030-4032.
- Gross B, Puri A, Popp A, Du R. Cerebral capillary telangiectasias: a meta-analysis and review of the literature. *Neurosurg Rev.* 2013; 36(2): 187-193.
- Sayama C, Osborn A, Chin S, Couldwell W. Capillary telangiectasias: clinical, radiographic, and histopathological features. *Clinical article. J Neurosurg.* 2010; 113(4): 709-714.
- Barr R, Dillon W, Wilson C. Slow-flow vascular malformations of the pons: capillary telangiectasias? *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17(1): 71-78.
- Lee R, Becher M, Benson M, Rigamonti D. Brain capillary telangiectasia: MR imaging appearance and clinicohistopathologic findings. *Radiology.* 1997; 205(3): 797-805.
- Nussbaum E. Vascular malformations of the brain. *Minn Med.* 2013; 96(5): 40-43.
- Chalouhi N, Dumont A, Randazzo C, Tjoumakaris S, Gonzalez L, Rosenwasser R, et al. Management of incidentally discovered intracranial vascular abnormalities. *Neurosurg Focus.* 2011; 31(6): E1.
- Cohen J, Boitsova S, Moscovici S, Itshayek E. Concepts and controversies in the management of cerebral developmental venous anomalies. *Isr Med Assoc J.* 2010; 12(11): 703-706.
- Pereira V, Geibprasert S, Krings T, Aurboonyawat T, Ozanne A, Toulgoat F, et al. Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke.* 2008; 39: 3201-3215.
- Wilms G, Marchal G, Van Hecke P, Van Fraeyenhoven L, Decrop E, Baert A. Cerebral venous angiomas. MR imaging at 1.5 tesla. *Neuroradiology.* 1990; 32: 81-85.
- Zouaoui A, Maillard J, Ganthier V, Chedid G, Dangeard S. Modern imaging in cerebral vein angioma. *J Neuroradiol.* 1995; 22: 86-102.
- Lee C, Pennington M, Kenney C. MR evaluation of developmental venous anomalies: medullary venous anatomy of venous angiomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996; 17(1): 61-70.
- Gülşen S, Altinörs N, Atalay B, Benli S, Kaya Y. Treatment differences in cases with venous angioma. *Turk Neurosurg.* 2007; 17(1): 40-44.
- Abla A, Wait S, Uschold T, Lekovic G, Spetzler R. Developmental venous anomaly, cavernous malformation, and capillary telangiectasia: spectrum of a single disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2008; 150(5): 487-489.
- Clatterbuck R, Elmací I, Rigamonti D. The juxtaposition of a capillary telangiectasia, cavernous malformation, and developmental venous anomaly in the brainstem of a single patient: case report. *Neurosurgery.* 2001; 49(5): 1246-1250.

### Correspondence:

Daniel Contento

Neurosurgery department, Hospital Militar Central, Tv. 3 N° 40-00, Bogotá, D.C., Colombia,

Tel: 3486868 ext: 5285

Daniel.contento.melendez@gmail.com

# Embolización con coils de fístula carótido-yugular espontánea. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Coils embolization of spontaneous carotid-jugular fistula. Case report and review of literature

Jeferson Arango MD.<sup>1,4</sup>, David Vergara-García MD.<sup>1,2,3,4</sup>, Andrea Sandoval MD.<sup>1,4</sup>, Alberto Caballero MD.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Mayor, Hospital Universitario Barrios Unidos, Méderi. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Programa de posgrado de Neurocirugía, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Centro de Entrenamiento e Investigación en Neurocirugía, Hospital Universitario de la Samaritana. Bogotá, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 255-258, 2019*

### Resumen

Las fístulas carótido-yugulares son lesiones vasculares poco frecuentes pero muy sintomáticas cuyo tratamiento oportuno evita la aparición de complicaciones regionales y sistémicas. La primera línea de manejo es la oclusión a través de técnicas endovasculares, siendo el balón desprendible la técnica más comúnmente empleada. Recientemente se describió una alternativa de tratamiento a través de embolización con coils por técnica asistida por balón, con resultados prometedores. Se presenta el caso de un paciente adolescente con un año de evolución de masa pulsátil de volumen creciente en región submandibular izquierda, asociada a thrill, soplo y voz ronca. Se realizó angiografía con sustracción digital que documentó presencia de una fístula arterio-venosa de alto flujo y gran tamaño entre la arteria carótida externa y la vena yugular interna. Se llevó a embolización con coils por medio de técnica asistida por balón, con oclusión exitosa de la fístula y resolución de la sintomatología presentada, sin eventos adversos asociados.

**Palabras clave:** Fístula arteriovenosa, arteria carótida interna, vena yugular interna, embolización endovascular, embolización con coils.

### Abstract

Carotid-jugular fistulas are infrequent but very symptomatic vascular lesions whose opportune treatment avoids the appearance of regional and systemic complications. The first line of management is occlusion through endovascular techniques, being detachable balloon the most commonly used technique. Recently, an alternative treatment through balloon-assisted coils embolization was described with promising results. We present the case of a teenage patient with one year of evolution of pulsatile mass of increasing volume in the left submandibular region, associated with thrill, murmur and hoarse voice. A digital subtraction angiography was performed showing presence of a high-flow, large size arteriovenous fistula between the external carotid artery and the internal jugular vein. Balloon-assisted coils embolization was carried out with successful occlusion of the fistula and resolution of the presented symptoms, without associated adverse events.

**Key words:** Arteriovenous fistula, internal carotid artery, internal jugular vein, endovascular embolization, coils embolization.

### Introducción

Las fístulas arteriovenosas carótido-yugulares congénitas constituyen le-

siones vasculares poco comunes<sup>1,2,3,4</sup>. Manifestaciones clínicas comúnmente descritas en pacientes con esta condición incluyen tinnitus, vértigo, cefalea

y presencia de masa pulsátil a nivel cervical<sup>1,2,3,4</sup>. El tratamiento endovascular es la primera línea de manejo en la actualidad. Una de las técnicas endo-



vasculares comúnmente usadas es la liberación de balones desprendibles; sin embargo, ésta técnica se ha asociado a complicaciones tales como re-canalización de la fístula por desinflado del balón y embolismo de este a la circulación pulmonar<sup>5,6</sup>. Por tal razón, técnicas más recientemente descritas se basan en la oclusión por medio del uso de coils, las cuales han demostrado ser seguros y efectivos para el tratamiento de circuitos vasculares pequeños<sup>7</sup>. En el caso de fístulas arteriovenosas de mayor tamaño el uso de coils constituye un reto mayor para el neurointervencionista debido a la dificultad para la organización de la canasta, con el riesgo consecuente de migración a la circulación venosa pulmonar<sup>8</sup>. Una de las soluciones innovadoras que se ha encontrado a este inconveniente es el uso de balones temporales para favorecer la organización de los coils, con la posterior remoción del balón luego de garantizar estabilidad de la canasta.<sup>9</sup> En este artículo se muestra el caso de un paciente adolescente con una fístula carótido-yugular de alto flujo y gran tamaño que fue llevado a manejo endovascular a través de embolización con coils por medio de técnica asistida por balón.

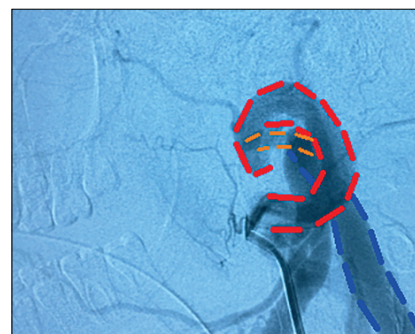
**Reporte de caso**

Paciente masculino de 13 años de edad quien fue remitido por pediatría al servicio de neurointervencionismo por cuadro de un año de evolución consistente en aparición de masa pulsátil de tamaño creciente en la región submandibular izquierda, asociada a thrill, soplo y voz ronca. No se encontró historia de trauma, cirugía o infección asociada a la sintomatología. Aportó a la cita resultado de tomografía computarizada de cuello con medio de contraste extrahospitalario, que reportaba presencia de masa en región submandibular izquierda con captación homogénea de medio de contraste, con dimensiones aproximadas de 53x30 mm y efecto compresivo sobre estructuras adyacentes, sugiriendo realización de ultrasonido para mejor caracterización de la lesión. Un ultrasonido Doppler Duplex Color extrahospitalario reveló morfología anormal de arteria carótida externa izquierda y vena yugular interna izquierda, con aumento del diámetro de estos vasos y presencia de flujo

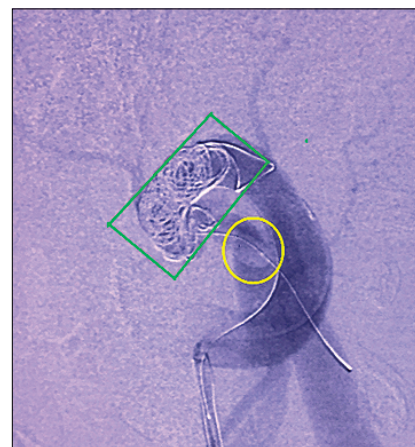
turbulento. Con los resultados de estos exámenes se indicó realización de una angiografía cervical por sustracción digital para estudio vascular especializado de vasos de cuello (Figura 1). La angiografía evidenció presencia de fístula arteriovenosa de alto flujo y gran tamaño entre la arteria carótida externa y la vena yugular interna. Se decidió manejo endovascular para la lesión a través de embolización con coils. Bajo anestesia general y acceso femoral retrógrado se avanzó catéter guía hasta cateterización selectiva de arteria carótida común izquierda. Utilizando técnica de road mapping se ascendieron de forma coaxial microcatéter y microguía hasta cateterización selectiva de pedículo hipertrófico en arteria carótida externa izquierda que alimentaba la fístula. Una vez retirada la microguía se ascendió coil a través del microcatéter. Sin embargo, se evidenció migración del coil al sistema venoso yugular debido al alto flujo de la fístula y gran tamaño del defecto vascular, por lo que no fue posible impactarlo para armado de canasta y se decidió no liberar coil. Consecuentemente, se avanzó bajo técnica de road mapping un balón compaciente hasta lograr pasar a través de la fístula. Una vez ubicado el balón en vena yugular interna izquierda se procedió a inflarlo, logrando oclusión parcial y transitoria del defecto fistuloso, con disminución de la velocidad del flujo, posterior a lo cual se organizó canasta definitiva con coils hasta oclusión total de la fístula (Figura 2). Finalmente, se retiró el balón y se realizó inyección de contraste post procedimiento que evidenció oclusión del defecto fistuloso y permeabilidad de los vasos que irrigaban tejido sano. No ocurrieron complicaciones durante el procedimiento ni en el periodo perioperatorio. Tres meses después de realizado el procedimiento el paciente asistió a control de neurointervencionismo, refiriendo mejoría de la voz ronca y ausencia de masa en región submandibular izquierda. Se realizó control angiográfico con sustracción digital (Figura 3) que corroboró oclusión del defecto fistuloso, estabilidad de la canasta y permeabilidad de vasos sanos.

**Discusión**

Las fístulas carótido-yugulares son lesiones vasculares poco comunes que



**Figura 1.** Angiografía por sustracción digital inicial. En color azul: vena yugular interna dilatada; color rojo: arteria carótida externa dilatada; y color naranja: conexión arteriovenosa carótido-yugular.



**Figura 2.** Formación de canasta de coils. Recuadro verde: canasta de coils en fístula arteriovenosa; y círculo amarillo: balón ocluyendo parcialmente flujo arterio-venoso.



**Figura 3.** Angiografía por sustracción digital 3 meses después de procedimiento. Recuadro verde: canasta de Coils organizada, con oclusión satisfactoria de fístula arteriovenosa con permeabilidad de vasos sanos.



ocurren por comunicación anormal entre vasos de la circulación arterial carotídea y la circulación venosa yugular<sup>1,2,4,10,11</sup>. Generalmente son adquiridas y su etiología en la mayoría de casos es traumática, secundaria a lesiones por objetos penetrantes o romos<sup>1,3,4,10,11,12</sup>. También se han asociado a procedimientos quirúrgicos o infecciones extensas de cuello, aneurismas rotos, síndromes de deficiencia de colágeno, disecciones arteriales y displasia fibromuscular<sup>1,3,4,10,12</sup>. Sin embargo, existen casos reportados de fístulas arteriovenosas carotidoyugulares de origen congénito, que se originan como consecuencia de una persistencia aberrante de comunicaciones embrionarias entre plexos venosos y arteriales del cuello<sup>4,8,9,13</sup>. En el caso del paciente descrito el diagnóstico de la lesión no estuvo precedido por antecedente de trauma, infección, cirugía ni enfermedades conocidas, por lo cual es posible que se trate de una fístula carotidoyugular congénita.

Las manifestaciones clínicas más comunes reportadas en la literatura relacionadas con esta patología son: presencia de masa pulsátil en la región cervical, tinitus en el oído ipsilateral y, en ocasiones, vértigo y cefalea<sup>1,4,14</sup>. Entre los hallazgos clásicos al examen físico están la presencia de thrill y soplo en la masa, y soplo cardíaco por alteraciones en la hemodinámica del corazón<sup>2,4,15</sup>. Adicionalmente, se han descrito manifestaciones relacionadas con efecto de masa generado por la lesión y que están en relación directa con el tamaño de ésta. En este paciente, además de encontrarse los síntomas y signos clásicos descritos para éste tipo de fístulas, llamó la atención también la presencia de voz ronca que se atribuyó a irritación por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo.

El enfoque diagnóstico de este tipo de lesiones es sencillo. Una vez se sospecha la presencia de una fístula arteriovenosa en región cervical se debe solicitar estudio específico de los vasos sanguíneos del cuello. La angiografía cervical por substracción digital (o angiograma carotídeo) se considera el estándar de oro para diagnóstico y

caracterización de este tipo de lesiones dado que permite demostrar su morfología, localización, vasculatura normal y aberrante, y evidenciar si la fístula es solitaria o múltiple<sup>2,3,6</sup>. Otros exámenes que pueden apoyar el diagnóstico son la ecografía doppler, la angiotomografía computarizada y la angiorresonancia magnética<sup>3,6</sup>.

Sin tratamiento oportuno las fístulas arteriovenosas carotidoyugulares pueden evolucionar a complicaciones como ruptura, insuficiencia cardíaca, isquemia regional por robo de flujo arterial o hipertensión venosa, hipertensión endocraneal por congestión de flujo sanguíneo venoso y embolia pulmonar, lo cual hace imperativo su manejo<sup>6,15,6,17</sup>. Hoy en día las técnicas endovasculares constituyen la primera línea de manejo para esta patología, ya que son más seguras y menos traumáticas, evitando así los riesgos de la cirugía abierta como lo son sangrados masivos, lesiones de estructuras nerviosas (ej. lesión del nervio facial, vago y/o hipogloso) exposición y necesidad de parotidectomía, cicatriz quirúrgica en cuello, dolor postoperatorio y mayor estancia hospitalaria<sup>1,2,4,5,6,8,13,16</sup>. La embolización con uso de balones desprendibles fue usada con éxito por primera vez por Scalifa et al.<sup>2,4</sup>. Se ha considerado históricamente la técnica endovascular que más se ha estudiado, y es la más usada en la actualidad para manejo de las fístulas arteriovenosas carótido-yugulares. Cuenta con la ventaja de ocluir selectivamente el trayecto fistuloso con localización precisa de la lesión, pudiendo conservar las arterias y venas sanas<sup>1,2,4,5,6,8,13,16</sup>. Sin embargo, uno de los principales argumentos en contra de ésta técnica es el riesgo de recanalización de la fístula por desinflado del balón y embolización de éste hacia la circulación pulmonar<sup>6</sup>.

En años más recientes se han descrito casos de embolización satisfactoria de fístulas carotidoyugulares pequeñas con uso de coils, con menor riesgo de recanalización dado que no cuentan con el problema de desinflado del balón<sup>6,15,17</sup>. Empero, defectos fistulosos de gran tamaño y alto flujo han sido un reto para los neurointervencionistas,

puesto que existe riesgo de migración de los coils antes de que la canasta pueda ser organizada. El primer caso reportado de embolización de una fístula carotidoyugular con coils asistida por balón fue reportado por Santillan et al.<sup>9</sup>. La técnica consiste en avanzar un microcatéter hasta la porción venosa proximal de la fístula para permitir el ascenso e inflado temporal de un balón. Esto genera una oclusión parcial del trayecto fistuloso, lo cual facilita el armado de la canasta de coils y disminuye el riesgo de migración de estos hacia la circulación venosa. Una vez se asegure la estabilidad de los coils en el lumen del vaso afectado se retira el balón<sup>9</sup>. En cuanto al caso en mención, al paciente se le realizó satisfactoriamente embolización con coils por medio de técnica asistida con balón de su fístula carotidoyugular. Hubo mejoría clínica inmediata y a mediano plazo, con resolución de la sintomatología presentada. Acorde a la revisión de la literatura hecha por los autores este es el tercer caso reportado en el mundo de una fístula arteriovenosa carotidoyugular manejada por medio de ésta técnica. Se requieren estudios subsecuentes que involucren mayor número de pacientes y un seguimiento más extenso para poder realizar comparaciones entre las diversas técnicas de manejo endovascular en esta patología, y así brindar recomendaciones basadas en la evidencia.

## Conclusión

El tratamiento endovascular es la primera línea de manejo para fístulas arteriovenosas carotidoyugulares. La embolización con coils por medio de técnica asistida por balón parece ser un tratamiento prometedor para pacientes con defectos fistulosos de gran tamaño y alto flujo, con bajo riesgo de complicaciones perioperatorias asociadas y tasas de oclusión exitosas.

**Recibido: 12 de marzo de 2019**

**Aceptado: 07 de mayo de 2019**

## Referencias

1. Halbach V V, Higashida RT, Hieshima GB, Hardin CW. Arteriovenous fistula of the internal maxillary artery: treatment with transarterial embolization. *Radiology*. 1988; 168(2): 443-5.
2. Ahmad S, Suleman FE. Rare cause of a neck mass: Successful balloon embolisation of a congenital external carotid artery-internal jugular vein fistula. *Pediatr Surg Int*. 2011; 27(12): 1375-6.
3. Gelbert F, Riche MC, Reizine D, Merland JJ, Cormier JM. Direct arteriovenous fistula of the external carotid artery: Treatment with detachable balloon. *Ann Vasc Surg*. 1988;2(4):358-61.
4. Tekkok IH, Akkurt C, Suzer T, Ozcan OE. Congenital External Carotid-Jugular Fistula: Report of Two Cases and a Review of the Literature Case Report. *Neurosurgery*. 1992; 30(2): 272-5.
5. Scialfa G, Valsecchi F, Hospital N. Treatment of External Carotid Arteriovenous Fistula with Detachable Balloon. *Neuroradiology*. 1979; 267: 265-7.
6. Gobin YP, De la fuente JAG, Hernreteau D, Houdart E, Merlando J-J. Endovascular Treatment of External Carotid-Jugular Fistulae in the Parotid Region Clinical Study. *Neurosurgery*. 2018; 33(5): 812-6.
7. Guneyli S, Cinar C, Bozkaya H, Korkmaz M, Oran I. Endovascular management of congenital arteriovenous fistulae in the neck. *Diagn Interv Imaging*. Elsevier Masson SAS; 2016; 97(9): 871-5.
8. Bellosta R, Vescovi M, Attisani L, Luzzani L. Endovascular Treatment of Congenital External Carotid-Jugular Fistula: Case Report and Review of the Literature. Vol. 51, *Vascular and Endovascular Surgery*. 2017. p. 316-9.
9. Santillan A, Johnson J, Birnbaum LA. Embolization of a congenital arteriovenous fistula of the internal maxillary artery: A case report and review of the literature. In: *Interventional Neuroradiology*. 2016. p. 349-53.
10. Nandapalan V, O'Sullivan DG, Siodlak M, Charters P. Acute airway obstruction due to ruptured aneurysmal arterio-venous fistula: common carotid artery to internal jugular vein. *J Laryngol Otol*. 1995; 109(6): 562-4.
11. Erdi F, Kaya B, Keskin F, Koç O, Karataş Y, Kalkan E. Congenital carotid-jugular fistula in a child: A case report. *Vasc Endovascular Surg*. 2014; 48(3): 256-8.
12. Gabrielsen TO, Deveikis JP, Introcaso JH, Coran AG. Congenital arteriovenous fistulas supplied by a single branch of the maxillary artery. *Am J Neuroradiol*. 1994; 15(4): 653-7.
13. Kim BS, Lee SK, TerBrugge KG. Endovascular treatment of congenital arteriovenous fistulae of the internal maxillary artery. *Neuroradiology*. 2003; 45(7): 445-50.
14. Horiuchi M, Kamo T, Sugihara H, Fujisawa K, Takahashi Y, Ikeda R, et al. An adult case of congenital external carotid-jugular arteriovenous fistula with reversible circulatory insufficiency in the cerebellum and lower brain stem. *Am J Neuroradiol*. 2001; 22(2): 273-6.
15. Tomsick SD, Tomsick TA. Direct ascending pharyngeal artery to jugular vein arteriovenous fistula. A case report. *Interv Neuroradiol*. 2008; 14(2): 191-4.
16. Cluzel P, Pierot L, Jason M, Rose M, Kieffer E, Chiras J. Arteriovenous fistula of the internal maxillary artery in a child: case report. *Neuroradiology*. 2016; 30(4): 460-1.
17. Tan MESH, Rijken M, Moll FL. Spontaneous external carotid-jugular fistula in repetitive hyperextension of the neck. *Ann Vasc Surg*. 2002; 16(6): 771-3.

### Correspondencia a:

David Vergara-García MD.  
 Departamento de Neurocirugía. Hospital Universitario de la Samaritana.  
 Carrera 8 No. 0-29 Sur, Bogotá DC.  
 Tel: (+571) 4077075 Ext 10472  
 david.vergara@urosario.edu.co

# Primary intraosseous meningioma. Case report and literature review

## Meningeoma intraoseo primario. Reporte de caso y revisión de literatura

Gabriel Herrera Armendáriz<sup>1</sup>, Daniela Ramírez Sánchez<sup>2</sup>, Rosa Guadalupe Parra Rosales<sup>2</sup>, Carlos Castillo Rangel<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neurocirujano, Hospital Regional 1ro de Octubre, ISSSTE. Cd México, México.

<sup>2</sup> Médico pasante de servicio social, Hospital Regional 1ro de Octubre, ISSSTE. Cd de México, México.

<sup>3</sup> Médico adscrito del servicio de neurocirugía, Hospital Regional 1ro de Octubre, ISSSTE. Cd de México, México.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 259-263, 2019*

### Abstract

Meningiomas that develop in ectopic locations represent only 1 to 2% of the total number of Meningiomas. The term Primary Extradural Meningioma (PEM) signifies that the origin of these tumors is isolated from the dural covering of any part of the brain and spinal cord. Primary Intraosseous Meningioma (PIM) describes a PEM subtype that originates in the bone and accounts for approximately two-thirds of all the Extradural Meningiomas. The clinical appearance of lesions and differential diagnoses depend primarily on the lesion's location, size and neighboring structures. The radiological appearance of Intraosseous Meningiomas depends to a large extent on their location and on the effects they cause upon invading the bone. Tumors are typically osteoblastic or osteolytic. Intraosseous Meningiomas are Histologically and Immunophenotypically indistinguishable from their Intracranial Meningiomas counterparts. When surgical excision is the treatment of choice, the patient's potential cure is possible.

**Key words:** Primary extradural meningioma, intraosseous meningioma, meningothelial meningioma, surgical resection.

### Resumen

Los Meningiomas que se desarrollan en localizaciones ectópicas representan solo del 1 al 2% del total de los Meningiomas. El término Meningioma Extradural Primario (MEP) refleja que el origen de estos tumores es aislado de la cobertura dural de cualquier parte del cerebro y la medula espinal. Meningioma Intraóseo Primario (MIOp) describe un subtipo de MEP que surge en el hueso y representa aproximadamente dos terceras partes de la totalidad de todos los Meningiomas Extradurales. La presentación clínica de las lesiones y los diagnósticos diferenciales dependen primariamente de la localización de la lesión, tamaño y estructuras vecinas. La apariencia radiológica de los Meningiomas intraóseos depende en gran medida de su localización y los efectos que producen al invadir el hueso. Los tumores son típicamente osteoblásticos u osteolíticos. Los Meningiomas intraóseos son indistinguibles Histológicamente e Inmunofenotípicamente de su contraparte los Meningiomas Intracraneales. Cuando la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección la potencial curación del paciente es posible.

**Palabras clave:** Meningioma extradural primario, meningioma intraóseo, osteoblástico, osteolítico, meningioma meningotelial, resección quirúrgica.

### Introduction

Meningiomas are the most common tumors of the Central Nervous Sys-

tem (CNS)<sup>1</sup>. They account for about 35% of all primary intracranial and spinal neoplasms in adults<sup>2</sup>. Meningiomas originate from the Meningothelial

Cells or the arachnoid cell layer, therefore tumors appear where such cells are abundant; arachnoid granulations and arachnoid villi concentrated along

the venous sinuses and their tributaries. Frequent locations of intracranial or juxtacranial meningiomas include: Convexity (20-34%), parasagittals and cerebral falx (18-22%), Sphenoid bone and middle fossa (17-25%), frontobasal (10%), posterior fossa (9-15%). The incidence of spinal meningiomas is 1/9 of intracranial meningiomas<sup>3</sup>.

Meningiomas that develop in ectopic locations represent only 1 to 2% of the total number of Meningiomas<sup>1-12</sup>. The term Primary Extradural Meningioma (PEM) signifies that the origin of these tumors is isolated from the dural covering of any part of the brain and spinal cord, and in turn we are able to distinguish them from Primary Intracranial Meningiomas (MIPs), which may have extradural extension and/or metastasis<sup>4</sup>. Primary Intraosseous Meningioma (PIM) describes a PEM subtype that appears in the bone and accounts for approximately two-thirds of all of the Extradural Meningiomas<sup>5</sup>.

This article presents the clinical case of a 50-year-old female patient, who underwent a surgical operation of a right frontotemporal sphenoidal bone lesion, where the Histopathologic result reported a Meningothelial Meningioma. A review of the current literature on the genesis, diagnosis and treatment of this type of lesions is carried out.

**Clinical case**

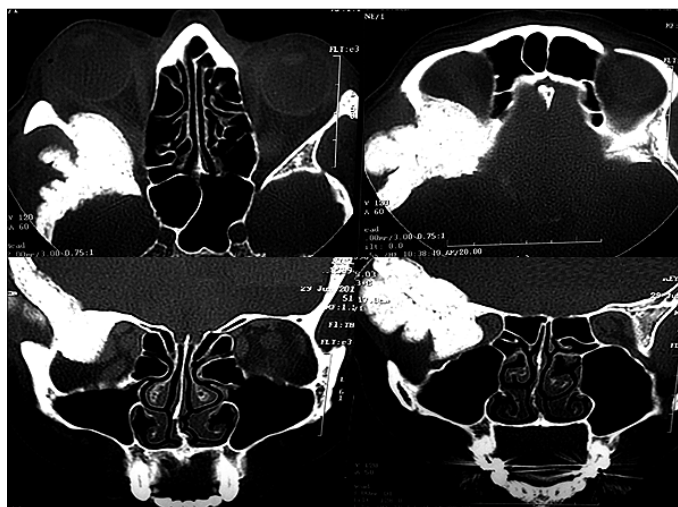
Female, 50 years old, with no relevant history related to her current condition. Approximately 2 years ago she started with a clinical picture characterized by right temporal Cephalalgia, with a pain intensity of 8/10 according to the Visual Analogue Scale (VAS), with pulsatile characteristics, irradiation to the occipital region, with exacerbations to changes in position and a decrease of pain while resting and ingesting NSAIDs. Presence of right temporal exostosis and ocular ipsilateral proptosis accompanied by epiphora and ocular pain. With the guided physical exploration we found; Bilateral visual acuity of 20/30 in Snellen type arithmetical optotype, with no campimetric alterations due to confrontation, 3 mm isocoric pupils reactive to light stimulus. Limited right ocular abduction. Normal bilateral corneal reflex. Frontotemporal sphenoidal exostosis of approximately 2.5 cm in diameter with irregular borders, of stony consistency,

non-mobile, non-painful and ocular proptosis.

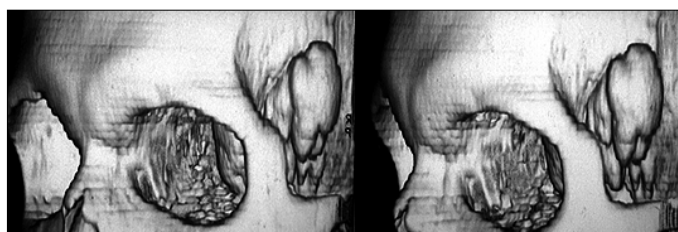
Tomography study of skull in simple phase and with contrast, multiplanar, cuts with intervals of 3 mm which evidenced; bone excretion and asymmetrical due to the larger size of the orbital roof and the sphenoid greater wing on the right-side. Increased sclerosis was identified as well as bone trabeculation at the described locations. Such mass was projected towards the ipsilateral temporal fossa. It produced extraconal mass and directly on the lateral rectus muscle on the same side. It partially obliterated the right orbital apex (Figures 1 and 2).

The patient was subjected to a surgical intervention after being placed in a supine position, with placement of a 3-point cranial fixation system (Spetzler), where the ipsilateral pin was placed in the mastoids and the contralateral pins in the superior temporal line. Cephalic positioning was performed with Traction in a longitudinal direction,

Elevation above the right atrium, lateralization, deflection and a 30° rotation. A hemicoronal incision was made and the cutaneous flap was retracted anteriorly, which is fixed to the surgical field. Interfascial dissection, subperiosteal section and dissection of the temporalis muscle was performed. The latter was pulled and fixed in the direction of the skin flap. Bone excretion (see above) was identified with smooth edges and irregular shape of approximately 2.5 cm in diameter, with emergence in pterion and temporal fossa (Figure 3). Frontotemporoparietal craniotomy was performed with a superior frontal keyhole and a lower limit of one centimeter of the lesion. Temporosphenoïdal craniectomy was begun with resection of the lesion and milling of the sphenoid's greater wing, roof and lateral wall of the orbit, with a resection of approximately 85% (Figure 5). On the surgical bed, it was observed that there was no dural communication with the bone lesion (Figure 4). Bone flap plasty was per-

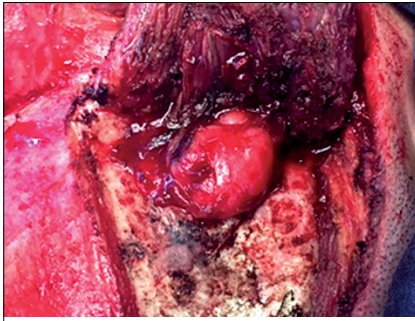


**Figure 1.** Bone excretion and asymmetry due to the larger size of the orbital roof and the sphenoid's greater wing on the right-side. Extraconal mass effect.

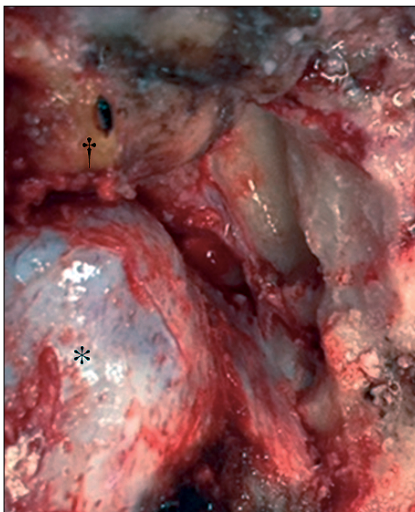


**Figure 2.** 3D reconstruction of multiplanar CT showing lesion projecting towards the ipsilateral temporal fossa.

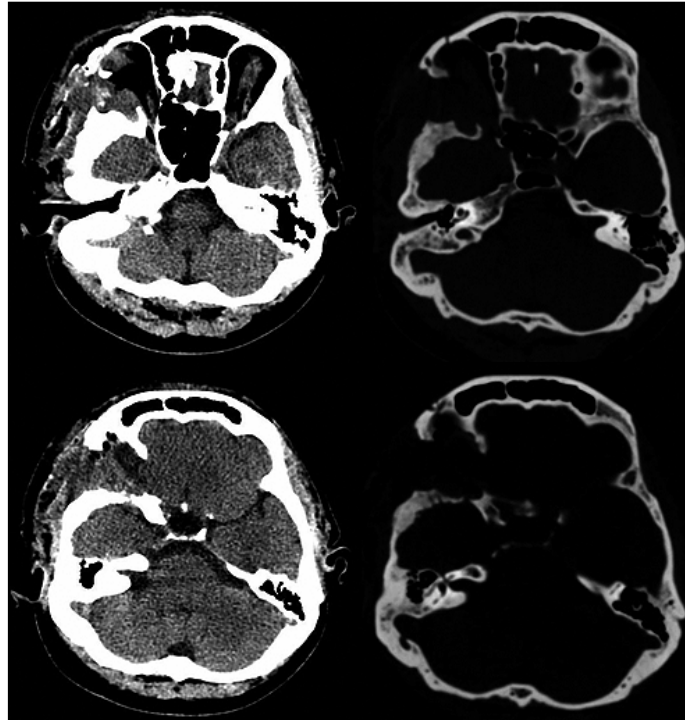




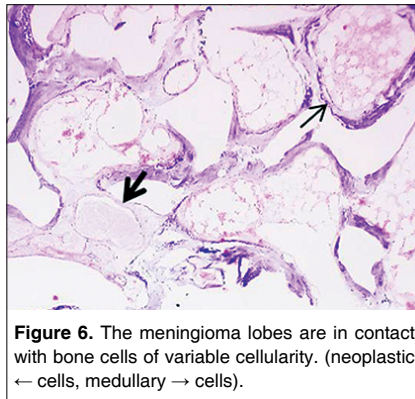
**Figure 3.** Intraoperative image of bone excrescence with smooth edges and irregular shape of approximately 2.5 cm in diameter, with emergence in pterion and temporal fossa. Anterior traction of the temporal muscle



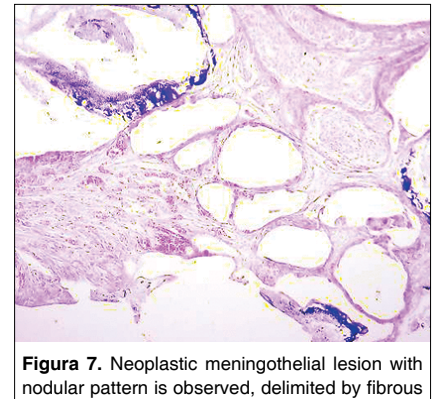
**Figure 4.** Intraoperative image of the dura mater in the frontopolar\* and periorbital† region, after bone removal, where no dural involvement is observed.



**Figure 5.** Simple multiplanar CT and post-surgical bone window, where craniectomy locations are observed in the frontotemporal sphenoidal region after an almost full resection of the lesion.



**Figure 6.** The meningioma lobes are in contact with bone cells of variable cellularity. (neoplastic ← cells, medullary → cells).



**Figure 7.** Neoplastic meningothelial lesion with nodular pattern is observed, delimited by fibrous septa with some cystic areas, eroding bone and areas with recent hemorrhage.

formed and the tissues were closed by planes in a conventional manner. This concluded the surgical procedure. A surgical specimen was sent to the Pathology service, which reported a neoplastic meningothelial lesion with nodular pattern, delimited by fibrous septa with some cystic areas, which erode the bone and areas of recent hemorrhage (Figures 6, 7, 8 and 9).

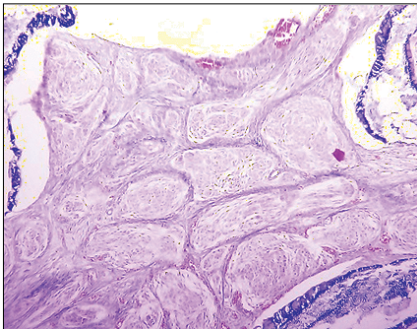
**Discussion**

Intraosseous meningiomas are histologically and immunophenotypically indistinguishable from their intracranial meningiomas counterparts<sup>6</sup>. Pathogenesis of Primary Intraosseous Meningiomas is controversial<sup>7</sup>. There

are different theories that try to explain the origin of this subtype of tumors:<sup>5,8</sup> it has been suggested that their formation is due to the entrapment of arachnoid cells in the sutures during the development of the skull in the pre- and post-natal stages<sup>7</sup>, Lang et al. found that only 8% of intraosseous meningiomas were associated with a cranial suture. Clusters of arachnoid cells that may remain attached to the surface of blood vessels or nerves in their course or exit through foramen in the skull<sup>6</sup>.

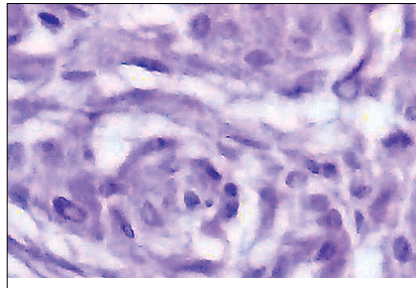
The presence of undifferentiated ectopic Mesenchymal Cells and etiology of fractures<sup>9</sup>. However, only about 0.2% - 4% of patients with Primary Extradural Meningiomas have a history of Trauma to the skull<sup>4,10</sup>. Lang et al. found in their systematic review that of 142 patients and 168 tumors studied in the latter, 15 patients had intraosseous meningiomas that involved the orbit and the sphenoid bone (10.5%), as in the case of our patient. The clinical appearance of the lesions





**Figure 8.** Neoplastic meningothelial lesion with nodular pattern is observed, delimited by fibrous septa with some cystic areas, eroding bone and areas with recent hemorrhage.

and the differential diagnoses depend primarily on the lesion's location, size and neighboring structures<sup>4,5,8</sup>. Intraosseous meningiomas of the skullcap bones usually show slow growth as easily palpable subcutaneous masses. They are usually firm and non-painful, with no associated skin alterations at the growth location, and they may be incidentally detected. Neurological signs and symptoms are usually absent. In contrast to Intraosseous Meningiomas of the skull base that may occur with cranial nerve deficits, such as ophthalmoplegia, campimetric alterations, or alterations associated with the mass effect that provoke as ocular proptosis<sup>5</sup>. In comparison with Primary Intradural Meningiomas where the male-female ratio is 1:2, for Primary Extradural Meningiomas it is 1:0.73-1.4. The latter had two distribution peaks in the patients' age. The first incidence peak occurs during the second decade of life and the second incidence peak appears between 50 and 70 years of age<sup>10</sup>. Nearly half of the patients present imaging studies interpreted as "normal"<sup>6</sup>. Radiological appearance of Intraosseous Meningiomas depends to a great extent on their location and the effects they produce when invading the bone. Tumors are typically osteoblastic or osteolytic, and sometimes a combination of both has been reported<sup>11</sup>. Meningioma cells are known to invade the Haversian canals to stimulate osteoblastic activity and they are usually manifested with hyperostosis<sup>9</sup>. The latter represent the most common radiological subtype of Intraosseous Meningiomas<sup>11</sup>, whereby conventional radiographs show hyperdensities associated with the lesion. However, overlapping bone



**Figure 9.** Meningothelial cells have nuclei with membrane reinforcement, basophils, some hyperchromatic and intranuclear pseudoinclusions.

structures limit the use of this radiological modality. Skull x-rays can detect abnormalities in 30-60% of Intraosseous Meningiomas cases, and x-ray damages include hyperostosis, bone erosion, calcifications, and marks of atypical vascular elements<sup>5,11</sup>. On the other hand, Tomographic studies with bone windows show hyperdense, intradiploic lesions with expansion or destruction of the skullcap bone layers. The tumor is usually in the range of 65-85 Hounsfield Units, and it is evenly enhanced after the administration of a Contrast Agent<sup>5</sup>. In addition, Tomographic studies allow us to perform three-dimensional reconstructions of the bone and vascular structures, which becomes a useful tool for surgical planning. Magnetic resonance imaging shows meningiomas as hypo or hypointense images compared to cerebral parenchyma, in T1-weighted images, whereas T2-weighted images show variable signals of Intensity. Angioresonance is reserved for those intracranial lesions, however it is typically useful in cases of Intraosseous Meningiomas that require early embolization<sup>9</sup>, or to visualize changes in the vascular pattern by mass effect. When administering Gadolinium, the tumors do not exhibit the typical image of the dural tail of Intradural Meningiomas, however it is possible to visualize a reinforcement of the underlying dura mater, where such reinforcement may be secondary to dural irritation or tumor invasion<sup>5</sup>. It is of paramount importance to detect any possible intracranial extension and invasion to adjacent structures before surgical resection, in order to prevent potential intraoperative complications. These tumors may be erroneously classified as primary bone lesions, where

the main differential radiological diagnoses include: Osteosarcoma, Bone Metastasis, Fibrous Dysplasia, Paget's Disease, Bone Fibroma and Osteomas.<sup>8</sup> Other lesions that may appear as hyperdense focal bone lesions are eosinophilic granulomas, aneurysmal bone cysts, and plaque meningiomas<sup>5</sup>. Diagnosis of Intraosseous Meningioma represents a challenge and even histologically errors may be made by differentiating primary and secondary osteosclerotic tumors<sup>7</sup>. Microscopic study of lesions may reveal findings that are pathognomonic for intradural meningiomas including: psammoma bodies and eosinophilic neoplastic cells with irregular borders and nuclear pseudoinclusions grouped in spirals<sup>5</sup>. Due to a high morphological variability, the immunohistochemical study it is necessary to confirm the diagnosis. Most meningiomas are immunoreactive with membrane epithelial antigens (which stains the cytoplasmic membrane) and vimentin (which stains the cytoplasm), and variably other stains such as S-100, and cytokeratins<sup>6</sup>. Lester et al. in their series of 36 cases of Primary Meningiomas of the temporal bone mostly, 33 cases were classified as Meningothelial Meningiomas with an infiltrative growth pattern. This corresponds to our reported case.

Classifications have recently been proposed to unify the terms and avoid confusions of the meningiomas that grow in locations other than in the subdural space.

Lang et al. propose a classification for Primary Extradural Meningiomas based on the relationship that these lesions contain with the skull.

Type I; includes lesions that are purely extracalvarial without contact with the bone.

Type II; purely calvarial tumors, located completely within the bones of the skull  
Type III; corresponds to calvarial tumors with extracalvarial extension, a tumor located in the skull, but with extracranial extension to soft tissues.

Types II and III are further subdivided into B when they are located at the base of the Skull and C for the tumor's convexity.

The treatment is certainly Surgical for these types of lesions. When surgical excision is the treatment of choice, the patient's potential cure is possible. Ideally, bone reconstruction should be performed during the same surgical time.

Sometimes total resection of the tumor is not possible, especially with lesions in the base of the skull, in which case decompression of nerve structures should be performed<sup>5,11</sup>.

In the case of patients with unresectable tumors that condition neurological deficits or who have histologically exhibited malignant or atypical data, adjuvant therapy should be considered. This therapy includes external radiation or Gamma Knife, chemotherapy and hormone therapy<sup>5</sup>. The recurrence of Primary Extradural Meningiomas has

been mainly associated with the location and extent of resection. The estimated recurrence rate for atypical Meningiomas is close to 21.1%<sup>4</sup>.

### Conclusions

Intraosseous Meningiomas are rare tumors, whose clinical and radiological data are not specific and represent a real challenge for the treating physician, therefore they require a Histological evaluation to reach a definitive di-

agnosis.

Surgical resection represents the main therapeutic option, however, vascular and nerve structures adjacent to the lesion, degree of extension and benign or atypical radiological characteristics have to be evaluated.

The prognosis of the patients after being surgically operated is generally good.

**Recibido: 17 de febrero de 2019**

**Aceptado: 28 de marzo de 2019**

### References

1. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, Jenkinson MD, Sallabanda K, Houdart E. et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. *Lancet Oncol.* 2016; 17(9): e383-91.
2. Barresi V, Caffo M, Tuccari G. Classification of human meningiomas: lights, shadows, and future perspectives. *Journal of Neuroscience Research*, 2016; 94: 1604-1612.
3. Kunimatsu A, Kunimatsu N, Kamiya K, Katsura M, Mori H, Ohtomo K. Variants of meningiomas: a review of imaging findings and clinical features. *Japanese journal of radiology.* 2016; 34(7): 459-469.
4. Lang FF, Macdonald OK, Fuller GN, DeMonte F. Primary extradural meningiomas: a report on nine cases and review of the literature from the era of computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 2000; 93: 940-950.
5. Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2016; 27: 189-93.
6. Thompson LD, Bouffard JP, Sandberg GD, Mena H. Primary ear and temporal bone meningiomas: a clinicopathologic study of 36 cases with a review of the literature. *Modern pathology.* 2003; 16(3): 236-245.
7. Vlychou M, Inagaki Y, Stacey R, Athanasou NA. Primary intraosseous meningioma: an osteosclerotic bone tumour mimicking malignancy. *Clin Sarcoma Res.* 2016; 6(14): 1-6.
8. McGuire TP, Palme CE, Pérez-Ordóñez B, Gilbert RW, Sándor G K. Primary intraosseous meningioma of the calvaria: analysis of the literature and case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2007; 104(4): e34-e41.
9. Yamamoto J, Kurokawa T, Miyaoka R, Soejima Y, Nishizawa S. Primary intraosseous meningioma in the calvaria: morphological feature changes on magnetic resonance images over several years. *Japanese journal of radiology.* 2015; 33(7): 437-440.
10. Liu Y, Wang H, Shao H, Wang C. Primary extradural meningiomas in head: a report of 19 cases and review of literature. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology.* 2015; 8(5): 5624-5632.
11. Elder JB, Atkinson R, Zee CS, Chen TC. Primary intraosseous meningioma. *Neurosurg Focus.* 2007; 23(4): 1-9.
12. Verma SK, Satyarthee G, Borkar SA, Singh M, Sharma BS. Orbital roof intradiploic meningioma in a 16-year-old girl. *Journal of Pediatric Neurosciences.* 2015; 10(1): 51-54.

### Correspondencia a:

Dr. Gabriel Herrera  
Neurocirujano, Hospital Regional 1ro de Octubre, ISSSTE, Ciudad de México.  
drherreraneuro@hotmail.com

# Meningeomas Múltiples Intracraneales en ausencia de Neurofibromatosis. Reporte de caso y revisión de la literatura

## Multiple Intracranial Meningiomas in the absence of Neurofibromatosis. Case report and literature review

Camilo Armando Benavides Burbano<sup>1</sup>, John Alexander Díaz Medina<sup>2</sup>, Alejandro Osorio Bohórquez<sup>2</sup>, Andrés Felipe Díaz Forero<sup>3</sup>, William Mauricio Riveros Castillo.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de Neurocirugía. Universidad del Rosario. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Neurocirujano. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Estudiante de pregrado Medicina. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

<sup>4</sup> Neurocirujano. Jefe del Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Mayor. Bogotá, Colombia.

*Rev. Chil. Neurocirugía 45: 264-268, 2019*

### Resumen

Los Meningiomas Múltiples (MM) se definen como la aparición de por lo menos dos meningiomas separados espacialmente y que ocurren al mismo tiempo, o más de dos meningiomas que crecen secuencialmente desde dos regiones claramente diferentes, no necesariamente del mismo subtipo patológico, sin la presencia de Neurofibromatosis. Los MM fueron descritos por primera vez en 1889; pero serían Cushing y Eisenhardt en 1938, los primeros en acuñar el término Meningioma y definir el significado de los MM o Meningiomatosis. Es una patología con una baja incidencia, generalmente de comportamiento benigno y de una presentación clínica variada que depende de la localización del meningioma. Actualmente, no se cuenta con una clara descripción fisiopatológica de la enfermedad, sin embargo, se han descrito alteraciones a nivel celular que promueven una diseminación clonal en las meninges. Su abordaje se debe realizar de manera multidisciplinaria, descartando principalmente alteraciones de tipo genético. Adicionalmente, es necesario individualizar al paciente al momento de valorar el estado clínico y los hallazgos imagenológicos para determinar la necesidad de manejo quirúrgico. A continuación se describe el caso de una paciente femenina de 48 años de edad atendida en el Hospital Universitario Mayor, con antecedente de resección de meningioma hace 10 años en región ponto cerebelosa y hace 2 años resección de meningioma en región frontal, a quien se le documentan mediante resonancia magnética MM intracraneales, con estudio para neurofibromatosis negativo.

**Palabras clave:** Meningioma, neurofibromatosis.

### Abstract

Multiple Meningiomas (MM) are defined as the appearance of at least two spatially separated meningiomas occurring at the same time, or more than two meningiomas that grow sequentially from two distinctly different regions, not necessarily from the same pathological subtype, without the presence of Neurofibromatosis. The MM were described for the first time in 1889; but they would be Cushing and Eisenhardt in 1938, the first to use the term Meningioma and define the meaning of Multiple Meningiomas or Meningiomatosis. This is a pathology with low incidence, generally with benign course and with a varied clinical presentation depending on the location of the meningioma. Currently, there is no clear pathophysiological description of the disease, however, cellular alterations have been described, that promote a clonal dissemination in the meninges. Its approach must be carried out in a multidisciplinary manner, discarding mainly genetic disorders. Additionally, it is necessary to independently assess the patient's clinical status and imaging findings to determine the need for surgical management. This is a case of a 48-year-old female patient attended at the Hospital Universitario Mayor, with a history of meningioma resection 10 years ago in pontocerebellar region and 2 years ago in frontal region, who is documented intracranial MM by magnetic resonance, with a negative study for neurofibromatosis.

**Key words:** Meningioma, neurofibromatosis.

## Introducción

Los Meningiomas son tumores extra-axiales, usualmente de comportamiento benigno, que pueden desarrollarse a partir de células meningoteliales de la aracnoides, las granulaciones, el estroma de los espacios perivasculares y los plexos coroideos<sup>3,7,8</sup>, que se presentan de forma aislada y solitaria o en múltiples lesiones. Los MM se definen como la aparición de por lo menos dos Meningiomas separados espacialmente y que ocurren al mismo tiempo, o más de dos Meningiomas que crecen secuencialmente desde dos regiones claramente diferentes, no necesariamente del mismo subtipo patológico, sin la presencia de Neurofibromatosis<sup>2,3,6-8</sup>. Los MM fueron descritos inicialmente por Anfirmow y Blumenna en 1889<sup>2,3,8</sup>, pero serían Cushing y Eisenhardt en 1938, los primeros en acuñar el término Meningioma y definir el significado de los MM<sup>2,7,8</sup>. El comportamiento de los MM usualmente es de carácter benigno<sup>9,11,12</sup>, y su crecimiento puede demostrar diferentes patrones, dentro de los que se incluyen aquellos que no crecen, los que presentan un crecimiento lineal y los de crecimiento exponencial<sup>11</sup>. La mayoría tienen una distribución hemisférica<sup>2,6,7</sup> y sus localizaciones más comunes son a nivel del falx, parasagitales, la convexidad, esfenoideas y el surco olfatorio, siendo la fosa posterior uno de los lugares menos frecuentes<sup>6,7</sup>. En el canal espinal, la localización más común es la torácica, seguida de la cervical y la lumbar<sup>6</sup>. Se decide presentar a continuación, un caso de una paciente con meningiomatosis múltiple con ausencia de neurofibromatosis tipo II.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 48 años de edad, quien acude al servicio de urgencias de nuestra institución por cuadro de cefalea de intensidad en la escala análoga visual de 7/10, holocraneal, tipo picada, la cual no cede con manejo analgésico, la paciente refiere que presenta constantemente episodios de cefalea, aproximadamente 3 veces por mes pero son controlados con analgésicos. Niega pérdida del estado de conciencia o focalizaciones neurológicas. Como antecedente de importancia refiere resección de meningioma a nivel

del ángulo pontocerebeloso derecho hace 10 años y una segunda intervención para resección de meningioma frontal derecho hace 2 años, niega algún otro antecedente de importancia. Al examen físico, no se encuentran alteraciones neurológicas excepto por una hipoacusia derecha secuellar.

Ante la presencia de cefalea intensa con antecedentes quirúrgicos de importancia, es valorada por el servicio de Neurocirugía quienes solicitan una resonancia magnética nuclear cerebral con contraste (Figura 1). Los hallazgos imagenológicos evidencian cambios postoperatorios de craneotomía parasagital anterior derecha y de craniectomía suboccipital ipsilateral por resección de meningiomas según antecedentes, con cambios malácicos frontales y cerebelosos subyacentes a los defectos de abordaje quirúrgico, con evidencia de meningioma en placa residual retro petroso derecho. A su vez se observan múltiples meningiomas supra e infratentoriales los cuales realzan de manera homogénea con el medio de contraste sin características de edema perilesional, sumados a la presencia de masas bilaterales en los conductos auditivos internos. A partir de los hallazgos imagenológicos, surge la sospecha diagnóstica de meningiomatosis múltiple vs neurofibromatosis tipo II.

Se decide optimizar el manejo analgésico logrando mejoría de la sintomatología de la paciente, se descarta por el momento algún tipo de intervención neuroquirúrgica ante la ausencia de edema perilesional y por considerarse que por el momento los meningiomas no son la causa de la cefalea tipo tensional por la que consulta la paciente. Se solicita valoración al grupo de genética clínica quienes realizan prueba de alteraciones del gen de la neurofibromatosis tipo II (NF2), siendo esta negativa.

## Discusión

Los Meningiomas son los tumores cerebrales primarios, no gliales más comunes. Corresponden del 13 al 21% de todos los tumores intracraneales<sup>3-8</sup>, con una incidencia anual total de 7,8 por 100.000 individuos, siendo el 90% de estos benignos. Un 25% de los casos no pueden ser resecados debido a su localización inaccesible y diseminación<sup>5</sup>.

La incidencia de la meningiomatosis sin Neurofibromatosis, según Cushing y Eisenhardt, era del 1 al 2% respecto de todos los casos de Meningiomas<sup>7</sup>. Reportes previos a la época de la Tomografía Computarizada describían una frecuencia menor del 3%, acorde a la cifra anteriormente descrita; sin embargo, desde la aparición de la Tomografía Computarizada la frecuencia de esta patología se aproxima entre 4.5 a 10.5%<sup>2-8,11,12</sup>. Otros autores han descrito cifras más elevadas de prevalencia entre un rango de 8,2 a 16,9% en series de autopsias<sup>2,4</sup>.

Los MM espinales, al igual que la presencia de MM en diferentes compartimientos neuraxiales es rara, solo se han documentado 19 casos en la literatura mundial<sup>2,6</sup>, con una relación hombre:mujer de 1:4<sup>2</sup>.

Respecto a las cifras de pacientes con Neurofibromatosis tipo II, según el estudio de Antinheimo en Finlandia que recluto a un total de 1.713.000 personas, se encontró que 7 (1%) de los 823 pacientes con Meningiomas, tenían MM asociados a Neurofibromatosis tipo II y 29 (4%) de los 823, tenían MM sin una obvia comparecencia de Neurofibromatosis tipo II<sup>4</sup>. Evans et al. describió que 8% de los Meningiomas Múltiples en pacientes adultos podrían estar relacionados con mosaicismos en el gen NF2<sup>4</sup>.

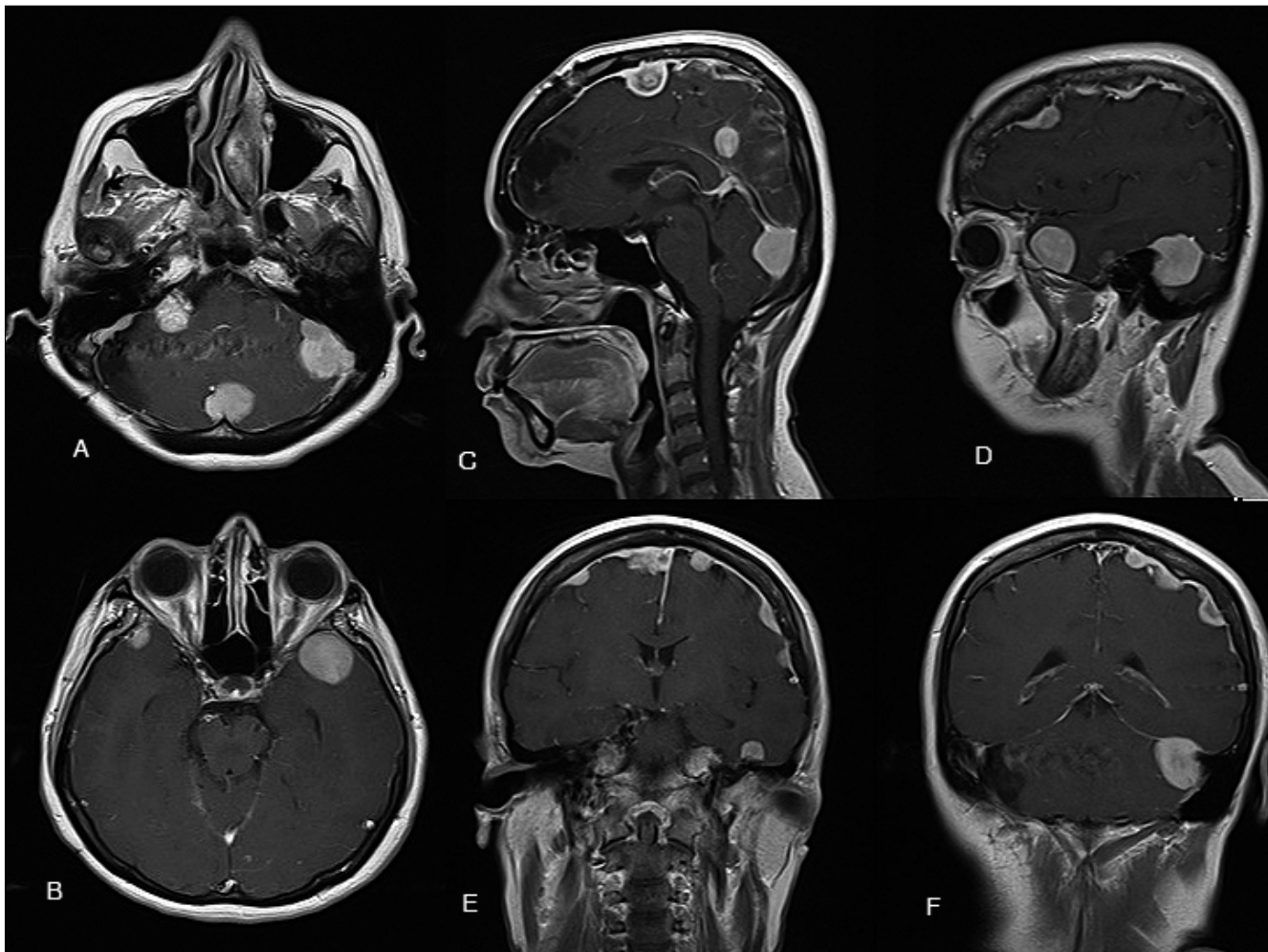
Los MM pueden aparecer esporádicamente, o crecer en el contexto de la Neurofibromatosis tipo II, una enfermedad autosómica dominante, secundaria a la inactivación del gen NF2 localizado en el cromosoma 22q12 u otros trastornos de índole hereditaria, descritos como Meningiomas Múltiples Familiares<sup>11</sup>.

No se tiene completa claridad frente a la fisiopatología de los MM, sin embargo, se ha evidenciado el desarrollo de tumores de manera independiente a partir de eventos transformantes simples en las células, induciendo una diseminación clonal en las meninges, formando múltiples tumores relacionados entre sí<sup>6,10,12</sup>.

A la hora de evaluar en un paciente los posibles factores desencadenantes se debe tener en cuenta:

- Los trastornos genéticos como la Neurofibromatosis tipo II, en la que existe una predisposición a la formación de múltiples tumores benignos como schwannomas, meningiomas yependimomas, estando presentes





**Figura 1.** Resonancia Nuclear Magnética con contraste, cortes axiales, sagitales y coronales que evidencian lesiones extraaxiales múltiples supra e infratentoriales las cuales realzan de manera homogénea con el medio de contraste.

los segundos en casi la mitad de pacientes con esta enfermedad<sup>4,7</sup>. Cabe resaltar que los Meningiomas esporádicos a menudo tienen mutaciones somáticas en el gen NF2, sin que el paciente tenga un espectro clínico de la enfermedad<sup>6</sup>. Se ha planteado que una vez se presenta la mutación en el gen NF2, podría ocurrir una diseminación clonal a través de las meninges<sup>1</sup>, como se enuncio previamente. Además, podrían estar en relación a casos de mosaicismo en el gen NF2<sup>1</sup>. Los Meningiomas de los pacientes con Neurofibromatosis tipo II suelen ser más agresivos que los presentados por los casos esporádicos<sup>4</sup>.

- Otros trastornos genéticos en los que se han reportado casos de MM son el Síndrome de Turner; sin embargo, su aparición parecería estar ligada al

uso de remplazo hormonal en estos pacientes, cuyos reportes de patología enunciaban una alta expresión de receptores de progesterona<sup>1</sup>. Adicionalmente, se han descrito condiciones familiares con Meningiomas Múltiples no asociados a NF2<sup>4,5</sup>, en los que se ha encontrado asociación con alteraciones en la proteína DAL-1, del cromosoma 18p11.3<sup>5</sup>. La pérdida de expresión de NF2 o DAL-1 se ha demostrado en 92% de los Meningiomas esporádicos, con una pérdida combinada del 58%<sup>5</sup>.

- Los Meningiomas guardan relación con los procesos hormonales debido a que se les han evidenciado receptores de estrógeno, progesterona y andrógenos en un 80% de los casos<sup>1,7,8</sup>, ocurriendo una variación de su tamaño durante la fase lútea del ciclo menstrual y el

embarazo<sup>1,3,7,8</sup>. Por lo anterior, se ha propuesto que los MM pueden ocurrir secundariamente a una multicentricidad inherente de los focos dúrales, posiblemente influenciados por factores hormonales<sup>2</sup>. De hecho se ha descrito regresión de los MM tras cesar la terapia con agonistas del estrógeno<sup>1</sup>.

- Se debe evaluar la previa realización de radioterapia, debido a que se ha evidenciado asociación entre esta terapia y la presencia de MM. En algunas series de casos como la de Harrison, en la que se pretendía describir la presencia de Meningiomas posteriores a radioterapia, publicó en sus resultados que el 30% de los casos presentados desarrollaban MM, incluso a dosis bajas como las usadas para el tratamiento de la Tiña Capitis<sup>8</sup>.



La clínica de los pacientes con meningiomas múltiples intracraneales se caracteriza por presentar una amplia sintomatología; dependiendo de la localización de dichas lesiones extraxiales y su efecto compresivo sobre la corteza cerebral<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el síntoma por excelencia en estos pacientes es cefalea, seguido de síndromes convulsivos<sup>8</sup>.

Histológicamente cada uno de los tumores puede tener una variante diferente<sup>2</sup>, pudiéndose observar la ocurrencia de diferentes grados de malignidad en los nódulos en un tercio de los MM<sup>7</sup>. Los tipos histológicos reportados incluyen los psamomatosos, fibroblásticos, meningoteliales y transicionales<sup>7</sup>. El estudio diagnóstico de elección es la resonancia nuclear magnética; caracterizándose por comportarse radiológicamente similares a los Meningiomas aislados, siendo estas lesiones extraxiales que realizan uniformemente al contraste, la presencia de la cola dural y el desencadenamiento de poco o ningún edema perilesional<sup>6</sup>.

La cirugía es el tratamiento de elección para los MM, siempre y cuando se cumpla que sean Meningiomas sintomáticos, o que sean lesiones asintomáticas mayores de 3 cm en tamaño y quirúrgicamente accesibles o que sea una lesión sintomática en expansión o con edema<sup>7,8</sup>. Por lo anterior, constituye un reto para el neurocirujano la elección del tratamiento quirúrgico debido a que se deben evaluar las lesiones de forma

individual y se debe tener en cuenta cuál lesión o lesiones se deben remover inicialmente<sup>2,6,7,11</sup>. La mera presencia de múltiples lesiones no justifica la remoción total de las mismas<sup>7,11</sup>. En lo posible, el objetivo del tratamiento quirúrgico es alcanzar un grado de I o II en la clasificación de Simpson<sup>8,9</sup>. Es necesario tener en cuenta que histológicamente cada uno de los tumores podría tener una variante específica<sup>6</sup>.

Otro tipo de tratamiento que se ha estudiado es la radioterapia y la radiocirugía, ya sea como tratamiento inicial o como terapia adyuvante a una resección quirúrgica incompleta; sin embargo, el tratamiento con estas opciones terapéuticas puede inducir una transformación maligna y desarrollo de tumores adyacentes, particularmente si se usa en caso de MM asintomáticos<sup>4</sup>. El pronóstico suele ser bueno y algunos estudios no han mostrado recurrencia en las evaluaciones de seguimiento<sup>7</sup>. La tasa de crecimiento absoluto anual de Meningiomas asintomáticos, según Nakamura, es de 0,73 a 1,67 cm<sup>3</sup> por año<sup>7</sup>. El crecimiento depende según la edad<sup>7</sup>. Otros estudios han encontrado tasas de crecimiento de 0,34 a 0,46 cm<sup>3</sup> al año, no obstante, estos resultados no tienen una adecuada significancia estadística<sup>11</sup>. Incluso se ha encontrado que el número de Meningiomas podría no estar asociado con un aumento en su tasa de crecimiento; sin embargo, al igual que lo anterior, todo ello solo deriva de series de casos con tamaños

de población pequeñas<sup>11</sup>. Los tumores pequeños o asintomáticos pueden ser seguidos imagenológicamente cada 6 a 12 meses, especialmente en mayores de 65 años<sup>2,3,6-8</sup>. El grado de clasificación histológica tiene implicaciones en la recurrencia y diseminación del tumor<sup>9</sup>.

## Conclusiones

La Meningiomatosis Múltiple es una entidad rara, poco frecuente; en la cual se deben descartar la presencia de síndromes neurocutáneos, principalmente la neurofibromatosis tipo II. A su vez, su tratamiento quirúrgico se encuentra direccionado ante la presencia de meningiomas sintomáticos, o aquellos asintomáticos mayores de 3 cm en tamaño y quirúrgicamente accesibles, o que sea una lesión sintomática en expansión o con edema; lo cual constituye un reto quirúrgico para el neurocirujano.

Se espera que el caso aquí descrito ayude a crear y fortalecer normas de atención y abordaje de pacientes con meningiomatosis múltiples, así como ampliar el posible espectro de manifestaciones clínicas de este tipo de patologías e incentive a un abordaje interdisciplinario, en el que la genética juega un rol importante.

**Recibido: 13 de febrero de 2019**

**Aceptado: 28 de marzo de 2019**

## Referencias

1. Amelot A, Lemaistre G, Cornu P, Kalamarides M, Peyre M. Multiple meningiomas in patients with Turner syndrome. *Acta Neurochir* 2015; 157: 621-623.
2. Bhatoo H. Simultaneous occurrence of multiple meningiomas in different neuraxial compartments. *Neurology India* 2003; 51(2): 263-265.
3. Djoubairou B, Karekezi C, Moussé N, Doleagbenou A, Gana R, Abbadi N, et al. Méningiome intracrânien multiple: expérience du service de neurochirurgie CHU Avicenne Rabat - Salé, à propos de 4 cas et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal* 2014; 1-5.
4. Goutagny S, Kalamarides M. Meningiomas and neurofibromatosis. *J Neurooncol* 2010; 99: 341-347.
5. Heinrich B, Hartmann C, Stemmer A, Louis D, MacCollin M. Multiple meningiomas: investigating the molecular basis of sporadic and familial forms. *Int. J. Cancer* 2003; 103: 483-488.
6. Jain S, Sundar V, Sharma V, Goel R, Prasanna K. Multiple spinal and cranial meningiomas: A case report and review of literature. *Asian J Neurosurg* 2015; 10(2): 132-134.
7. Koech F, Orege J, Ndiangul F, Macharla B, Mbaruku N. Multiple Intracranial Meningiomas: A Review of the Literature and a Case Report. *Case Reports in Surgery* 2013; 2013: 1-4.
8. Lynch J, Sales L, Welling L, Cardoso R. Multiple Intracranial Meningiomas. Diagnosis, biological behavior and treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(3-B): 702-707.
9. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley T, McDermott M, Raizer J, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122: 4-23.

10. Stangl A, Wellenreuther R, Lenartz D, Kraus J, Menon A, Schramm J, et al. Clonality of multiple meningiomas. *J. Neurosurg* 1997; 86: 853-858.
11. Wong R, Wong A, Vick N, Farhat H. Natural history of multiple meningiomas. *Surg Neurol Int* 2013; 4(71): 1-5.
12. Yang G, Chen X, Li C, Zhang D, Zhang W, Shi C, et al. Multiple Meningiomas Characterized by Benign and Malignant Tumor Entities. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2013; 19: 984-986.

**Correspondencia a:**

Andrés Felipe Díaz Forero  
Carrera 24 # 63C-69, Bogotá, Colombia.  
(+57)3208157135  
andresfelipe.diaz@urosario.edu.co

# Miembros distinguidos de la Neurocirugía Chilena

## Maestros de la Neurocirugía Chilena

† Prof. Dr. Héctor Valladares Arriagada (1983)  
 † Prof. Dr. Eduardo Fuentes Besoain (1983)  
 † Prof. Dr. Reinaldo Poblete Grez (1996)

## Miembros Honorarios Nacionales

### Medalla “Prof. Dr. Alfonso Asenjo Gómez” a:

† Prof. Dr. Luciano Basauri Tocchetton (2001)  
 † Prof. Dr. Jorge Méndez Santelices (2002)  
 Prof. Dr. Leonidas Quintana Marín (2007)

## Medallas

### “Prof. Dr. Héctor Valladares Arriagada” a:

Prof. Dr. Selim Concha Gutiérrez (2001)  
 Prof. Dr. Renato Chiorino Radælli (2001)  
 Prof. Dr. Juan Carlos Gómez González (2001)  
 Prof. Dr. Boris Flandez Zbinden (2001)  
 † Prof. Dr. Jorge Méndez Santelices (2001)  
 Prof. Dr. Miguel Miranda Gacitua (2001)  
 † Prof. Dr. Jacinto Cornejo Montalvo (2002)  
 Dr. Aurelio Matus Santos (2002)  
 Dr. Juan Ricardo Olivares Alarcón (2002)  
 Prof. Dr. Mario Poblete Muñoz (2002)  
 Dr. Héctor Valladares Asmussen (2002)  
 † Prof. Dr. Gustavo Díaz Pérez (2003)  
 † Dr. Pablo Donoso Yáñez (2003)  
 Prof. Dr. Antonio Mirallana Tobar (2008)  
 Prof. Dr. Patricio Tagle Madrid (2008)  
 Dr. Enrique Colín Bordialí (2014)  
 Dr. Patricio Loayza Wilson (2014)  
 † Dr. Alfredo Yáñez Lermada (2015)  
 Dr. Arturo Zuleta Ferreira (2015)  
 Dr. Carlos Martínez Torres (2017)  
 Dr. David Rojas Pinto (2017)  
 † Dr. Luis Elso Sanhueza (2018)

## Miembros Honorarios Extranjeros

Prof. Dr. José Ribe (Portugal 1966)  
 Prof. Dr. Bernard Pertuisset (Francia 1966)  
 Prof. Dr. Valentine Logue (Gran Bretaña 1969)  
 Prof. Dr. Jinnai Denosuke Jinai (Japón, 1969)  
 Prof. Jean Tavernier (Francia, 1969)  
 Prof. Dr. Peter Rottgen (Alemania, 1969)  
 Prof. H.W. Pia (Alemania, 1969)  
 Prof. Dr. Harry Kaplan (U.S.A., 1969)  
 Prof. Dr. Arnaldo Pansini (Italia 1971)  
 Prof. Dr. G. Sterba (Leipzig, 1972)  
 Prof. Dr. H. Niebeling (Leipzig, 1972)  
 Prof. Dr. M. C. Sancho (México, 1972)  
 Prof. Dr. A. González (Argentina, 1972)  
 Prof. Dr. R. Vigouroux (Francia, 1972)  
 Prof. Dr. Fabio Columella (Italia, 1972)

Prof. Dr. J. Brihaye (Bélgica, 1972)  
 Prof. Dr. Wilhem. Lujendick (Holanda, 1972)  
 Prof. Dr. Thomas Ballantine (USA, 1973)  
 Prof. Dr. Jiro Susuki (Japón 1977)  
 Dr. Daniel Carleton Gajdusek (USA 1977)  
 Prof. Dr. Pierre Galibert (Francia 1989)  
 Prof. Dr. Armando Basso (Argentina 1989)  
 Dr. José Carlos Bustos (España 2002)  
 Prof. Dr. Albert Rhoton (USA 2004)  
 Prof. Dr. Evandro De Oliveira (Brasil 2007)  
 Prof. Dr. Yves Keravel (Francia 2008)  
 Prof. Dr. Michel Zerah (Francia 2009)  
 Dr. Marcos Masini (Brasil 2009)

## Miembros Correspondientes

Dr. Jacques Therón (Francia 1978)  
 Dr. Leo Ditzel (Brasil 1978)  
 Prof. Dr. Pierre Galibert (Francia 1979)  
 Prof. Dr. Friederich Loens (Alemania 1979)  
 Dr. Armando Basso (Argentina 1979)  
 Dr. Enrique Pardau (Argentina 1979)  
 Dr. Carlos Budula (Argentina 1979)  
 Dr. Maurice Choux (Francia 1983)  
 Dr. Gilberto Machado de Almeida (Brasil 1983)  
 Dr. Roberto Heros (USA 1984)  
 Dr. Jiri Vitek (USA 1984)  
 Dr. Gómez (Colombia 1985)  
 Dr. James I. Ausman (USA 1986)  
 Dr. Manuel Dujovny (USA 1986)  
 Dr. Osvaldo Betti (Argentina 1987)  
 Dr. Raul Marino Jr. (Francia 1987)  
 Dr. Alberto Eurnekian (Argentina 1987)  
 Dr. Ya-Du Chao (China 1987)  
 Dr. L. M. Auer (Austria 1988)  
 Dr. Jorge Abel Monges (Argentina 1988)  
 Dr. Steimlé (Francia 1991)  
 Dr. Michael Scott (USA 1992)  
 Dr. Pedro Lylyk (Argentina 1993)  
 Prof. Dr. Bernard George (Francia 1994)  
 Dr. Claudio Feler (USA 1996)  
 Dr. Patrick Johnson (USA 1996)  
 Dr. Albrecht Harders (Alemania 1996)  
 Dr. Carlos Pesce (Argentina 1996)  
 Dr. C. Sainte Rose (Francia 1996)  
 Prof. Dr. Jorge A. Monges (Argentina 1996)  
 Prof. Dr. Peter Black (USA 1997)  
 Prof. Dr. Fred Epstein (USA 1997)  
 Dr. Athos Alves de Souza (Brasil 1997)  
 Prof. Dr. Erick Wolf (USA 1997)  
 Dr. Marcos Masini (Brasil 1997)  
 Dr. Jacques Morcos (USA 1997)  
 Dr. Michel Zerah (Francia 1997)

Prof. Dr. Issam Awad (USA 1998)  
 Prof. Dr. Randall M. Chesnut (USA 1998)  
 Prof. Dr. Yves Keravel (Francia 1999)  
 Prof. Dr. Marc Tadie (Francia 1999)  
 Prof. Dr. Luis Marti-Bonmati (España 2000)  
 Prof. Dr. Evandro de Oliveira (Brasil 2000)  
 Dr. Samuel Zymberg (Brasil 2001)  
 Dr. Alberto Biestro (Uruguay 2001)  
 Dr. Juli Antico (Argentina 2001)  
 Dr. Héctor Giocoli (Argentina 2001)  
 Dr. Jacques Moret (Francia 2001)  
 Dr. Gilles Perrin (Francia 2001)  
 Dr. Francisco Morales R. (España, 2002)  
 Dr. David Reardon (USA, 2002)  
 Dr. Leonel Limonte (USA, 2002)  
 Dr. Ernesto Martínez (México, 2002)  
 Dra. Lilia De La Maza (México, 2002)  
 Dra. Graciela Zuccaro (Argentina, 2002)  
 Dr. Fabián Piedimonte (Argentina, 2002)  
 Prof. Dr. Edward Benzel (USA, 2003)  
 Prof. Dr. Santiago Lubillo (España, 2003)  
 Dr. Rodolfo Ondarza (México, 2003)  
 Dr. Aizik Wolf (USA, 2003)  
 Dr. Paolo Cappabianca (Italia, 2004)  
 Dr. Carlos Gagliardi (Argentina, 2004)  
 Prof. Dr. Danielle Rigamonti (USA, 2004)  
 Prof. Dr. Harold ReKate (USA, 2004)  
 Dr. Hugo Pomata (Argentina, 2004)  
 Prof. Dr. Sunil Patel (USA, 2004)  
 Prof. Dr. Jacques Caemaert (Bélgica, 2004)  
 Prof. Dr. Albino Bricolo (Italia, 2004)  
 Prof. Dr. Angel Viruega (Argentina, 2005)  
 Dr. Arthur Cukiert (Brasil, 2005)  
 Dr. Ricardo Ramina (Brasil, 2005)  
 Dr. Jean Pierre Saint-Maurice (Francia, 2005)  
 Dr. Manoel Teixeira (Brasil, 2007)  
 Dr. Luiz Carlos De Alencastro (Brasil, 2007)  
 Dr. Richard Fessler (USA, 2007)  
 Dr. Sergio Cavalheiro (Brasil, 2008)  
 Dra. Susan Chang (USA, 2008)  
 Dr. Juha Hernesniemi (Finlandia, 2008)  
 Dr. Ronald Juzty (USA, 2008)  
 Dr. José Pineda (USA, 2008)  
 Dr. Stephen Rittland (USA, 2008)  
 Dr. Carlos Rivera (Colombia, 2008)  
 Dr. Himmler Serrato (Colombia, 2008)  
 Dr. Teiji Tominaga (Japón, 2008)  
 Dr. Hunt Bajter (USA, 2009)  
 Dr. Bernhard Bauer (Alemania, 2009)  
 Dr. José Soriano (México, 2009)  
 Dr. Ricardo Ramina (Brasil, 2009)  
 Dr. Alejandro Méndez (USA, 2011)

## Lista de socios 2019

# Sociedad de Neurocirugía de Chile

### Abarca Carrasco, Benjamín

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: mirkoabarca@gmail.com

### Acevedo Gallardo, Hernán

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: neuronalnet@hotmail.com

### Aguilera Rodríguez, Sergio

Institución: Hosp. Naval Almirante Neff  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Viña del Mar  
 e.mail: aguilera71@gmail.com

### Aguirre Padilla, David

Institución: Hosp. San Borja Arriarán  
 Dirección: Santa Rosa 1234  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: dh.aguirre.md@gmail.com

### Aros Ojeda, Pedro

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: drpedroaros@gmail.com

### Ayach Núñez, Freddy

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: freddy\_ayach@yahoo.es

### Baabor Aqueveque, Marcos

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: marcosbaabor@yahoo.com

### Barrientos Dumenés, Nelson

Ciudad: Santiago  
 e.mail: nbarrientosd@vtr.net

### Bedoya Barrios, Pedro

Institución: Hosp. Regional de Copiapó  
 Dirección: Unidad de Neurocirugía  
 Ciudad: Copiapó  
 e.mail: bedoyapedro@gmail.com

### Bennett Colomer, Carlos

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 e.mail: carlos.bennett@gmail.com

### Bustos Garrido, Patricio

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Independencia - Santiago  
 e.mail: pbustosg@gmail.com

### Butrón Vaca, Marcelo

Institución: Hosp. del Profesor  
 Dirección: Alameda 4860  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: ombutron@gmail.com

### Cabrera Cousiño, Juan Pablo

Institución: Hosp. Guillermo Grant Benavente  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: jpccvolley@hotmail.com

### Campos López, Gabriel

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: gcampos2@gmail.com

### Campos Puebla, Manuel

Institución: Clínica Las Condes  
 Dirección: Lo Fontecilla 441  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: mcampos@clinicalascondes.cl

### Canitrot Paniagua, Mario

Institución: Clínica Indisa  
 Dirección: Av. Santa María 1810  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: mariocanitrot@gmail.com

### Cantillano Carrera, Luis

Institución: Hosp. Regional de Concepción  
 Dirección: San Martín 1436  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: lsegundocantillano@gmail.com

### Cantillano Malone, Cristián

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
 Dirección: Marcoleta 367  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: christiancantillano@gmail.com

### Carmona Ramsy, Pablo

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: prcr72@gmail.com

### Carrasco Riveros, Raúl

Institución: Universidad de Antofagasta  
 Dirección: Av. Argentina 2000  
 Ciudad: Antofagasta  
 e.mail: peco999@hotmail.com

### Castro Nilo, Pedro

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Av. Seminario s/n  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: pcastronilo@gmail.com

### Cerda Cabrera, Jorge

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Av. Seminario s/n  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: dr.jcerda@gmail.com

### Colin Bordali, Enrique

e.mail: enriquecolinb@gmail.com

### Concha Gutiérrez, Selim

e.mail: selimconchag@gmail.com

### Concha Julio, Enrique

Institución: Clínica Las Condes  
 Dirección: Lo Fontecilla 441  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: econcha@clinicalascondes.cl

### Contreras Seitz, Luis

Institución: Clínica Las Condes  
 Dirección: Lo Fontecilla 441  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: lcontrerass@clinicalascondes.cl

### Corvalán Latapia, René

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: rene@corvalan.cl

### Cox Vial, Pablo

Institución: Hosp. C. Van Buren  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 e.mail: pablo.cox@gmail.com

### Cuadra Cárdenas, Octavio

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: octaviocuadracardenas@gmail.com

### Cubillos Lobos, Alejandro

Institución: Clínica Indisa  
 Dirección: Av. Santa María 1810  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: alejandrocubillos@hotmail.com

### Cuevas Seguel, José Luis

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Serv. Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: cuevasseguel.joseluis@gmail.com

### Chiorino Radaelli, Renato

**De Ramón Silva, Raúl**

Institución: Hosp. Militar  
 Dirección: Av. Larraín 9100  
 Ciudad: La Reina - Santiago  
 e.mail: rdr@mi.cl

**Del Villar Pérez-Montt, Sergio**

Institución: Hospital Clínico Universidad Católica  
 Dirección: Marcoleta 352 2º Piso  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: sergiodelvillar@gmail.com

**Díaz Ríos, Roberto**

Institución: Hospital Regional de Rancagua  
 Dirección: Alameda 3065  
 Ciudad: Rancagua  
 e.mail: rdiazrios@icloud.com

**Espinoza García, Esteban**

Institución: Hosp. San Camilo  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: San Felipe  
 e.mail: estebes@gmail.com

**Fassler Rebon, André**

Institución: Clínica Dávila  
 Dirección: Av. Recoleta 464  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: dr.fassler@gmail.com

**Figueroa Rebolledo, Guillermo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: fgfigueroa@hotmail.com

**Flandez Jadue, Boris**

Institución: Hospital Base Valdivia  
 Dirección: Av. Simpson 850  
 Ciudad: Valdivia  
 e.mail: flandezjadue@yahoo.com

**Flandez Zbinden, Boris**

e.mail: bflandez@uach.cl

**Flores Salinas, Jorge**

Institución: Hospital de Carabineros  
 Dirección: Av. Tobalaba 155 Of. 507  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: marias@mi.cl

**Fortuño Muñoz, Gonzalo**

Institución: Hosp. Herminda Martín de Chillán  
 Dirección: Francisco Ramírez 10  
 Ciudad: Chillán  
 e.mail: gonzalo.fortuno@gmail.com

**Fuentes de la Fuente, Jaime**

Institución: Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: drfuentes@gmail.com

**García Molina, Julio**

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Serv. Neurocirugía  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: drjulogarcianeuro@hotmail.com

**Gleiser Joo, Kenneth**

Ciudad: Viña del Mar  
 e.mail: kgleiser@vtr.net

**Gómez González, Juan C.**

Ciudad: Santiago.

**González Guerra, Oscar**

Institución: Hosp. Regional de Los Ángeles  
 Dirección: Avenida Ricardo Vicuña N°147  
 Ciudad: Los Ángeles  
 e.mail: zelaznog.oscar@gmail.com

**González Vicuña, Francisco**

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
 Dirección: San Ignacio 725  
 Ciudad: Valparaíso  
 e.mail: fragonvic@gmail.com

**Goycoolea Robles, Andrés**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: anigoro@yahoo.com

**Gujardo Hernández, Ulises**

Institución: Hosp. Regional de Temuco  
 Dirección: M. Montt 115  
 Ciudad: Temuco  
 e.mail: ulisesguajardo@gmail.com

**Guzmán Kramm, Carlos**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo  
 Dirección: Av. Videla s/n  
 Ciudad: Coquimbo  
 e.mail: cgkramm@gmail.com

**Guzmán Rojas, Víctor**

Institución: Clínica La Portada  
 Dirección: Coquimbo 712 Of. 502  
 Ciudad: Antofagasta  
 e.mail: guzmanescob@hotmail.com

**Heider Rojas, Klaus**

Institución: Hosp. Clínico San Pablo  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Coquimbo  
 e.mail: klausheid@gmail.com

**Holmgren Darrigrandi, Pablo**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel - Santiago  
 e.mail: pablohcl@yahoo.com

**Jarufe Yoma, Francisco**

Institución: Hospital Militar  
 Dirección: Av. Larraín 9100  
 Ciudad: La Reina - Santiago  
 e.mail: jarufeyoma@yahoo.com

**Jiménez Palma, Oscar**

Institución: Hosp. Regional de Temuco  
 Dirección: M. Montt 115  
 Ciudad: Temuco  
 e.mail: oscarjimenezpalma@gmail.com

**Koller Campos, Osvaldo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: okollercampos@gmail.com

**Lacramette Gajardo, Jacqueline**

Institución: Clínica Cordillera  
 Dirección: Alejandro Fleming 7889  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: jlacramette@yahoo.com

**Lara Pulgar, Pablo**

Institución: Hospital Clínico Herminda Martín  
 Dirección: Av. Francisco Ramírez N° 10.  
 Ciudad: Chillán  
 email: pablolar7188@gmail.com

**Lemp Miranda, Melchor**

Institución: Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: mlemp@hcuch.cl

**Loayza Wilson, Patricio**

e.mail: patricioloayza@hotmail.com

**Lorenzoni Santos, José**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
 Dirección: Marcoleta 367  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: jglorenzoni@hotmail.com

**Luna Andrades, Francisco**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: flunaa@gmail.com

**Marengo Olivares, Juan José**

Institución: Instituto de Neurocirugía A. Asenjo  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: marengoneurocir@gmail.com

**Martínez Plummer, Hugo**

Institución: Clínica Dávila  
 Dirección: Recoleta 464  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: hmartinez@davila.cl

**Martínez Torres, Carlos**

Institución: Hospital FACH  
 Dirección: Av. Las Condes 8631  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: carmartinez@gmail.com

**Massaro Marchant, Paolo**

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
 Dirección: San Ignacio s/n  
 Ciudad: Valparaíso  
 e.mail: paolo\_massaro@yahoo.com

**Mauersberger Stein, Wolfgang**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel - Santiago  
 e.mail: heinz.mauersberger@usach.cl

**Melo Monsalve, Rómulo**

Institución: Instituto de Neurocirugía A. Asenjo  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: rmelo@manquehue.net

**Mery Muñoz, Francisco**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
 Dirección: Marcoleta 367  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: franciscoemery@hotmail.com

**Miranda Gacitua, Miguel**

Institución: Clínica Reñaca  
 Dirección: Anabaena 336, Jardín del Mar  
 Ciudad: Reñaca, Viña del Mar  
 e.mail: mimiga@vtr.net

**Morales Pinto, Raúl**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel - Santiago  
 e.mail: raulemoralesp@gmail.com

**Moyano Pérez, Felipe**

Institución: Hospital Dipreca  
 Dirección: Vital Apoquindo 1200 5º Piso  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: felipemoyano78@gmail.com



**Müller Granger, Erick**

Institución: Neuromédisa  
Dirección: Av. Libertad 1405 Of. 301  
Ciudad: Viña del Mar  
e.mail: emullerg@gmail.com

**Müller Riquelme, José M.**

Institución: Hospital Regional de Rancagua  
Dirección: Alameda 3065  
Ciudad: Rancagua  
e.mail: jmmullerr@gmail.com

**Muñoz Gajardo, Rodolfo**

Institución: Hospital Regional de Talca  
Dirección: 1 Norte 13 Oriente 1951  
Ciudad: Talca  
e.mail: rm.neuro@gmail.com

**Mura Castro, Jorge**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: jorgemuramd@gmail.com

**Norambuena Sepúlveda, Filadelfo**

Institución: Hospital Regional de Puerto Montt  
Dirección: Servicio de Neurocirugía  
Ciudad: Puerto Montt  
e.mail: fitonora@hotmail.com

**Olivares Villarroel, Abel**

Institución: Clínica Arauco Salud  
Dirección: Avda. Presidente Kennedy 5413-B.  
Parque Arauco  
Ciudad: Las Condes - Santiago  
e.mail: dr.abel.olivares@gmail.com

**Orellana Tobar, Antonio**

Institución: Universidad de Valparaíso  
Dirección: Angamos 655  
Ciudad: Viña del Mar  
e.mail: draot@vtr.net

**Ortega Ricci, Eduardo**

Institución: Universidad Austral de Valdivia  
Dirección: Casilla 1258  
Ciudad: Valdivia  
e.mail: ortegaricci@gmail.com

**Ortiz Pommier, Armando**

Institución: Clínica Las Condes  
Dirección: Lo Fontecilla 441  
Ciudad: Las Condes - Santiago  
e.mail: aortiz@clc.cl

**Otayza Montagnon, Felipe**

Institución: Clínica Las Condes  
Dirección: Lo Fontecilla 441  
Ciudad: Las Condes - Santiago  
e.mail: fotayza@clinicalascondes.cl

**Oyarzo Ríos, Jaime**

Institución: Hospital Barros Luco-Trudeau  
Dirección: Av. José M. Carrera 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
e.mail: joyarzor@yahoo.com

**Páez Nova, Maximiliano**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: neuromar01@gmail.com

**Palma Varalla, Luis**

e.mail: luchopalma@hotmail.com

**Parra Bustamante, Marcelo**

Institución: Clínica Dávila  
Dirección: Av. Recoleta 464  
Ciudad: Santiago  
e.mail: docparra@gmail.com

**Parra Fierro, Gilda**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo  
Dirección: Av. Videla s/n  
Ciudad: Coquimbo  
e.mail: gildaparrafierro@gmail.com

**Pavez Salinas, Alonso**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo  
Dirección: Av. Videla s/n  
Ciudad: Coquimbo  
e.mail: apavez@ucn.cl

**Perales Cabezas, Iván**

Institución: Hosp. San Pablo de Coquimbo  
Dirección: Av. Videla s/n  
Ciudad: Coquimbo  
e.mail: ivanperalescabezas@gmail.com

**Pinto Vargas, Jaime**

Institución: Hospital Regional de Concepción  
Dirección: San Martín 1436  
Ciudad: Concepción  
e.mail: jaimempinto@gmail.com

**Poblete Poulsen, Tomás**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: tompoblete@gmail.com

**Quintana Marín, Leonidas**

Institución: Hosp. Carlos Van Buren  
Dirección: San Ignacio 725  
Ciudad: Valparaíso  
e.mail: leonquin@gmail.com

**Ravera Zunino, Franco**

Institución: Hospital Regional de Rancagua  
Dirección: Alameda 3065  
Ciudad: Rancagua  
e.mail: fraveraz@yahoo.com

**Riquelme Segovia, Luis Fco**

Institución: Clínica Dávila - Radiocirugía  
Dirección: Av. Recoleta 464 - Edif. D Piso - 1  
Ciudad: Santiago  
e.mail: 74lfrs@gmail.com

**Rivas Weber, Walter**

Institución: Hosp. Regional de Concepción  
Dirección: Chacabuco 916  
Ciudad: Concepción  
e.mail: rivas.weber@gmail.com

**Rivera Miranda, Rodrigo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Santiago  
e.mail: riveranrx@gmail.com

**Rodríguez Covili, Pablo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: prc@neuroclinica.cl

**Rojas Pinto, David**

Institución: Hosp. Barros Luco-Trudeau  
Dirección: Gran Avenida 3204  
Ciudad: San Miguel - Santiago  
e.mail: drojasp@vtr.net

**Rojas Valdivia, Ricardo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
e.mail: rojasval@vtr.net

**Rojas Zalazar, David**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: drojasz@gmail.com

**Rojas Zalazar, Francisco**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: frojasz@hotmail.com

**Rosel Troncoso, Felipe**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
e.mail: frossel@gmail.com

**Ruiz Ramírez, Alvaro**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: alvaroruiz@vtr.net

**Santorcuato Fuentes, Francisco**

Institución: Hosp. Del Trabajador  
Dirección: Ramón Carnicer 185  
Ciudad: Santiago  
e.mail: fsantorcuato@hotmail.com

**Sfeir Vottero, Felipe**

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
Dirección: Servicio de Neurocirugía  
Ciudad: Puerto Montt  
e.mail: fejsfeir@gmail.com

**Silva Gaete, David**

Institución: Hosp. Regional de Concepción  
Dirección: San Martín 1436  
Ciudad: Concepción  
e.mail: dsilvainc@hotmail.com

**Stipo Rosales, Juan**

Institución: Hospital Regional de Osorno  
Dirección: Serv. Neurocirugía  
Ciudad: Osorno  
e.mail: juanostipo@gmail.com

**Suárez Saavedra, Gonzalo**

Institución: Hosp. Clínico Fuerza Aérea de Chile  
Dirección: Av. Las Condes 8631  
Ciudad: Las Condes, Santiago  
e.mail: gsuaresz.md@gmail.com

**Tagle Madrid, Patricio**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
Dirección: Marcoleta 367  
Ciudad: Santiago  
e.mail: ptagle@med.puc.cl

**Taha Moretti, Lientur**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
Dirección: Av. José M. Infante 553  
Ciudad: Providencia - Santiago  
e.mail: lientur.taha@gmail.com

**Torche Astete, Máximo**

Ciudad: Concepción  
e.mail: maxtorche@gmail.com

**Torche Vélez, Esteban**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
 Dirección: Servicio de Neurocirugía  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: etorche@gmail.com

**Valdés Whittle, Cristián**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: cvaldesw@yahoo.com

**Valdivia Bernstein, Felipe**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: felipevaldivia@manquehue.net

**Valenzuela Abasolo, Sergio**

Institución: Clínica Alemana  
 Dirección: Av. Manquehue Norte 1407  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: valen1@manquehue.net

**Valenzuela Córdova, Samuel**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: samvalenzu@yahoo.com

**Valladares Asmussen, Héctor**

Ciudad: Viña del Mar

**Vallejo Geiger, Rodrigo**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Providencia - Santiago  
 e.mail: rodvallejo@yahoo.com

**Varela Hernández, Ariel**

Institución: Hospital Regional de Talca  
 Dirección: Servicio Neurocirugía  
 Ciudad: Talca  
 e.mail: varelahernandezariel@gmail.com

**Vasconez Fabre, José V.**

Institución: Hospital del Profesor  
 Dirección: Alameda 4860  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: josevasconez04@gmail.com

**Vázquez Soto, Pedro**

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Independencia - Santiago  
 e.mail: pvazquez@yahoo.es

**Vergara Cabrera, Miguel**

Institución: Clínica San José  
 Dirección: Juan Noé 1370  
 Ciudad: Arica  
 e.mail: mavergarac@hotmail.com

**Vielma Pizarro, Juan**

Institución: Hospital C. Van Buren  
 Dirección: Casilla 616  
 Ciudad: Viña del Mar  
 e.mail: jvielma96@gmail.com

**Vigueras Aguilera, Roberto**

Institución: Hospital del Trabajador de Concepción  
 Dirección: Cardenio Avello 36  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: robertoviguerasa@gmail.com

**Vigueras Aguilera, Rogelio**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
 Dirección: San Martín 1436  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: rogeliovigueras@gmail.com

**Vigueras Alvarez, Sebastián**

Institución: Hospital Guillermo Grant Benavente  
 Dirección: San Martín 1436  
 Ciudad: Concepción  
 e.mail: savigueras@hotmail.com

**Villanueva Garín, Pablo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad Católica  
 Dirección: Marcoleta 352, 2º Piso  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: pvg@med.puc.cl

**Yokota Beuret, Patricio**

Institución: Hospital C. Van Buren  
 Dirección: Servicio Neurocirugía  
 Ciudad: Valparaíso  
 e.mail: yokota.patricio@gmail.com

**Zamboni Tognolini, Renzo**

Institución: Clínica Dávila  
 Dirección: Recoleta 464  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: rzamboni@doctor.com

**Zárate Azócar, Adrián**

Institución: Hosp. Clínico Mutual de Seguridad  
 Dirección: Av. Lib. Bdo. O'Higgins 4848  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: dr.adrian.zarate@gmail.com

**Zomosa Rojas, Gustavo**

Institución: Hosp. Clínico Universidad de Chile  
 Dirección: Santos Dumont 999  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: gzomosar@hotmail.com

**Zuleta Ferreira, Arturo**

Institución: Clínica Alemana  
 Dirección: Av. Manquehue Norte 1407  
 Ciudad: Las Condes - Santiago  
 e.mail: zuletaneurocir@hotmail.com

**Lista de Socios Meritantes 2019  
Sociedad de Neurocirugía de Chile****Albiña Palmarola, Pablo**

Institución: Hosp. Barros Luco- Trudeau  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel, Santiago.  
 e.mail: pablo.a.med@gmail.com

**Diocares Quevedo, Gonzalo**

Institución: Posta Central  
 Dirección: Av. Portugal 125  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: gdiocares@gmail.com

**Lecaros Halvorsen, Nicolás**

Institución:  
 Dirección:  
 Ciudad:  
 e.mail: nicolas.lecaros@gmail.com

**Muñoz Groff, Juan S.**

Institución: Hospital Regional de Coyhaique  
 Dirección: Dr. Jorge Ibar 068  
 Ciudad: Coyhaique  
 e.mail: sebastiangroff@gmail.com

**Tabilo Sepúlveda, Jorge**

Institución: Hosp. Regional de Puerto Montt  
 Dirección: Av. Seminario s/n  
 Ciudad: Puerto Montt  
 e.mail: jorge.tabilo@gmail.com

**Núñez Torres, Nicolás**

Institución: Hosp. Barros Luco- Trudeau  
 Dirección: Gran Avenida 3204  
 Ciudad: San Miguel, Santiago.  
 e.mail: nunez.to@gmail.com

**Hernández Alvarez, Víctor**

Institución: Instituto de Neurocirugía  
 Dirección: Av. José M. Infante 553  
 Ciudad: Santiago  
 e.mail: victor.hernandez.a@hotmail.com

# Normas de publicación

---

## Instrucción a los Autores

Revista Chilena de Neurocirugía publicará artículos sobre neurocirugía y ciencias relacionadas.

Las contribuciones pueden tener forma de editoriales, artículos originales, revisiones, reporte de casos, notas terapéuticas, notas técnicas, artículos especiales, cartas al editor, comentarios de congresos, y resúmenes de publicaciones de interés para los neurocirujanos.

Los manuscritos deben ser elaborados de acuerdo con estas instrucciones para autores.

Todos los artículos enviados quedarán a criterio del comité editorial para su publicación.

Las correcciones realizadas por dicho comité se limitarán a una revisión de la impresión; cualquier cambio en el texto enviado deberá ser realizado por los autores, quienes serán enteramente responsables por las opiniones vertidas en sus artículos.

## Los artículos científicos podrán tener los siguientes formatos:

**Editorial.** Solicitados por los editores, deberán tratar sobre un tópico de interés, donde el autor expresará su opinión personal. Se aceptará un máximo de 10 páginas y hasta 30 referencias. El artículo no deberá estar subdividido.

**Artículos originales.** Deberán aportar una nueva dimensión al tema tratado. Se aceptarán un máximo de 20 páginas y 60 referencias; el artículo deberá estar dividido en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Revisiones.** Deberán tratar sobre el conocimiento disponible sobre el tema y elaborar un análisis crítico. Se aceptarán un máximo de 25 páginas y 100 referencias. El artículo puede dividirse en secciones si se lo considera necesario.

**Reporte de casos.** Describirán casos clínicos de particular interés. Deberán tener un máximo de 10 páginas y 30 referencias. El artículo deberá estar subdividido en las siguientes secciones: introducción, caso clínico (o serie), discusión y conclusiones.

**Notas terapéuticas.** Se tratará de presentación y manejo de medicamentos. Un máximo de 10 páginas y 30 referencias serán aceptadas. Deberán estar divididos en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Notas técnicas.** Revisiones críticas de nuevas técnicas y equipamiento. Se aceptará un máximo de 10 páginas y 30 referencias. Deberán subdividirse en las siguientes secciones: introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones.

**Artículos especiales.** Tratarán sobre historia de la medicina, métodos de enseñanza, aspectos económicos y legislativos concernientes a la medicina y la especialidad. El artículo podrá estar dividido en secciones si el autor lo considera necesario. Se aceptarán un máximo de 10 páginas y 30 referencias.

**Cartas al editor.** Deberán referirse a artículos publicados previamente, tópicos de interés general, comentarios o hallazgos científicos sobre los que el autor desee llamar la atención del lector en forma breve. Un máximo de 2 páginas y 5 referencias serán aceptadas.

**Comentarios de congresos.** Tendrán como objetivo informar al lector sobre los temas tratados en congresos de la especialidad a los cuales el autor haya concurrido, haciendo un análisis crítico sobre las discusiones y conclusiones. Tendrán un máximo de 10 páginas y 30 referencias.

**Resúmenes de publicaciones.** Tratarán sobre artículos de revistas a los que el autor haya tenido acceso y sean de interés para la especialidad. Deberán tener un máximo de 10 páginas.

## Preparación de los manuscritos

Serán aceptados trabajos originales en idioma español o inglés en forma indistinta, deberán contar con traducción del título y un resumen en el otro idioma.

El trabajo debe ser en Microsoft Word 2003 o superior y dividido en las siguientes secciones:

### Página de títulos:

- Título sin abreviaciones, con traducción al inglés o español según corresponda.
- Nombre y apellido de los autores.

- Institución donde el trabajo fue realizado o donde trabaja el autor.
- Nombre, dirección, teléfono, fax e e-mail del autor a quien deberá enviarse la correspondencia.
- Referencia a congresos donde el trabajo haya sido presentado.
- Mención de fundaciones o contratos de investigación
- Agradecimientos.

#### **Resumen:**

Los artículos deberán incluir un resumen en castellano y en inglés, de no menos de 200 y no más de 250 palabras, que permita al lector tener un concepto cabal del contenido.

No se requerirán resúmenes de editoriales, revisiones ni cartas al editor

**Palabras clave:** Deben referirse a los términos del Medical Subject Index (MeSH) del Index Medicus.

#### **Texto:**

**Debe contar con los siguientes elementos:**

#### **Introducción:**

Describe el presente estado del conocimiento y el objetivo de la investigación.

#### **Material y métodos:**

Descripción clínica de los sujetos usados en la experimentación, (pacientes, animales de experimentación, incluyendo los grupos de control), identificación de la metodología, equipamientos (nombre y domicilio del fabricante, entre paréntesis), y procedimientos, con suficiente detalle para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Especifique métodos bien conocidos, incluyendo procedimientos estadísticos, mencione y de una breve descripción de métodos no demasiado conocidos, describa ampliamente métodos nuevos o modificados, justifique su uso y establezca sus límites.

En el caso de las drogas, en todos los casos debe indicarse su nombre genérico, dosis y vía de administración; el nombre comercial puede colocarse entre paréntesis.

Las unidades de medida, símbolos y abreviaturas deben estar de acuerdo con los estándares internacionales: las unidades de medida (longitud, peso y volumen) deben estar expresadas en unidades métricas; las temperaturas en grados centígrados y las presiones en milímetros de mercurio. Todas las mediciones hematológicas o bioquímicas deben ser expresadas en unidades métricas siguiendo el International System of Units (IS).

Los autores deben evitar utilizar símbolos o abreviaturas poco conocidos, en todos los casos, estas deben ser aclaradas la primera vez que se usen en el texto.

#### **Resultados:**

Deben presentarse como tablas estadísticas o gráficos, o procesados estadísticamente y expresados en el texto en forma concisa.

#### **Discusión y conclusiones:**

Comentario sobre los resultados, con posible comparación con datos de la literatura. La importancia en la práctica clínica y la investigación, también deberá ser establecida; la discusión deberá ser rigurosa y de acuerdo a los datos experimentales.

#### **Referencias:**

Deberán contener sólo los autores citados en el texto, ser numeradas usando números arábigos, en orden alfabético secuencial de la primera letra del apellido del autor.

Las referencias deben expresarse en el formato estándar aprobado por el Committee of Medical Journal Editors:

**Revistas:** Cada referencia deberá especificar el apellido del autor y sus iniciales (se hace una lista de todos los autores hasta seis, si son siete o más se nombra a los tres primeros y se agrega "et al"), el título original del artículo, el nombre de la revista (respetando las abreviaturas usadas en el Index Medicus), el año de publicación, el número de volumen y el número de la primera y última página. Siguiendo los estándares internacionales sea cuidadoso en la puntuación cuando cite artículos bibliográficos.

**Libros y monografías:** Debe señalarse nombre de los autores, título, edición, editorial, lugar y año de publicación, y páginas citadas.

#### **Tablas:**

Cada tabla deberá ser enviada en archivos separados del texto matriz, precisando el N° de la tabla; además, en el texto matriz se debe especificar claramente la ubicación de la o las tablas. La tabla o gráfico debe ir en formato xls, jpg o ppt.

#### **Figuras:**

Las figuras deberán enviarse insertas en el texto matriz, o en archivos separados del texto matriz, precisando el N° de la figura; además en el texto matriz se debe especificar claramente la ubicación de la o las figuras. La figura debe ir en formato jpg o bmp.

Las fotografías o figuras deberán estar asociadas a un texto de no más de 25 palabras que se debe incluir en el archivo del

texto matriz, referenciado a la figura o fotografía.

En el caso de cortes histológicos deberá constar el aumento utilizado y la técnica de coloración.

**Certificación de los autores:**

Deberá adjuntarse una nota firmada por los autores, donde estos certifican que el material remitido no ha sido publicado previamente, ni está en consideración para ser publicado, incluyendo revistas o libros.

En caso de reproducir artículos o fragmentos de ellos, deberá adjuntarse la conformidad por escrito del titular de la propiedad intelectual.

**Envío del Trabajo**

Los trabajos se recibirán por correo electrónico en la siguiente dirección:

**Dr. Leonidas Quintana Marín**

**Editor**

**Revista Chilena de Neurocirugía**

**Correo electrónico: leonquin@gmail.com**

Anotar que se hace envío del trabajo, y colocar los archivos tanto de texto, como tablas y figuras como attaché. Es muy recomendable que en el archivo de texto se ubiquen las figuras con su leyenda, de preferencia en formato jpg., para facilitar su envío por correo electrónico.

Si se prefiere hacer el envío por correo certificado, todos los discos de computación enviados (discos compactos) deberán estar rotulados con el nombre del primer autor, el título del trabajo, la leyenda texto, figura Nro., Tabla Nro., etc., y colocados en un sobre amortiguado contra golpes.

Deberán ser enviados a:

**Dr. Leonidas Quintana Marín. Av. Libertad 1405 of. 301-Torre Coraceros- Viña del Mar - Chile.**







# HELICO



Medtronic