

# Embolización de malformaciones arteriovenosas con Onyx

## Embolization of Arteriovenous Malformations with Onyx

José Carlos Alonso Escalante<sup>1</sup>. Alejandro Vargas Román<sup>2</sup>.

1. Estudiante de Medicina, Universidad de Costa Rica.

2. Médico especialista en Neurocirugía, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

**Correspondencia:** José Carlos Alonso. Correo electrónico: josecarlos.alonsoe@gmail.com. Teléfono: (506)6051-1084. Fax: (506)2234-9324. Apartado postal: 926-2070 Montes de Oca, Sabanilla, San José, Costa Rica.

### Resumen

Las malformaciones arteriovenosas constituyen una patología inusual que, no obstante, se acompaña de secuelas neurológicas frecuentes, algunas veces a pesar de haber instaurado alguna forma de tratamiento neuroquirúrgico. Lo anterior ha impulsado el desarrollo de nuevas técnicas para el tratamiento de las MAV (malformación arteriovenosa), con las cuales se puedan obtener una tasa cada vez mayor de curación y una menor tasa de efectos adversos.

Dentro de las técnicas que se han desarrollado destaca la cirugía endovascular, con la cual se pretende una oclusión completa de los vasos que conforman la MAV, con fin curativo o adyuvante a la microcirugía o a la radiocirugía. Para la embolización de las MAVs se han empleado tanto partículas sólidas como medios líquidos, estos últimos han demostrado un mayor beneficio.

En la última década se ha visto el surgimiento de Onyx, un medio líquido no adhesivo que ha demostrado ser una alternativa viable al uso del NBCA (n-butil cianoacrilato), este último es un medio líquido adhesivo que ha probado ser efectivo, pero que conlleva una serie de desventajas, las cuales parecen haber sido dejadas en el pasado con el uso de Onyx. Esta revisión pretende exponer algunas de las propiedades del Onyx, así como comparar los resultados alcanzados con este agente y aquellos obtenidos con el uso de NBCA, considerado el agente líquido estándar para la embolización de las MAVs.

**Palabras clave:** malformaciones arteriovenosas, embolización, neurocirugía

### Abstract

Arteriovenous malformations are rather infrequent intracranial lesions that may cause serious neurological deficits. These may occur even when any of the different neurosurgical methods available has been implemented as part of their treatment. Thus the importance of developing innovative techniques which prove to be more effective in providing a higher rate of angiographical cure, and a lower morbidity-mortality rate.

Embolization of arteriovenous malformations by means of endovascular surgery using a liquid embolic agent has been of the most recent techniques that has yielded favourable results.

During the last decade, a non-adhesive liquid embolic agent (Onyx) has been used as an alternative to NBCA, which is an adhesive liquid embolic agent considered the standard of endovascular treatment for arteriovenous malformations. The injection of Onyx when compared to NBCA has proven to be simpler, and appears to be safer. This review pretends to explain some of the properties of Onyx, as well as to compare the results achieved with both liquid embolic agents for the treatment of arteriovenous malformations.

**Keywords:** arteriovenous malformations, embolization, neurosurgery

## Introducción

Las malformaciones arteriovenosas (MAV), descritas por primera vez en 1800 por Rudolf Virchow, a pesar de ser relativamente infrecuentes, son consideradas, en la actualidad, como lesiones de importancia, pues el riesgo de muerte o de sufrir secuelas neurológicas severas no es nada despreciable<sup>1</sup>.

El tratamiento quirúrgico de una MAV fue implementado por primera vez en 1889, por Pean, quién realizó la excisión de una MAV intracraneal<sup>1</sup>; mientras que el primer caso en el que se optó por cirugía endovascular como modalidad de tratamiento fue reportado en 1960 por Luesenhop y Spence<sup>2</sup>. En estos primeros casos se utilizó la embolización mediante microesferas de plástico inyectadas a través de un acceso directo a la porción cervical de la arteria carótida interna, sin embargo, los resultados obtenidos no eran los ideales, pues con frecuencia los émbolos terminaban alojados a nivel pulmonar<sup>3</sup>.

A lo largo de los años, el desarrollo de las técnicas neuroendovasculares para el tratamiento de las MAV ha evolucionado en forma significativa, y cada vez, con el advenimiento de nuevas técnicas y materiales, es mayor la tasa de éxito de dichas cirugías. Por ejemplo, en la actualidad, los microcatéteres son dirigidos según el flujo, y los agentes líquidos para embolización han sustituido a las partículas sólidas.<sup>3</sup> A pesar de dichos avances, el objetivo final del tratamiento sigue siendo el mismo, y consiste en la obliteración de la MAV, que se confirma mediante estudios de angiografía.<sup>3,4</sup>

## Malformaciones arteriovenosas intracraneales

Las malformaciones arteriovenosas, junto con los angiomas cavernosos, son las lesiones que

con mayor frecuencia presentan síntomas dentro del grupo de las malformaciones vasculares cerebrales<sup>5</sup>. Es común que ambos tipos de lesiones se presenten como hemorragia intracraneana, convulsiones, o déficit neurológico progresivo, que en la mayoría de los casos requiere tratamiento oportuno<sup>3,6,7</sup>.

Se estima que hasta en un 60% de los pacientes con una MAV que consultan, el diagnóstico es tardío, y se realiza después de que ha ocurrido una hemorragia intracerebral, de manera que constituye la forma de presentación más frecuente y de mayor severidad<sup>3,8-10</sup>. El rango de edad en el que existe una mayor probabilidad de que ocurra una hemorragia por primera vez es entre los 20 y 40 años de edad, y se calcula que la tasa de sangrado de las MAV es de 4% por año<sup>4,11-13</sup>. Se ha observado, además, que el riesgo de resangrar en un paciente que ya ha sufrido de alguna hemorragia a causa de una MAV es mayor al riesgo de sangrado de un paciente con una MAV que no ha sangrado. El riesgo de morbilidad y mortalidad por cada evento de sangrado se estima en un 10% y 30% respectivamente<sup>14,15</sup>.

La segunda forma de presentación más frecuente son pacientes que consultan por convulsiones, y se han reportado hasta en un 30% de pacientes con MAV de localización supratentorial<sup>3,16</sup>.

En cuanto a las indicaciones de tratamiento, dada la historia natural de la enfermedad, se recomienda tratar todas aquellas MAV que se presenten en pacientes relativamente jóvenes y sintomáticos o que presenten evidencia angiográfica o algún otro factor de riesgo que demuestre una mayor predisposición a hemorragia<sup>3</sup>. El tratamiento pretende, en el mejor de los casos, prevenir cualquier déficit neurológico asociado, o bien, mejorar el estado actual de funcionamiento neurológico.

## Modalidades de tratamiento

En la actualidad se considera que en el abordaje de las malformaciones arteriovenosas intracraniales es necesario brindarle al paciente la posibilidad de escoger entre un monitoreo expectante de la lesión (una vez explicado el riesgo de hemorragia y de mayor deterioro neurológico), o una intervención cuyo objetivo debe ser la obliteración total de la MAV<sup>17</sup>.

En el caso de la segunda alternativa, existen varias modalidades que se pueden emplear e incluso combinar: cirugía endovascular, microcirugía o radiocirugía estereotáctica. Cabe recalcar que las técnicas endovasculares pueden ser empleadas ya sea en el tratamiento curativo per se, o bien, como tratamiento adyuvante, ya sea junto con microcirugía, o radiocirugía<sup>3</sup>.

La microcirugía puede ser un tratamiento curativo inmediato si la lesión es accesible. No obstante, el riesgo asociado de hemorragia y edema cerebral, durante o después de la cirugía, puede ser reducido si se disminuye progresivamente el aporte sanguíneo a la MAV, para lo cual el método de elección es, actualmente, la embolización endovascular<sup>3</sup>. Existen varios estudios que han demostrado el mayor beneficio de combinar la microcirugía y la embolización endovascular; por ejemplo, se ha logrado reducir la duración de las intervenciones quirúrgicas, así como el volumen de pérdida de sangre<sup>3,18</sup>. La embolización endovascular conlleva ciertos riesgos, de manera que en lesiones accesibles Spetzler-Martin I y II, con diámetro menor a 3 centímetros, no se recomienda el tratamiento adyuvante, pues la relación riesgo/beneficio no es favorable<sup>3</sup>. Se considera que la obliteración de un 75% de las MAV es deseable para facilitar su resección quirúrgica, mientras que una oclusión menor al 50% no ha mostrado beneficios<sup>3,19</sup>.

La radiocirugía estereotáctica debe ser considerada en aquellas MAV con localización en corteza elocuente, o bien, en estructuras profundas, ya que son áreas en las que la microcirugía conlleva un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Esta modalidad de tratamiento tiene la desventaja de que la tasa de curación es inversamente proporcional al tamaño de la MAV<sup>20</sup>. Por esta razón, el tratamiento adyuvante con embolización endovascular es fundamental para obtener resultados exitosos con la radiocirugía. En este sentido, algunos estudios han demostrado una mayor tasa de curación en aquellos casos en que la MAV muestra un volumen menor a 10 cm<sup>3</sup>; además, es ideal reducir el nido de la MAV a un único foco pequeño<sup>20</sup>. La cirugía endovascular ha demostrado ser útil en el tratamiento de aquellas MAV que no logran ser obliteradas después de radiocirugía, e incluso podría emplearse en forma adyuvante con microcirugía, con aún mejores resultados<sup>3</sup>.

La embolización endovascular no suele ser utilizada como tratamiento único con fin curativo. La tasa de curación reportada por diversos estudios es muy variable, sin embargo, Valavanis y Yasargil han reportado una tasa de 74% únicamente con embolización endovascular<sup>21</sup>. Se ha reportado una alta tasa de curación específicamente para MAV que cumplan con ciertas características, entre ellas: nido más fistuloso que plexiforme, nido único, o arterias dominantes sin angiogénesis perinidal; y algunos autores sugieren que el éxito es mayor con AVM de menor tamaño<sup>3</sup>.

## Embolización con agentes líquidos en el tratamiento de MAV

El primer agente líquido utilizado en 1976 para la embolización de las MAV fue el isobutil-2-cianoacrilato, sin embargo, presentaba una serie de inconvenientes, dentro de los cuales desta-

caban sus propiedades carcinogénicas y tóxicas<sup>22</sup>. Por esas razones, se modificó la molécula original y se comenzó a utilizar, a partir del año 2000, por aprobación del FDA, el N-butil cianoacrilato (NBCA), que con el paso de los años, llegó a considerarse el estándar en agentes líquidos para embolización endovascular de MAV.

A pesar de la efectividad del NBCA, se desarrolló un nuevo agente embólico no adhesivo (a diferencia de los anteriores, los cuales son no adhesivos), que se puso a prueba en varios centros en los Estados Unidos, el cual que ha demostrado ser una alternativa al NBCA, con una serie de beneficios adicionales en el tratamiento de las MAV, y que fue aprobado por la FDA para dicho uso desde el año 2005. Se debe recalcar que, a pesar de que ambos agentes tienen en común el poder ser inyectados a través de un microcatéter, la técnica, composición química, y varias de sus propiedades son muy distintas entre sí<sup>22,23</sup>.

## NCBA

El mecanismo a través del cuál el NBCA provoca la oclusión de las MAV consiste en una conversión de los monómeros líquidos del NBCA a un polímero de cadena larga, la cual es favorecida por iniciadores aniónicos que se encuentran en abundancia en la sangre y el endotelio<sup>22</sup>. La presencia del polímero derivado del NBCA provoca una intensa reacción inflamatoria que involucra la totalidad de la pared vascular y tejido adyacente, y que, eventualmente, resulta en necrosis vascular, fibrosis, y oclusión vascular permanente<sup>22</sup>.

Una de las desventajas que presenta la reacción de polimerización del NCBA es que la tasa de conversión es muy acelerada y, por lo tanto, el material se solidifica dentro del catéter sin tener la posibilidad de agregar algún medio que permita realizar modificaciones durante el proceso. Con el fin de tratar de evitar lo anterior, se ha probado adicionar medios a base de aceite (entre

ellos aceite etiodado), y se ha logrado retardar la polimerización, con el inconveniente de que ocurre un cambio en las propiedades del material, el cual sale de la punta del catéter en gotas; además, si la reacción tarda mucho en ocurrir, el líquido puede fluir a través de la MAV sin control alguno y terminar formando émbolos pulmonares<sup>22</sup>.

Otro riesgo de utilizar NBCA es la posibilidad de que ocurra la adhesión del catéter en el sitio, en aquellos casos en los que la polimerización ocurre muy aceleradamente y esta se acompaña de reflujo<sup>22</sup>.

## Onyx

Consiste en una mezcla de copolímero de etilen-vinil-alcohol (EVOH), dimetil sulfóxido (DMSO), y tantalio<sup>23</sup>. La concentración de EVOH varía y puede ser de 6,0%, 6,5%, o 8,0%, de manera que a mayor concentración, tarda menor tiempo en precipitar. El DMSO funciona únicamente como solvente, cuando la mezcla entra en contacto con un medio acuoso (sangre), el EVOH precipita y se solidifica, mientras que el DMSO es arrastrado<sup>22</sup>. El material que se ha solidificado y precipitado es cohesivo y no adhesivo, lo cual implica que no se adhiere a la pared vascular ni al catéter, pero forma una masa con un tamaño suficiente para permanecer dentro de la MAV. El tantalio oscurece la mezcla y ayuda, durante la resección quirúrgica, a diferenciar la MAV de los vasos sanguíneos cerebrales normales<sup>22</sup>.

Dentro de las ventajas de la naturaleza no adhesiva de Onyx se menciona el hecho de que se elimina la posibilidad de la fijación del catéter al pedículo arterial, lo cual permite, además, inyectar el material en una forma más lenta y controlada, así como hacer pausas durante el proceso y realizar angiogramas seriados para evaluar el progreso.

La técnica de embolización con Onyx es diferente a la utilizada con otros medios líquidos,

y recibe el nombre de “push and plug”<sup>23</sup>. Se recomienda, inicialmente, formar un tapón corto y denso con Onyx al 8% proximal a la punta del microcatéter, previo a la inyección anterógrada de Onyx al 6%.

Se utiliza un microcatéter Marathon y el microalambre X-pedion 0,010 pulgadas para la navegación dentro de los pedículos arteriales de la MAV, y se realiza un angiograma dentro del pedículo que será embolizado para determinar la presencia de las arterias afluentes normales, con lo cual se logra definir los límites de seguridad para el reflujo del material embolizado. Luego, se avanza con el catéter hasta una posición intra o perinidal y se realiza una segunda angiografía para analizar la anatomía y la dinámica de flujo de la MAV. Se debe procurar colocar la punta del catéter inmediatamente proximal a la curva o en un sitio de ramificación arterial, con el objetivo de facilitar la remoción del catéter. Una vez que se logra coloca el catéter en su posición final, se realiza una tercera angiografía, seguido de una angiografía de catéter guía en la misma proyección y de la misma magnificación. Estas imágenes tomadas, tanto por el microcatéter como por el catéter guía en las fases arterial, parenquimatosas, y venosa tardía, sirven como referencia durante la inyección del Onyx para determinar hacia dónde se dirige el flujo del agente embolizante<sup>23</sup>.

Posteriormente se lava el microcatéter con 5 ml de solución salina y se prepara el DMSO y el Onyx al 8% en dos jeringas luerlock distintas. El espacio muerto en el microcatéter se llena lentamente con 0,23 ml de DMSO, formando un menisco. Luego, se procede a inyectar el Onyx en 90 segundos, para llenar el microcatéter y reemplazar el DMSO en el espacio muerto. La inyección del Onyx se realiza con control fluoroscópico, el cual se inicia después de haber inyectado 0,1ml a 0,15 ml de Onyx. El objetivo de la aplicación inicial es mantenerse lo más proximal al microcatéter, y se suspende la inyección si se observa

alguna deposición anterógrada.

Se espera 60-90 segundos y se forma un molde denso de Onyx alrededor de la punta del microcatéter, con la menor deposición anterógrada posible, una vez que se consigue esto, se promueve el reflujo de Onyx en un rango de distancia entre 5 mm y 7 mm. Se continúa la inyección hasta que se forme un molde retrógrado denso, luego, se comienza con la inyección anterógrada de Onyx<sup>23</sup>.

Luego de la inyección del 1ml de Onyx al 8%, se procede a inyectar el Onyx al 6%. Se deben realizar pausas de 30 a 120 segundos cuando se observa reflujo o flujo a áreas no deseadas. No se deben realizar pausas mayores a 2 minutos, y se debe asegurar que exista una inyección constante del Onyx<sup>23</sup>.

Una vez terminada la inyección, se aspira con la jeringa delicadamente, y se aplica una tracción gradual para remover el microcatéter. El tiempo de remoción varía, y se han reportado hasta 90 minutos de duración. Se debe prestar atención a los signos vitales<sup>23</sup>.

## Resultados alcanzados con Onyx

De acuerdo con las series de casos que han sido publicadas, es esperable alcanzar una tasa de curación angiográfica en un rango entre 0-53% y 9%, con una tasa de morbimortalidad en un rango de 0% - 12%<sup>23</sup>. No obstante, se debe tomar en cuenta que son series de casos pequeñas ( $N \leq 93$ ) y, por lo tanto, se requieren estudios que incluyan un mayor número de casos, con mayor poder estadístico.

Los resultados anteriores permiten comparar con los resultados reportados en series de casos en los que se utilizó el NBCA para el tratamiento de las MAV, en los que se reporta un rango de 0-9% de tasa de curación angiográfica, y un rango de morbimortalidad de 1,6% - 12%<sup>23</sup>. La serie

de casos en los que se ha empleado el NBCA son de mayor tamaño ( $N \leq 1236$ ), de manera que los resultados son más sólidos. Es evidente que el rango de tasa de curación angiográfica es mucho mayor para la embolización con Onyx, en comparación con el uso de NBCA, mientras que el rango de la tasa de morbilidad en ambos casos es similar. De manera que es posible afirmar que el tratamiento con Onyx conlleva un mayor beneficio, mientras que mantiene una tasa efectos adversos similares.

Para el caso de Costa Rica, no existen estudios que evalúen los resultados alcanzados en la embolización de las MAV con Onyx ni con NBCA.

## Conclusiones

El uso de Onyx como medio líquido para la embolización de las MAVs evidentemente presenta sus ventajas en comparación con el uso de NBCA. Su aplicación ha demostrado ser más fácil y, en apariencia, más segura. Los estudios disponibles que han evaluado la tasa de curación, así como la morbilidad del Onyx, muestran una ventaja en cuanto a la tasa de curación, mientras que la tasa de morbilidad parece ser semejante.

A pesar de que estos resultados son alentadores, el tamaño de muestra en general empleado en los estudios que evalúan a Onyx es pequeño. De manera que son necesario estudios con un mayor tamaño de muestra, que permitan verificar los resultados publicados hasta el momento.

## Contribuciones

JCAE1 colaboró con el diseño del estudio, adquisición de la información, análisis de la información, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final.

AVR2 colaboró con el diseño del estudio,

adquisición de la información, análisis de la información, redacción del manuscrito, revisión crítica del escrito y aprobación de la versión final.

## Conflictos de interés:

Ninguno declarado

## Referencias

1. Parsa AT, Solomon RA. Vascular malformations affecting the nervous system. Principles of Neurosurgery. New York: Elsevier Mosby; 2005.
2. Luessenhop AJ, Spence WT. Artificial embolization of cerebral arteries report of use in a case of arteriovenous malformation. JAMA: The Journal of the American Medical Association 1960; 172(11): 1153-5.
3. Cockroft KM, Hwang SK, Rosenwasser RH. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Indications, techniques, outcome, and complications. Neurosurg Clin N Am 2005; 16(2): 367-80, x.
4. Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain. N Engl J Med 2007; 356(26): 2704-12.
5. McCormik WF. The pathology of vascular malformations. J Neurosurg 1966; 24: 807-16.
6. Brown Jr RD, Wiebers DO, Torner JC, et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. Neurology 1996; 46(4): 949-52.
7. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery 2000; 47(2): 389-96; discussion 397.
8. Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: Considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. Clin Neurosurg 1979; 26: 145-208.
9. Mast H, Mohr JP, Osipov A, et al. 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. Stroke 1995; 26(7): 1215-20.
10. Brown Jr RD, Wiebers DO, Forbes G, et al. The natural history of unruptured intracranial arterio-

- venous malformations. *J Neurosurg* 1988; 68(3): 352-7.
11. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, et al. Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49(1): 1-10.
  12. Forster DM, Steiner L, Håkanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972; 37(5): 562-70.
  13. Ondra SL, Troupp H, George ED, et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990; 73(3): 387-91.
  14. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurgery* 1985; 16(3): 421-30.
  15. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 1998; 29(5): 931-4.
  16. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg* 1966; 25(4): 467-90.
  17. Ogilvy CS. Special writing group of the stroke council, american stroke association. AHA scientific statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, american stroke association. *Stroke* 2001; 32: 1458-71.
  18. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, et al. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987; 67(1): 17-28.
  19. Viñuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: Experience with 101 cases. *J Neurosurg* 1991; 75(6): 856-64.
  20. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, et al. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 2003; 52(2):296-307;07-8.
  21. Valavanis A, Yaşargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998; 24: 131-214.
  22. Howington JU, Kerber CW, Hopkins LN. Liquid embolic agents in the treatment of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 2005; 16(2): 355-63, ix-x.
  23. Strozyk D, Nogueira RG, Lavine SD. Endovascular treatment of intracranial arteriovenous malformation. *Neurosurg Clin N Am* 2009; 20(4): 399-418.