

Bibliografía Comentada y Resumida sobre:

Hyperperfusion syndrome after carotid intra or extracranial angioplasty An update by Yen-Heng Lin and Hon-Man Liu

Para visualizar el artículo en su versión original haga [click aquí](#).

Dr. Edauro Floriani Raupp – **Porto Alegre, Brasil**

Descrito inicialmente como una complicación después de la revascularización carotídea y en la mayoría de los casos que se presentan con cefalea, el síndrome de hiperperfusión cerebral (CHS) se define como un aumento en el flujo sanguíneo cerebral (FSC) de más del 100% en comparación con los valores iniciales. [2] [2]

Se ha descrito principalmente después de la endarterectomía carotídea extracraneal y la colocación de un stent y es muy inusual después de la colocación de un stent intracraneal.

La incidencia de CHS después de una angioplastia carotídea y colocación de stents (CAS) fue de 4,6% (3,1-6,8%) en una revisión sistemática y metanálisis recientes. [3]

La presentación clínica incluye, más comúnmente, varios dolores de cabeza, que pueden ser ipsilaterales al lado de la lesión o difusos, y dolor ocular y facial. Los déficits neurológicos focales, las convulsiones y la pérdida del conocimiento pueden ocurrir como una forma menos común de presentación. [4]

La reperfusión de territorios isquémicos después de la trombectomía mecánica también puede conducir a una "lesión por reperfusión", porque se produce una producción de oxidante, activación del complemento y aumento de la permeabilidad microvascular que da como resultado una barrera hematoencefálica alterada, edema intracerebral e HIC. El CHS es una complicación devastadora debido a la alta morbilidad y mortalidad de casi 60 a 80% asociada con esta afección. [5]

El aumento de FSC puede deberse a tres mecanismos interrelacionados y sinérgicos. La autorregulación cerebral deteriorada parece jugar un papel importante. El cerebro normal tiene la capacidad de mantener una presión intracraneal constante mediante sus mecanismos autorreguladores, cuando se produce un cambio en el flujo sanguíneo. El principal mecanismo autorregulador es la reactividad cerebrovascular, la capacidad de las arteriolas para contraerse o dilatarse en respuesta a las alteraciones del flujo sanguíneo u otros estímulos (es decir, hipocapnia) [6]

En un cerebro con isquemia crónica, las arteriolas y los capilares son vulnerables a la rotura y al sangrado cuando la presión de perfusión aumenta abruptamente. Este proceso explica la aparición de CHS en pacientes que tienen presión arterial sistémica normal, especialmente aquellos con enfermedad de vasos pequeños (como diabetes

e hipertensión {7}

La hipertensión crónica inicial puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de CHS. La hipertensión preoperatoria de larga duración conduce a disfunción endotelial y microangiopatía que puede resultar en una ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE). La ruptura de la BHE se observó previamente en un modelo animal de hiperperfusión cerebral [8]. Existe evidencia de extravasación de albúmina sérica después de la ruptura de BBB en experimentos con animales que muestran que hay activación de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF β). Esto da lugar a la inducción de edema cerebral y actividad similar a convulsiones en pacientes sin edema previo [9]. Dañar la BBB permite la extravasación de toxinas y el edema hacia el parénquima cerebral.

Una segunda teoría sobre la formación de CHS es el daño de los radicales libres; estos radicales libres causan vasodilatación y pueden aumentar la permeabilidad de los vasos cerebrales durante la reperfusión isquémica. El endotelio cerebral puede dañarse por especies de oxígeno reactivo, lo que da lugar a una hiperperfusión posoperatoria. {10}

Varios estudios han demostrado elevaciones significativas de malondialdehído, conjugados de dieno o lipoperóxidos, productos de la peroxidación de lípidos inducida por radicales libres, en el plasma de la vena yugular inmediatamente después de la extracción de la ACI en pacientes sometidos a EAC. {10-11}

Un tercer mecanismo fisiopatológico propuesto es la ruptura del reflejo barorreceptor que daña la capacidad de responder a cambios agudos en la presión arterial sistémica. (12) Aunque ocasionalmente se pueden observar hipotensión y bradicardia transitorias debido a la estimulación del nervio del cuerpo carotídeo, (13)) La falla del reflejo barorreceptor después de la denervación del receptor durante la EAC puede contribuir a la hipertensión después de la endarterectomía. (14-15)

Existe una cuarta teoría, menos mencionada, que involucra la relación del CHS con el reflejo trigeminovascular, luego de la exposición al vasoconstrictor, el sistema trigeminovascular libera neuropéptidos vasoactivos, lo que resulta en un aumento del FSC, para devolver el tono vascular basal (16)

Se utilizan varias modalidades y técnicas de imágenes para investigar a los pacientes con CHS. Estos incluyen, entre otros, Doppler transcraneal (TCD), tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (MRI), perfusión TC (TCP) y TC de emisión de fotón único (SPECT).

La TDC es la prueba más comúnmente utilizada como predictor del riesgo preoperatorio, operatorio y postoperatorio de CHS y una técnica ampliamente disponible que puede usarse para la evaluación y predicción del riesgo de CHS; no es invasivo y proporciona información en tiempo real. Se puede observar hipoperfusión cerebral preoperatoria e hiperperfusión cerebral posoperatoria. [17-2].

El TCD mide la velocidad del FSC en la arteria cerebral media (MCA) y puede ser útil para predecir una diferencia en el FSC en pacientes con CHS. La autorregulación no tiene ningún efecto sobre el diámetro del MCA. Por lo tanto, los cambios en la

velocidad del flujo de la MCA se correlacionan muy bien con los cambios en la perfusión de la MCA. Si hay una reducción significativa en la velocidad del FSC de los vasos sanguíneos intracraneales en la fase preoperatoria en comparación con los valores basales, se asociará con hiperperfusión postoperatoria. Por otro lado, un aumento posoperatorio de 1,5 veces de la velocidad media del flujo de la MCA en comparación con los niveles preoperatorios puede predecir la aparición de CHS [18-19-20].

La TC del cerebro después de la EAC puede ser completamente normal en pacientes con CHS. Posteriormente se podría evidenciar edema cerebral, efecto de masa y hemorragia intraparenquimatosa más localizada en la región de circulación posterior, involucrando regiones parietal-occipital posteriores por falta de inervación simpática en la circulación posterior del cerebro. Sin embargo, la TC cerebral antes o después de la EAC tiene un valor limitado para evaluar el CHS debido a hallazgos no muy específicos y no es una herramienta útil para la predicción del CHS [21-22].

La resonancia magnética cerebral es más sensible para detectar cambios compatibles con isquemia, sin embargo, no predice el riesgo de HCS. Las anomalías de la resonancia magnética pueden ser similares a las observadas en la tomografía computarizada del cerebro, incluido el edema de la sustancia blanca, el infarto focal o la hemorragia. Sin embargo, en muchos casos de CHS, la resonancia magnética del cerebro puede ser normal [21-22].

Se recomienda la perfusión TC debido a la buena disponibilidad, el tiempo de adquisición relativamente corto y la viabilidad de su uso en pacientes críticos. La comparación de los parámetros de perfusión con el hemisferio contralateral se puede realizar en estaciones de trabajo comerciales {4}

Hay muchos criterios propuestos que se evalúan mediante la perfusión por TC, entre ellos la presencia de un volumen sanguíneo cerebral posoperatorio elevado {2} umbral de tiempo de tránsito medio $<2 \text{ o} > 4 \text{ s}$, {23} aumento del flujo sanguíneo cerebral regional y del volumen sanguíneo cerebral regional, y disminución del tiempo medio de tránsito junto con una disminución del tiempo de pico en el territorio arterial clínicamente relacionado {24} CT de emisión de fotón único (SPECT) del cerebro es un método sensible para identificar pacientes en riesgo de hiperperfusión después de EAC y para reconocer CHS. Ayuda a diferenciar entre isquemia cerebral e hiperperfusión, y también ayuda a detectar la hiperperfusión cerebral postoperatoria, especialmente si persiste entre el 1er y el 3er día postoperatorio. {25-26}

La prevención y el tratamiento del síndrome de hiperperfusión cerebral incluyen el control adecuado de la presión arterial en el período perioperatorio y la consideración del momento de la cirugía, el tipo de anestesia y el uso de eliminadores de radicales libres.

Un factor importante en la prevención del CHS es el control adecuado de la presión arterial. El control de la presión arterial en pacientes con CHS puede ser un desafío, e incluso cuando la presión arterial es normal, puede ocurrir CHS. No existen pautas definitivas sobre la presión arterial objetivo en estos pacientes y durante cuánto tiempo debe controlarse la presión arterial [2, 19, 27-28-29].

La mayoría de los estudios de CAS recomendaban mantener la presión arterial posprocedimiento en <140/90 mm Hg. En pacientes con alto riesgo de CHS e HIC, este parámetro cambia para ser al menos <120/80 mmHg. El límite inferior de la presión arterial fue de 90/60 mmHg, excepto en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante. {4}

Se debe tener cuidado al seleccionar un fármaco para el control de la presión arterial en estos pacientes, ya que algunos de los antihipertensivos con efectos vasodilatadores pueden empeorar el resultado. Los antihipertensivos recomendados en este entorno incluyen labetalol y clonidina, debido a su efecto reductor sobre el FSC {2}

El riesgo de CHS es mayor en un paciente que se somete a CEA en menos de 3 meses del procedimiento inicial en el lado contralateral. Estos factores deben tenerse en cuenta al planificar la CEA [28-29].

Algunos de los anestésicos generales pueden provocar hiperperfusión cerebral y aumentar el riesgo de CHS, las dosis altas de un anestésico de hidrocarburo halogenado volátil pueden conducir al desarrollo de CHS. Por otro lado, se ha demostrado que el propofol es un medicamento que ayuda a normalizar el FSC que puede resultar de su efecto sobre el metabolismo cerebral y, por lo tanto, se puede usar potencialmente en pacientes con CHS [30-31-32].

No hay indicación para el uso profiláctico de fármacos antiepilépticos en pacientes con CHS. Sin embargo, si un paciente tiene descargas epileptiformes lateralizadas periódicas en el EEG o un episodio de convulsiones clínicas, puede estar indicado el tratamiento con un fármaco antiepiléptico [2, 30, 33].

En pacientes con edema cerebral, se puede utilizar manitol y solución salina hipertónica. Sin embargo, la evidencia del uso y el efecto beneficioso potencial de estos medicamentos en pacientes con CHS y su efecto sobre el pronóstico a largo plazo no está clara. Se han administrado otros tratamientos como corticosteroides y barbitúricos en pacientes seleccionados. En pacientes con edema cerebral, la sedación adecuada y la hiperventilación también pueden ser eficaces [3, 34-35-36]. No existe una recomendación definitiva que se pueda hacer sobre el uso de manitol, solución salina hipertónica, corticosteroides y barbitúricos en pacientes con CHS.

Conclusión

El síndrome de hiperperfusión cerebral (CHS) es una complicación rara pero grave después de la revascularización carotídea, intra o extracraneal.

Los mecanismos de esta complicación son múltiples y aún no muy bien aclarados, sin embargo esto no excluye al médico de saber reconocer precozmente los síntomas de esta complicación.

La instalación de esta complicación puede ocurrir inmediatamente después del procedimiento hasta por 4 semanas y su evolución, cuando no se trata prevenida, puede alcanzar una mortalidad del 40% en quienes la presentan; por ello, se insiste en una correcta vigilancia neurológica posterior al procedimiento y un buen control de

los niveles de presión arterial, que sería el principal punto clave en estos casos.

REFERÊNCIAS:

1. Garcia AG, et al. Clinical Predictors of Hyperperfusion Syndrome Following Carotid Stenting: Results From a National Prospective Multicenter Study, *JACC: Cardiovascular Interventions*, Volume 12, Issue 9, 2019.
2. van Mook WNKA, Rennenberg RJMW, Schurink GW, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol* 2005; 4:877-88
3. Hubiers AE, Westerink J, de Vries EE, et al. Editor's choice - cerebral hyperperfusion syndrome after carotid artery stenting: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018; 56: 322-33
4. Lin Y-H, Liu H-M. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. *J NeuroIntervent Surg* 2020; 0:1-7.
5. Meyers PM, Phatouros CC, Higashida RT. Hyperperfusion syndrome after intracranial angioplasty and stent placement. *Stroke*. 2006;37:2210-1.
6. Aslid R. Cerebral hemodynamics, pulsatility and resistance indices. In: David W, Newell DW, Aslid R, Editors. *Transcranial Doppler*. New York: Raven Press; 1992. p 51-2.
7. Guo Z-N, Xing Y, Wang S, et al. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: diffuse and sustained. *Sci Rep* 2015; 5:15296
8. Sakaki T, Tsujimoto S, Nishitani M, Ishida Y, Morimoto T. Perfusion pressure breakthrough threshold of cerebral autoregulation in the chronically ischemic brain: an experimental study in cats. *J Neurosurg*. 1992;76(3):478-485. doi: 10.3171/jns.1992.76.3.0478.
9. Cacheaux LP, Ivens S, David Y, Lakhter AJ, Bar-Klein G, Shapira M, Heinemann U, Friedman A, Kaufer D. Transcriptome profiling reveals TGF-beta signaling involvement in epileptogenesis. *J Neurosci*. 2009;29(28):8927-8935. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0430-09.2009.
10. Shimamura N, Naraoka M, Matsuda N, et al. Intra-arterial oxidative stress correlates negatively with cognitive function and positively with postoperative ischemic lesions in carotid artery stenosis stenting. *J Neurointerv Surg* 2018; 10:440-5
11. Soong CV, Young IS, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros D'Sa AA. The generation of byproducts of lipid peroxidation following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:455-8.
12. Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ. Concentration changes of malondialdehyde across the cerebral vascular bed and shedding of L-selectin during carotid endarterectomy. *Stroke* 1999;30:306-11
13. Nouraei SAR, Al-Rawi PG, Sigauco-Roussel D, et al. Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve. *J Vasc Surg* 2005; 41: 631-7
14. Bove EL, Fry WJ, Gross WS, Stanley JC. Hypotension and hypertension as consequences of baroreceptor dysfunction following carotid endarterectomy. *Surgery* 1979;85:633-7.
15. Ahn SS, Marcus DR, Moore WS. Post-carotid endarterectomy hypertension: association with elevated cranial norepinephrine. *J Vasc Surg* 1989;9:351-60.
16. Timmers HJ, Wieling W, Karemaker JM, Lenders JW. Baroreflex failure: a neglected type of secondary hypertension. *Neth J Med* 2004; 62:151-5
17. Macfarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, et al. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperperfusion syndromes. *J Neurosurg* 1991;75:845-55
18. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1060-1068.
19. Adhiyaman V, Alexander S. Cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy. *QJM*. 2007;100(4):239-244.
20. Fujimoto S, Toyoda K, Inoue T, Hirai Y, Uwatoko T, Kishikawa K, Yasumori K, Ibayashi S, Iida M, Okada Y. Diagnostic impact of transcranial color-coded real-time sonography with echo contrast agents for hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Stroke*. 2004;35(8):1852-6.
21. van Mook WN, Rennenberg RJ, Schurink GW, van Oostenbrugge RJ, Mess WH, Hofman PA, de Leeuw PW. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):877-88.
22. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1060-8.
23. Pan J, Konstas A-A, Bateman et al. Reperfusion injury following cerebral ischemia: pathophysiology, MR imaging, and potential therapies. *Neuroradiology* 2007;49:93-102
24. Park H, Baek J-H, Kim BM. Endovascular treatment of acute stroke due to intracranial atherosclerotic stenosis-related large vessels occlusion. *Front Neurol* 2019;10:308

25. Ogasawara K, Konno H, Yukawa H, Endo H, Inoue T, Ogawa A. Transcranial regional cerebral oxygen saturation monitoring during carotid endarterectomy as a predictor of postoperative hyperperfusion. *Neurosurgery*. 2003;53(2):309–14 (discussion 314-305).
26. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Yoshida K, Fukuda T, Terasaki K, Ogawa A. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy: diagnostic utility of intraoperative transcranial Doppler ultrasonography compared with single-photon emission computed tomography study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(2):252–7
27. Yoshimoto T, Shirasaka T, Yoshizumi T, Fujimoto S, Kaneko S, Kashiwaba T. Evaluation of carotid distal pressure for prevention of hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Surg Neurol*. 2005;63(6):554–7 (discussion 557–558).
28. Coutts SB, Hill MD, Hu WY. Hyperperfusion syndrome: toward a stricter definition. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1053–8 (discussion 1058–1060).
29. Dalman JE, Beenackers IC, Moll FL, Leusink JA, Ackerstaff RG. Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of postoperative hyperperfusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18(3):222–7.
28. Ascher E, Markevich N, Schutzer RW, Kallakuri S, Jacob T, Hingorani AP. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy: predictive factors and hemodynamic changes. *J Vasc Surg*. 2003;37(4):769–77.
29. Giordano JM, Trout HH 3rd, Kozloff L, DePalma RG. Timing of carotid artery endarterectomy after stroke. *J Vasc Surg*. 1985;2(2):250–5.
30. Moulakakis KG, Mylonas SN, Sfyroeras GS, Andrikopoulos V. Hyperperfusion syndrome after carotid revascularization. *J Vasc Surg*. 2009;49(4):1060–8.
31. Strebel S, Kaufmann M, Anselmi L, Schaefer HG. Nitrous oxide is a potent cerebrovasodilator in humans when added to isoflurane. A transcranial Doppler study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995;39(5):653–8.
32. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, Oikonen V, Sipila H, Teras M, Hinkka S, Metsahonkala L, Scheinin H. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*. 2003;99(3):603–13.
33. Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sharbrough FW, Cherry KJ. Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 1987;5(4):628–34.
34. Ogasawara K, Konno H, Yukawa H, Endo H, Inoue T, Ogawa A. Transcranial regional cerebral oxygen saturation monitoring during carotid endarterectomy as a predictor of postoperative hyperperfusion. *Neurosurgery*. 2003;53(2):309–14 (discussion 314-305).
35. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Yoshida K, Fukuda T, Terasaki K, Ogawa A. Cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy: diagnostic utility of intraoperative transcranial Doppler ultrasonography compared with single-photon emission computed tomography study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(2):252–7
36. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg*. 2003;99(3):504–10.