



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**ENFERMEDAD DE MOYAMOYA:
SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS
FUTURAS DE UNA ENTIDAD SINGULAR**
*MOYAMOYA DISEASE: CURRENT
SITUATION AND FUTURE PERSPECTIVES
OF A SINGULAR ENTITY*

Autor/es

María Zuil Moreno

Director/es

Luis González Martínez

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza
2017/2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5. DESARROLLO DEL TEMA.....	8
5.1 Definición y etimología.....	8
5.2 Epidemiología.....	10
5.3 Fisiopatología y factores predisponentes.....	11
5.4 Clínica.....	13
5.5 Diagnóstico.....	17
5.6 Tratamiento.....	21
5.7 Historia natural de la enfermedad y pronóstico.....	28
6. CONCLUSIONES.....	31
7. BIBLIOGRAFÍA.....	33

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS: Ácido Acetil Salicílico.

ACA: Arteria Cerebral Anterior.

ACE: Arteria Carótida Externa.

ACI: Arteria Carótida Interna.

ACM: Arteria Cerebral Media.

ACP: Arteria Cerebral Posterior.

AIT: Ataque Isquémico Transitorio.

ARM: Angioresonancia Magnética.

ATS: Arteria Temporal Superficial.

ECG: Electrocardiograma.

ECTC: Ecografía Doppler Transcraneal.

EDAMS: Encéfalo-duro-arterio-mio-sinangiosis.

EDAS: Encéfalo-duro-arterio-sinangiosis.

EDMS: Encéfalo-duro-mio-sinangiosis.

EEG: Encefalograma.

EMM: Enfermedad de Moyamoya.

EMS: Encéfalo-mio-sinangiosis.

HTA: Hipertensión Arterial.

MMD: Moyamoya Disease.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

RM: Resonancia Magnética.

rTPA: Plasminógeno Tisular Recombinante Intravenoso.

SMM: Síndrome de Moyamoya.

SPECT: Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica.

SVB: Sistema Vertebrobasilar.

TC: Tomografía Computarizada.

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Angiografía EMM.....	8
Figura 2. Gráfico incidencia EMM en Japón, EEUU y Europa.....	11
Figura 3. Gráfico manifestaciones clínicas EMM en niños y adultos.....	14
Figura 4. Escala Suzuki.....	19
Figura 5. Bypass directo.....	24
Figura 6. Pialsinangiosis.....	25
Tabla 1. Escalas clasificación EMM.....	20
Tabla 2. Protocolo perioperatorio en EMM.....	28

1. RESUMEN

La Enfermedad de Moyamoya (EMM) es una inusual patología cerebrovascular oclusiva, caracterizada por la estenosis progresiva de la porción distal de ambas arterias carótidas internas y de sus ramas, involucrando especialmente, a la circulación anterior. Presenta dos picos característicos de edad, uno en niños alrededor de los 10 años y otro en adultos en torno a los 30-40 años. Con respecto a su incidencia, es mayor en la población asiática, aunque es cada vez más prevalente en Occidente.

Un hallazgo típico de la EMM es la aparición en las zonas hipoperfundidas de una red anómala colateral de vasos, denominados vasos “Moyamoya”, cuyo aspecto en “nube de humo” en la angiografía es característico.

Esta patología cursa, principalmente, con isquemia o hemorragia cerebral, siendo la angiografía y la resonancia magnética de alta resolución, herramientas fundamentales para el avance en el diagnóstico neuroradiológico de esta enfermedad.

Actualmente la etiología de la EMM continúa siendo desconocida. Sin embargo, estudios recientes han identificado el factor de riesgo genético más importante conocido hasta ahora, el locus RNF213, lo que podría tener grandes repercusiones diagnósticas y terapéuticas en un futuro próximo.

En la actualidad, la opción terapéutica más efectiva es la revascularización cerebral quirúrgica. Dentro de las opciones existentes, tanto las técnicas directas como las indirectas, presentan ventajas e inconvenientes, por lo que su elección debe individualizarse según cada paciente.

En resumen, la EMM es una patología peculiar, cada vez más prevalente en Occidente. Es de esperar que los futuros avances en el terreno de la genética, neuroradiología y cirugía permitan la consecución de un pronóstico mejor. En conclusión, son necesarios nuevos estudios e investigaciones para lograr un avance en el diagnóstico y tratamiento precoces, imprescindibles para conseguir una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Moyamoya. Síndrome de Moyamoya. Gen RNF213. Isquemia cerebral. Hemorragia cerebral. Escala Suzuki. Angioresonancia. Revascularización cerebral.

2. ABSTRACT

The Moyamoya disease (MMD) is an uncommon cerebrovascular disease characterized by a progressive stenosis of the terminal portion of both internal carotid arteries and their main branches, especially involving the anterior circulation. The incidence peaks in two age groups: children who are approximately 10 years of age and adults in their mid- 30 or 40s. Originally considered to affect predominantly persons of Asian heritage, Moyamoya has now been observed throughout the world in people of many ethnic backgrounds, including American and European populations.

It is representative of the Moyamoya disease, the development in the hypoperfused areas of an anomalous collateral network of vessels, named "Moyamoya" vessels, with the classic "puff of smoke" appearance on angiography in the intermediate stages.

Angiography and the high resolution magnetic resonance, are essential tools to improve in the neuroradiological diagnosis of this disease.

In spite of these improvements, nowadays, the etiology of MMD is still unknown. However, recent studies have identified the most important genetic risk factor known up to now, the RNF213 locus, which could have great diagnostic and therapeutic impact in the near future.

Revascularization surgery appears to be effective in preventing stroke in patients with Moyamoya. Within the current options, both direct and indirect techniques have advantages and disadvantages, so the choice must be individualized according to each patient.

In summary, Moyamoya is an increasingly recognized cause of stroke in both children and adults. It is essential for its management, new advances in the field of genetics, neuroradiology and surgery. Therefore, new studies and research are necessary to progress in the diagnosis and early treatment, essential to achieve an improvement in the quality of life of these patients.

KEY WORDS: Moyamoya disease. Moyamoya syndrome. RNF213 gene. Cerebral ischemia. Cerebral haemorrhage. Suzuki Scale. Angioresonance. Brain revascularization.

3. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

El tema de la Enfermedad de Moyamoya ha sido elegido para este estudio porque, a pesar de tratarse de una enfermedad con una baja incidencia, sobre todo en occidente, es una causa importante de accidentes cerebrovasculares en niños y adultos. Además, se trata de un tema con creciente interés por las novedades aportadas en los últimos años, gracias a numerosos estudios acerca de su etiología, aún desconocida, y por la posibilidad de conseguir nuevos abordajes diagnósticos y terapéuticos. Se pretende, así, realizar una revisión y actualización bibliográfica de esta enfermedad, con la finalidad de incluirla en un adecuado diagnóstico diferencial de los accidentes cerebrovasculares.

Por todo ello, se establecen como objetivos principales del trabajo, los siguientes:

1. Identificar los factores de riesgo asociados a la EMM y saber reconocer las circunstancias que permiten sospechar la existencia de dicha enfermedad.
2. Saber elegir la opción diagnóstica y terapéutica más adecuada para cada caso, siempre fundamentada en las actualizaciones bibliográficas más recientes.
3. Comparar las técnicas quirúrgicas de revascularización cerebral existentes para esta patología y describir las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.
4. Ofrecer una perspectiva futura sobre los avances genéticos, radiológicos y quirúrgicos, que contribuirán a un diagnóstico y tratamiento precoces y por tanto a la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión, investigación y actualización bibliográfica sobre la Enfermedad de Moyamoya, a través de los estudios nacionales e internacionales más relevantes sobre el tema, publicados en los últimos años. Para ello, se han analizado diversos artículos y revisiones encontrados en bases de datos biomédicas como PubMed, Medline, Scielo, UptoDate y Google Académico. También, se han revisado y utilizado las principales guías de actuación médica y manuales de evidencia científica sobre la enfermedad. Tras analizar los resultados, se han seleccionado 63 artículos y capítulos.

Con respecto a los criterios de inclusión, se han seleccionado publicaciones de revistas de impacto y cuyas conclusiones fueran relevantes para el estudio, en los idiomas español, inglés y francés. No han sido seleccionados aquellos artículos que hubieran presentado alguno de los siguientes criterios de exclusión: artículos con carencia de información sobre los aspectos destacados del estudio (ausencia de determinación del tamaño muestral, estudio estadístico incorrecto, incorrecta descripción de la población estudiada, ausencia de descripción de posibles sesgos, limitaciones o factores de confusión). También fueron excluidos aquellos artículos con dificultad técnica para acceder al texto completo del mismo.

5. DESARROLLO DEL TEMA

5.1 DEFINICIÓN Y ETIMOLOGÍA

La Enfermedad de Moyamoya (EMM) es una enfermedad cerebrovascular oclusiva crónica de etiología desconocida. Se produce como consecuencia de una estenosis bilateral progresiva de la porción intracraneal terminal de ambas arterias carótidas internas y de sus ramas, fundamentalmente de la circulación anterior: la arteria cerebral media (ACM) y la arteria cerebral anterior (ACA). En ocasiones, este proceso también puede involucrar a la circulación posterior, aunque es menos común.

Así, la reducción de flujo de los principales vasos cerebrales va a dar lugar al desarrollo de una red colateral vascular anómala formada por pequeños y frágiles vasos que se conocen con el nombre de “Moyamoya” y que dan el nombre a esta infrecuente angiopatía cerebral^(1,2,3).

Con respecto al origen de esta vasculopatía, fue descrita, por primera vez, en 1957 por Takeuchi y Shimizu, quienes la definieron como una “hipoplasia bilateral de las carótidas internas”⁽⁴⁾. Sin embargo, el término “moyamoya” no apareció hasta 1969, cuando Suzuki y Takaku utilizaron esta expresión para referirse al patrón arteriográfico, en forma de nube, al que recuerda la neo red de vasos colaterales dilatados. La etimología de este término proviene del japonés y significa “*puff of smoke*”, traducido al español como “nube de humo” o “halo de humo” (Fig. 1)^(2,5).

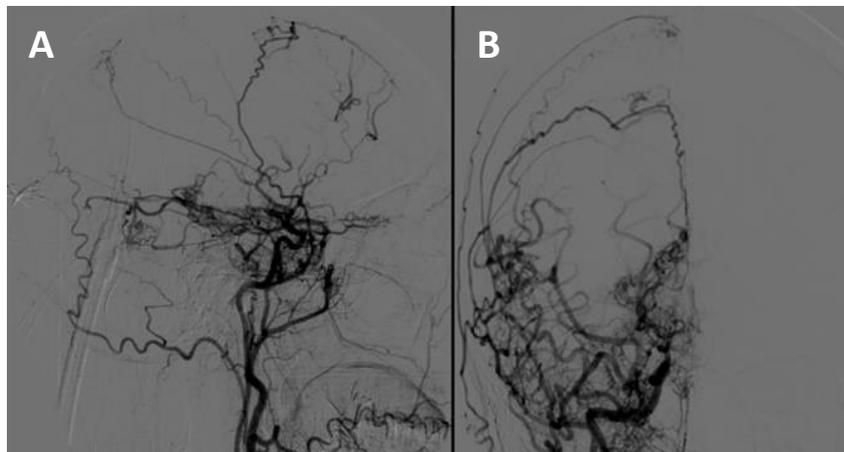


Figura 1. Imagen característica de Moyamoya en “nube de humo”⁽³³⁾.
(A) Corte sagital. (B) Corte coronal.

En cuanto a la nomenclatura, es importante diferenciar entre tres términos que engloban a la patología de Moyamoya:

- **Enfermedad Moyamoya (EMM):** se refiere a la imagen y clínica anteriormente explicadas. El Comité de Investigación sobre la Oclusión del Círculo de Willis en Japón, estableció los criterios de esta enfermedad, que, más adelante, se revisarán en el apartado de Diagnóstico^(2,6).
- **Síndrome Moyamoya (SMM):** También denominado “enfermedad cuasi-moyamoya”, “enfermedad akin-moyamoya” o “enfermedad secundaria Moyamoya”. Se define como la asociación de la vasculopatía a otra condición u otro factor predisponente. Entre dichas asociaciones se incluyen: arteriosclerosis, síndrome de Down, neurofibromatosis tipo 1, meningitis, radiación craneal terapéutica, anemia de células falciformes, hipertiroidismo y enfermedades autoinmunes, entre otros. Diversos estudios han demostrado que la aterosclerosis es la enfermedad asociada más frecuente (30%), seguida por el síndrome de Down y la neurofibromatosis tipo 1^(1,4,6,7).
- **“Probable EMM”:** Término introducido por el Ministerio de Salud de Japón para referirse a aquellas entidades que comienzan siendo unilaterales. Existen estudios que demuestran que el 30% de las afectaciones unilaterales de esta patología, se transformarán en una media de 2.2 años en bilaterales (en el caso de síndrome con factores asociados, el tiempo es menor). Por lo tanto, se recomienda el seguimiento estrecho mediante angioresonancia magnética (ARM) de los pacientes con Enfermedad de Moyamoya unilateral o probable EMM^(2,7,8).

5.2 EPIDEMIOLOGÍA

La Enfermedad de Moyamoya se relaciona fundamentalmente con la **raza asiática**. Con la aparición de los primeros casos descritos por Takeuchi y Shimizu en 1957, se pensó que era una patología exclusiva de Japón⁽⁵⁾. Sin embargo, posteriormente, se observaron nuevos casos en China, Corea y el sureste asiático y al cabo de los años también en Occidente⁽⁹⁾.

La prevalencia e incidencia de la EMM se han incrementado a lo largo de los años. Este hecho se atribuye, fundamentalmente, al avance y desarrollo del diagnóstico neuroradiológico.

Los primeros datos acerca de esta patología se remontan a 1995 en Japón, donde se comunicaron una incidencia de 0,35/100.000 y una prevalencia de 3,16/100.000. En 2010, se evidenció en Hokkaido (Japón) un aumento de la incidencia de hasta 0,94/100.000^(6,9). Sin embargo, la mayor incidencia de casos se alcanzó en Corea con valores, en el año 2013, del 13,8 y 25,3, en hombres y mujeres respectivamente⁽¹⁰⁾.

En cuanto a Occidente, tanto la incidencia como la prevalencia son mucho menores. De hecho, la actual Guía Clínica Francesa sobre la Enfermedad de Moyamoya, estima que la prevalencia en Europa es veinte veces menor, en comparación con Japón, y se calcula que en EEUU es una décima parte (**Fig. 2**)^(1,3). En España, no se dispone de los datos concretos sobre las medidas de frecuencia, por lo que, se intuye que son análogas al resto de países europeos. Hay que mencionar, además, que un reciente estudio estadounidense hace referencia a un incremento de la enfermedad en razas diferentes a la asiática, como la afroamericana y la caucásica, aunque no se ha descartado su relación con la presencia de antepasados asiáticos⁽¹¹⁾.

Por lo que se refiere a la edad, se evidencian fundamentalmente dos picos: uno en la **infancia**, sobre los 10 años (que representa prácticamente el 50%), y otro en **adultos** entre 30 y 40 años. En el caso de los niños, predominan los accidentes isquémicos transitorios, a diferencia de los adultos, que suelen debutar con hemorragia intracraneal⁽⁸⁾.

Con respecto a la distribución por sexo, es más frecuente en las **mujeres** que en los hombres, con una relación de 2:1 respectivamente en la raza asiática y, hasta de 4:1, en Europa (Fig. 2) ^(1,3).

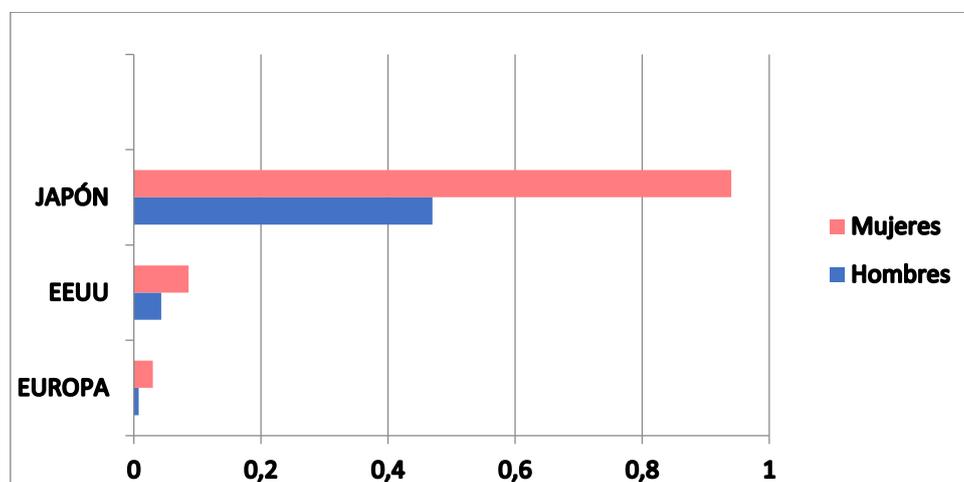


Figura 2. Incidencia EMM según el sexo por cada 100.000 habitantes ^(1,3,9)

Por último, la literatura muestra una posible relación entre la enfermedad y la historia familiar en un 10% ⁽⁹⁾. De hecho, diversos estudios han demostrado un patrón de herencia autosómica dominante en algunos de los pacientes con EMM y han evidenciado que, en un 80% de los casos, los gemelos homocigotos contraen la enfermedad ^(12,13).

5.3 FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Acerca de la Enfermedad de Moyamoya, se conocen dos procesos esenciales en su fisiopatología: la oclusión de las arterias cerebrales y la neoformación de los vasos afectados en la enfermedad.

En primer lugar, acerca de la **estenosis de las arterias** que conllevarán su posterior oclusión, ésta es debida a diversos cambios que van a tener lugar en las tres capas de sus vasos: engrosamiento fibrocelular de la íntima, ondulación irregular de la lámina elástica interna y adelgazamiento y debilitamiento de la media ⁽¹⁾. Asimismo, recientes estudios han evidenciado una proliferación endotelial en la capa íntima de células musculares, macrófagos, células T, fibroblastos, citoquinas y otros elementos

inflamatorios, que sugieren un posible vínculo con enfermedades inflamatorias y autoinmunes^(2,14).

En segundo lugar, el **incremento anormal de la angiogénesis** va a tener un papel fundamental en la formación de la nueva red de vasos conocidos como “vasos Moyamoya”^(1,13,15-17). Hay que mencionar, además, que también se ha observado un aumento de la densidad y del diámetro en los vasos de la cortical, que puede preceder al deterioro hemodinámico, lo que sugiere que dicha neovascularización puede tratarse de un proceso activo y no sólo compensatorio⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Cabe señalar que, a pesar de tratarse de una patología de causa desconocida, se considera la hipótesis de que sea resultado de una vasculitis inmune e inflamatoria en respuesta a una infección viral o bacteriana⁽²⁾. No sólo estudios previos han evidenciado la presencia de citoquinas y fibroblastos aumentados también en el LCR^(2,17), sino que, además, existe una fuerte asociación epidemiológica entre enfermedades de componente inflamatorio y autoinmune, como el lupus eritematoso, la esclerosis sistémica o la artritis reumatoide, y la EMM⁽¹⁴⁾. Sin embargo, por el momento sólo se trata de hipótesis, ya que no hay estudios que hayan conseguido confirmarla de forma definitiva.

En relación con el síndrome de Moyamoya, los estudios son aún más limitados. De hecho, existe un ensayo clínico actual que está intentando simular dicha patología mediante un procedimiento novedoso conocido como la estenosis de la carótida interna (ICAS) para poder mejorar el conocimiento sobre ella y elaborar nuevos modelos terapéuticos⁽¹⁸⁾.

Por otra parte, como consecuencia de los cambios histopatológicos anteriormente comentados, va a haber un aumento de los depósitos de fibrina en la íntima, que favorecerán la formación de trombosis y microaneurismas^(2,19). La prevalencia de formación de aneurismas en la EMM es en torno a un 14% y representa un importante riesgo hemorrágico, como se comentará, en el apartado de la Clínica⁽¹⁶⁾.

Al contrario de lo comentado anteriormente, cuando nos referimos a los **factores predisponentes**, se ha demostrado la presencia de alguno de ellos en la enfermedad.

Los mejor estudiados son el factor genético y el ambiental⁽¹⁾. Aproximadamente, en un 10% de los pacientes que tienen EMM hay agregación familiar y, muchos de ellos, presentan un patrón de herencia autosómica dominante⁽¹⁷⁾. Además, el estudio de los cromosomas ha permitido detectar asociaciones en los cromosomas 3, 6, 8 y 17^(1,2).

Merece especial atención el cromosoma 17, ya que ha sido objeto de estudio reciente por su **locus RNF213**. Una mutación de dicho gen, podría alterar la función de las células progenitoras endoteliales responsables de la angiogénesis y de la remodelación vascular. Se ha comprobado que está involucrado en un 95% de la EMM familiar y en un 80% de la EMM esporádica. No obstante, esta relación se corresponde con la población asiática, ya que, en los casos occidentales, no se ha demostrado dicha asociación^(13,15).

Podemos, por tanto, concluir que la patogénesis de la EMM es un proceso complejo. Conforme consigamos un mejor conocimiento de ella se podrán ofrecer nuevos enfoques terapéuticos, evitando así las potenciales complicaciones derivadas de una revascularización quirúrgica.

5.4 CLÍNICA

Las características clínicas son diferentes en los dos picos de edad en los que predomina esta enfermedad. La mayor parte de los niños suelen presentar isquemia cerebral o ataques isquémicos transitorios, mientras que, en los adultos, el cuadro debuta con una hemorragia cerebral en la mitad de los casos y, en la otra mitad, con isquemia cerebral. Un pequeño porcentaje de adultos debuta con ambos simultáneamente⁽²⁾.

Cabe señalar, que, mientras que la incidencia de la isquemia cerebral sigue un patrón bastante homogéneo, sobre todo en pacientes pediátricos, en el caso de los adultos, la hemorragia cerebral varía según la región geográfica (**Fig. 3**)⁽²⁰⁻²²⁾.

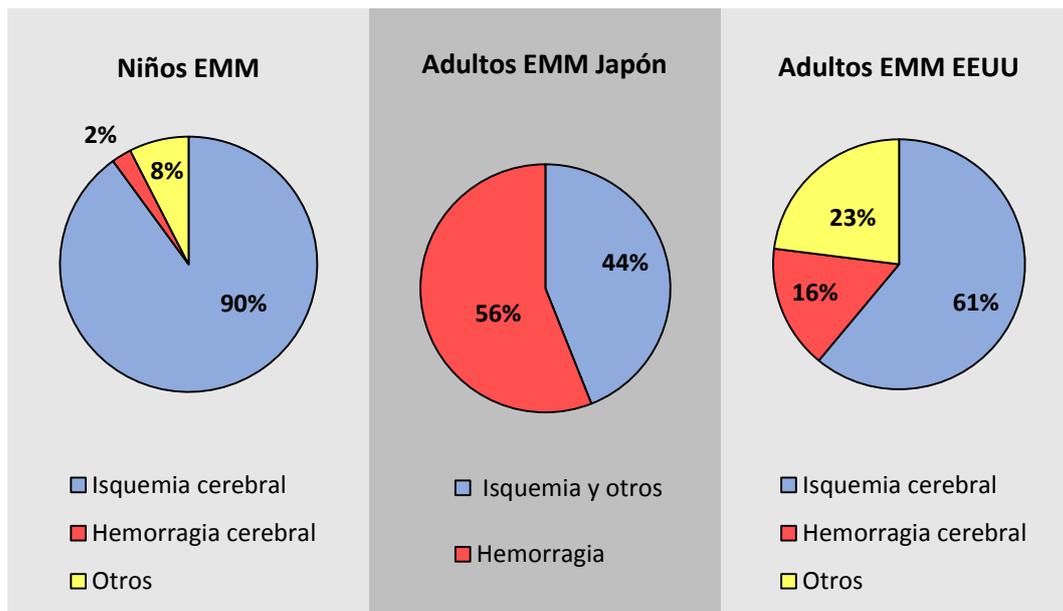


Figura 3. Gráfico manifestaciones clínicas EMM en niños y adultos⁽²⁰⁻²²⁾.

El Comité de Investigación de Enfermedad de Moyamoya clasificó, inicialmente, la clínica en 6 tipos: “isquémico”, “hemorrágico”, “epiléptico”, “ataque isquémico transitorio (AIT)”, “frecuente AIT” (dos veces o más por mes) y “otros”. Posteriormente, se añadieron dos tipos más en 2003: “asintomático” y “cefalea”⁽²³⁾. No obstante, para una mejor comprensión, en este trabajo se agruparán los síntomas como: “isquémicos”, “hemorrágicos” y “otros síntomas neurológicos”.

En cuanto al **tipo isquémico**, en torno al 60% de los pacientes han tenido un infarto en el momento del diagnóstico⁽³⁾. La EMM suele involucrar a la circulación cerebral anterior y, sobre todo, a la arteria cerebral anterior (ACA), siendo, de hecho, la afectación de la circulación posterior un signo de mal pronóstico. Hay que destacar que, en el caso de SMM, la topografía del infarto puede ser diferente. Así pues, la clínica neurológica va a ser similar a la de un infarto en la ACA, predominando la afectación sensitivo-motora (hemiparesia e hipoestesia de predominio crural) y cortical, sobre todo del lóbulo frontal, (afasia y disartria)^(3,8).

Sin embargo, puede ocasionar también otros síntomas más atípicos tales como síncope, movimientos involuntarios o afectación visual. También son posibles, sobre

todo en adultos, las alteraciones cognitivas (afectación de la memoria a corto plazo), irritabilidad, agitación o trastornos psiquiátricos⁽²⁾.

Es característico de los niños, que estos síntomas sean desencadenados por el esfuerzo físico o la hiperventilación (tras el lloro o tocar algún instrumento de viento), ya que la hipocapnia consecuente puede desatar un evento isquémico, sobre todo en las regiones de baja reserva de flujo por EMM^(1,8).

Se debe destacar que diversos estudios han mostrado la aparición de ondas lentas inducidas por la hiperventilación en el encefalograma (EEG), denominadas ondas de reconstrucción (“re-build-up”), cuya morfología y aparición es tan característica que algunos autores las han descrito como patognomónicas de EMM. Una vez realizado el tratamiento quirúrgico, estas ondas desaparecen, lo que sugiere que el EEG podría ser utilizado como herramienta para la evaluación post-operatoria de estos pacientes^(2,24-26).

Con respecto al **tipo hemorrágico**, alrededor de la mitad de los pacientes adultos debutan con esta clínica y suele tener un curso más agresivo. Su causa puede ser debida al estrés hemodinámico al que están sometidos estos vasos, que los hace más débiles, o bien, por la formación de aneurismas o microaneurismas⁽¹⁹⁾.

Generalmente, cuando se debe a la fragilidad de los vasos, la hemorragia suele tener lugar en los ganglios basales, el tálamo o la región periventricular, mientras que los aneurismas son más frecuentes en el sistema vertebrobasilar. Sin embargo, su localización puede variar. De hecho, la clasificación de Yeon divide los aneurismas en la EMM según su ubicación. Así podemos diferenciar tres subtipos: aneurismas en arterias principales (ej. saculares del polígono de Willis), en las arterias periféricas distales (ej. arteria coroidea anterior o posterior) y aneurismas en los vasos Moyamoya. La tasa de hemorragia de los aneurismas en EMM, según recientes estudios es de un 24.5%⁽¹⁹⁾. Es por ello, que es de vital importancia establecer un buen seguimiento y manejo de estos pacientes.

Otra particularidad es el incremento del riesgo de accidente cerebral hemorrágico durante el embarazo y en el parto en las mujeres con EMM⁽²⁾.

Finalmente, el último subgrupo engloba a un **grupo heterogéneo** de síntomas neurológicos entre los que podemos destacar: epilepsia, cefaleas, migrañas, mareos, síncope, deterioro cognitivo y trastornos del movimiento⁽²⁾. La incidencia de cada síntoma varía según la edad y características de los pacientes.

Entre las manifestaciones clínicas de la EMM, la epilepsia es la tercera más frecuente. Alrededor de una tercera parte de los pacientes suelen presentar crisis convulsivas. No obstante, algunos autores prefieren no incluirla como un tipo más (tipo “epiléptico”) ya que lo consideran como la consecuencia de un accidente cerebrovascular de tipo hemorrágico o isquémico.

Existe una escala de predicción del riesgo de epilepsia tras un accidente cerebrovascular, llamada PoSERS. Sin embargo, la EMM presenta otros factores que también deben de tenerse en cuenta, como por ejemplo, la atrofia cerebral difusa. Es por ello que en la EMM es preferible utilizar la escala MDERS, donde se encuentran incluidos otros factores más específicos de esta angiopatía⁽²⁷⁾.

Hay que mencionar, además, que una posible complicación postoperatoria tras la intervención quirúrgica de revascularización, es la epilepsia por hiperperfusión cerebral⁽²⁷⁾.

Retomando el último subtipo de enfermedades neurológicas, en los niños, las cefaleas y los síntomas eméticos son predominantes, siendo la cefalea uno de los síntomas más frecuentes también en adultos^(4,8).

Existe una afectación, denominada intolerancia ortostática, que es una alteración del mecanismo fisiológico compensador de las variaciones de la tensión arterial en el organismo, como al ponerse de pie, lo que ocasiona síntomas tales como síncope, mareos y dolores de cabeza. A pesar de que no son muy prevalentes, tienen una gran influencia en la calidad de vida de estos pacientes y, en su gran mayoría, no ceden tras el tratamiento con cirugía⁽²⁸⁾.

Con respecto a los trastornos del movimiento, se incluyen: ataques motores focales, temblores, movimientos coreicos, discinesia, distonía, espasticidad, rigidez y calambres

dolorosos. Los más comunes son, por orden de frecuencia, los movimientos involuntarios, la rigidez y los calambres y temblores. Es importante recalcar que, en la mayoría de los casos, dichos síntomas desaparecen tras la intervención quirúrgica^(2,29).

También existe un hallazgo oftálmico denominado “síndrome de gloria de la mañana”. Se trata de una afectación del disco óptico, asociado a anomalías retino-vasculares, de modo que en caso de observar dicha afectación en un paciente, hay que valorar la posibilidad de establecer un diagnóstico diferencial con la EMM^(30,31).

De igual modo, la **calidad de vida** de los pacientes diagnosticados de EMM se va a ver afectada. La enfermedad suele tener un gran impacto en el ámbito psicológico, emocional y social. En el caso de los niños con EMM, diversos estudios han mostrado que presentan más dificultades en el trabajo escolar y el procesamiento emocional, además de una falta de autonomía considerable con respecto a otros niños que suele llevarles a un aislamiento social. Por ello es recomendable el seguimiento y apoyo por un equipo multidisciplinar de salud mental, que les ayude a maximizar la calidad de vida y su futuro psicosocial^(30,32).

5.5 DIAGNÓSTICO

Es muy importante en la EMM realizar un buen diagnóstico radiológico, ya que va a determinar la estrategia terapéutica y el pronóstico del paciente.

Debe sospecharse una EMM ante cualquier niño que comienza con síntomas de isquemia cerebral (episodios de hemiparesia, afasia, deterioro sensorial, movimientos involuntarios o alteración visual), sobre todo si estos síntomas son precipitados por el esfuerzo físico o la hiperventilación (por ejemplo, ante el lloro)^(2,26). También merecen especial atención los pacientes con SMM, es decir, EMM asociada a otro factor predisponente.

Ante la urgencia de un paciente con síntomas de isquemia cerebral, las primeras pruebas de rutina a realizar son una analítica, ECG y una **tomografía computarizada simple (TC)** de urgencia. En la tomografía computarizada se pueden apreciar signos

sugestivos de infarto isquémico o hemorrágico⁽¹⁾. Generalmente, si se trata de un infarto isquémico, se podrán observar pequeñas áreas de hipodensidad en un plazo de evolución de varias horas tras el comienzo de los síntomas, frecuentemente situadas en la zona cortical, los ganglios de la base, en la sustancia blanca profunda o en la región periventricular⁽³³⁾. No obstante, también pueden aparecer signos sugestivos de hemorragia cerebral, sobre todo en adultos, en cuyo caso se apreciarían de manera instantánea.

También es posible solicitar una **resonancia magnética (RM)**, que detecta las áreas de infarto de manera más precoz. La RM con técnica de difusión puede localizar el daño tisular en la denominada etapa aguda (menos de 1h)^(2,30).

En caso de sospecha de EMM, hay que realizar una **angioresonancia magnética (ARM)**. La ARM es considerada como la prueba de elección ante pacientes con sospecha de esta angiopatía, debido a su alto rendimiento diagnóstico y al ser un procedimiento no invasivo frente a la prueba de referencia o patrón de oro ("*gold standard*"), la angiografía cerebral. Se utiliza para identificar estenosis en los extremos de la arteria carótida interna y permite también detectar casos de EMM asintomática por agregación familiar⁽³³⁾.

Según la Guía Diagnóstica y Terapéutica de 2012, si en la RM y la ARM se cumplen los siguientes criterios en su totalidad, se evitaría la realización de una angiografía para el diagnóstico de EMM^(3,23,33). Estos criterios son:

- I. Estenosis u oclusión de la porción terminal de la arteria carótida interna intracraneal o porciones proximales de la arteria cerebral anterior y/o media.
- II. Redes vasculares anormales dilatadas en los ganglios basales.
- III. Que ambos hallazgos del punto I y II sean bilaterales.

Por lo tanto, cuando no se cumplen estos criterios es necesario realizar la **arteriografía cerebral**. Esta prueba es la prueba de referencia para el diagnóstico de EMM, ya que es muy sensible a los aneurismas, las malformaciones arteriovenosas y a los vasos colaterales⁽³³⁾. Los criterios a utilizar son los mismos que los de RM y ARM^(1,2,23). En ciertas ocasiones, como en el "probable EMM" citado anteriormente, estos criterios no

se cumplen de manera estricta. No obstante, la afectación de la circulación colateral es necesaria para su diagnóstico⁽³⁾. Es decir, en el caso de EMM unilateral, hay que realizar una angiografía para el diagnóstico definitivo^(1,4,23,33).

Según los hallazgos de la arteriografía se pueden diferenciar 6 etapas o estadios evolutivos de la enfermedad, que conforman la conocida *escala Suzuki* (**Fig. 4**)^(1,2,23,34):

- I. Estenosis segmentaria de la porción distal de la arteria carótida interna (ACI).
- II. **Inicio de Moyamoya**: estenosis segmentaria proximal de la arteria cerebral anterior (ACA) y de la arteria cerebral media (ACM). Empiezan a aparecer las arterias basales de Moyamoya.
- III. **Intensificación de Moyamoya**: desaparecen las porciones proximales de las arterias cerebrales media y anterior. Las arterias basales Moyamoya empiezan a engrosarse y hacerse muy prominentes. Aparece circulación colateral de la arteria cerebral posterior (ACP).
- IV. **Minimización de Moyamoya**: estenosis de la porción proximal de la arteria cerebral posterior. Comienzan a desaparecer los vasos Moyamoya.
- V. **Reducción de Moyamoya**: ya han desaparecido casi todas las arterias cerebrales principales y los vasos Moyamoya apenas se visualizan. Aumenta la circulación colateral de la carótida externa (ACE).
- VI. **Desaparición del Moyamoya**: desaparecen totalmente los vasos Moyamoya y el flujo sanguíneo cerebral procede, únicamente, de la arteria carótida externa (ACE) y del sistema vertebrobasilar (SVB).

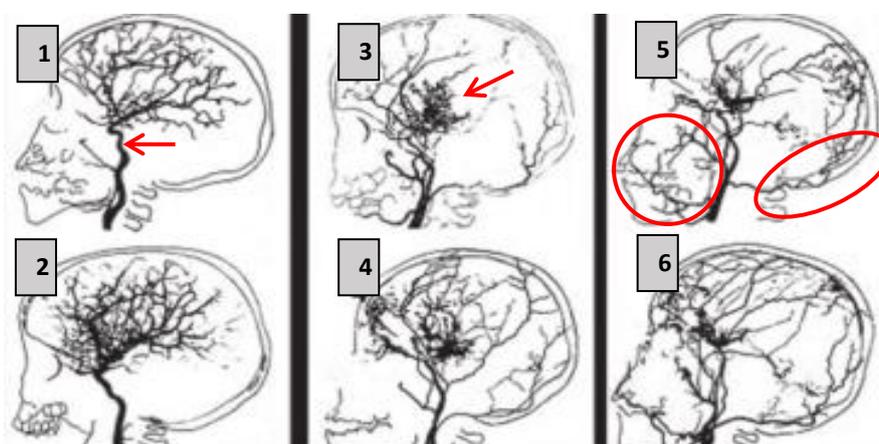


Figura 4. Escala Suzuki. Etapas angiográficas en la EMM⁽³¹⁾.

Debemos tener en cuenta que esta clasificación ha sido cuestionada por algunos autores ya que pocas veces se ha objetivado la evolución de un estadio a otro.

Por esto mismo, se han propuesto otras clasificaciones basadas en puntuar los hallazgos de la ARM para sumarlos después. Así, la correspondencia de la *clasificación recomendada por la Guía de Diagnóstico y Tratamiento de la EMM de Tokio*, con la clasificación convencional sería en cuatro etapas (**Tabla 1**): la etapa 1 ARM se corresponde a la I y II de la angiografía, la etapa 2 con la III, la etapa 3 con la IV y la etapa 4 con la etapa V y VI. Esta última clasificación es más práctica ya que permite evaluar de manera útil y simple la evolución del flujo cerebral pre y post operatorio^(23,30).

Algo semejante ocurre con la reciente *clasificación de Berlín* (**Tabla 1**) que clasifica la EMM en tres grados según la puntuación obtenida en tres pruebas (angiografía, ARM y TC). Esta nueva gradación facilita la estratificación de la gravedad clínica y ofrece una predicción de la morbilidad neurológica postoperatoria, por lo que algunos autores la recomiendan como la escala de referencia para la práctica clínica⁽³⁵⁾.

Tabla 1. ESCALAS CLASIFICACIÓN EMM

ESCALA SUZUKI^(20,27) (Arteriografía)		ESCALA SEGÚN ARM⁽²⁷⁾ (ARM)	CLASIFICACIÓN BERLÍN⁽³¹⁾ (Arteriografía, ARM, TC)
I	Estenosis seg. ACI	Etapa 1	Leve
II	Inicio MM		
III	Intensificación MM	Etapa 2	Moderado
IV	Minimización MM	Etapa 3	
V	Reducción MM	Etapa 4	
VI	Desaparición MM		Grave

Es fundamental destacar que el tratamiento de esta angiopatía es independiente de su clasificación, ya que su manejo es igual en todas las etapas, por lo que su clasificación precisa, no es tan importante a la hora de la práctica clínica^(1,36).

Hay que mencionar que existen otras entidades que pueden cursar con lesiones esteno-oclusivas en la bifurcación terminal carotídea, por lo que siempre se deberá de hacer un **diagnóstico diferencial** con otras patologías tales como: angiopatía cerebral transitoria (o arteriopatía cerebral focal) en niños, angeítis cerebral primaria o sistémica, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, aterosclerosis intracraneal y disección intracraneal⁽³⁾.

Por último, también existen otros métodos de imagen que pueden ser útiles para la evaluación diagnóstica, como la ecografía doppler transcraneal (TCD), la tomografía de emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT). Suelen usarse como control pre y post tratamiento debido a las alteraciones, tanto hemodinámicas como metabólicas, que suelen presentar estos pacientes^(1,2,23). También, como se ha comentado anteriormente, en aquellos pacientes que presentan ondas de reconstrucción o “re-build-up” el EEG puede ser un buen elemento de evaluación pre y post quirúrgico.

Es de esperar la posibilidad de que en un futuro se pueda llegar al diagnóstico mediante estudios genéticos. Se trata de un campo que actualmente se encuentra en vías de desarrollo⁽⁸⁾.

5.6 TRATAMIENTO

Ante un evento isquémico o hemorrágico en fase aguda, el tratamiento debe de ser como el de cualquier otro ictus o AIT, independientemente de que su origen sea la EMM, de manera que en caso de tratarse de un ictus agudo, será considerado emergencia médica y se procederá a la valoración y evaluación del paciente de la manera más rápida posible⁽¹⁾.

Así, una vez resuelta la fase aguda, el objetivo es prevenir las posibles recurrencias en la fase crónica, ya que no existe un tratamiento curativo, como tal, para la EMM.

Con respecto al **tratamiento médico**, el uso de agentes antitrombóticos en la fase aguda, aún no cuenta con una evidencia científica clara. No obstante, su uso en la práctica clínica, sigue siendo habitual en la mayoría de casos⁽²³⁾.

En los pacientes adultos con infarto cerebral, se recomienda el uso de agentes antiagregantes plaquetarios, como el Ácido Acetil Salicílico (AAS)⁽¹⁾. Sin embargo, con respecto a los pacientes pediátricos, su uso es más controvertido, ya que puede originar el Síndrome de Reye. Es por ello, que, en los pacientes que no toleren bien la AAS pueda utilizarse clopidogrel, en su lugar.

El uso del tratamiento fibrinolítico con el activador del plasminógeno tisular recombinante intravenoso (rTPA) en la fase aguda de la EMM está en discusión, debido al alto riesgo de hemorragia existente en los vasos colaterales Moyamoya^(2, 23,33).

Es importante destacar que, en caso de sospecha de hemorragia, deberá de suspenderse cualquier tratamiento anticoagulante inmediatamente y considerar el uso de vitamina K y factor IX.

Por otro lado, también hay que controlar y tratar otros factores de riesgo como la HTA, dislipemia, hiperglucemia, hábito tabáquico y obesidad. Es fundamental insistir a los pacientes de EMM en llevar un estilo de vida saludable y evitar situaciones que puedan desencadenar los eventos isquémicos, como la ansiedad, el ejercicio intenso, el llanto prolongado y tocar instrumentos de viento, entre otros^(3,23,33).

Así pues, en la actualidad, el mejor tratamiento para la prevención y mejoría de la perfusión es el **tratamiento quirúrgico**^(37,38). Es curioso que, a pesar de que la arteriopatía de Moyamoya involucra a la ACI, la base del tratamiento quirúrgico se fundamenta en el suministro arterial proporcionado por la ACE⁽³⁹⁾. Sus objetivos principales son: reducir el riesgo de eventos isquémicos, aumentar el flujo sanguíneo cerebral en las regiones cerebrales hipoperfundidas y favorecer la formación de nuevos vasos cerebrales sanos^(1,3,23).

De cara a la intervención, el uso de antiagregantes tras el acto quirúrgico es un tema discutido. En general, los autores recomiendan la terapia antiagregante tras la cirugía,

aunque son necesarios más estudios sobre el tema que respalden la eficacia de dicha terapia perioperatoria^(1,36,40).

La variedad de procedimientos quirúrgicos para la revascularización cerebral es muy amplia. Sin embargo, hasta el momento no se ha constatado la ventaja de unas técnicas sobre otras^(1,36,38). Esquemáticamente, existen tres grandes grupos de técnicas quirúrgicas: las directas, las indirectas y las combinadas.

La anastomosis **directa** es, con diferencia, la más utilizada, sobre todo en adultos.

Antes de centrarnos en la EMM y para facilitar la comprensión, a continuación se explicarán, brevemente, los distintos tipos de bypass.

Clásicamente, podemos clasificar los bypass según las arterias donante y receptora (extracraneal-intracraneal o intracraneal-intracraneal), la interposición o no de injerto (arterial o venoso) y el tipo y número de microanastomosis (termino-lateral, termino-terminal o latero-lateral). También pueden dividirse, según el flujo proporcionado por la derivación en: bajo flujo (menor de 50 ml/min), intermedio (de 50 a 100 ml/min) o alto (mayor de 100 ml/min)⁽³⁷⁾. La elección del tipo de bypass o anastomosis va a variar en función de múltiples factores como las indicaciones y la anatomía angiográfica de cada paciente⁽³⁷⁾.

El más utilizado para la Enfermedad de Moyamoya es el bypass o anastomosis de bajo flujo, extra-intracraneal, termino-lateral de la arteria temporal superficial (ATS) a una rama de la arteria cerebral media, generalmente M3 o M4^(1,3,37). Es decir, una rama de la ACE, generalmente la ATS, es dividida y anastomosada a una arteria cortical, habitualmente una rama distal de la ACM como M3 (**Fig. 5**)⁽³⁹⁾. La primera anastomosis directa para la EMM de ATS, fue realizada por el Dr. Yagarsil y Yonekewa en 1972⁽⁴¹⁾.

Igualmente, existen otros procedimientos de derivación directa para cuando se ve afectado el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA) o posterior (ACP) tales como ATS-ACA, ATS-ACP y ATS-Arteria Occipital^(36,39). En aquellos casos en los que la ATS no es adecuada o ya se ha realizado un ATS-ACM fallido, existe la posibilidad de realizar la intervención con un injerto de gran calibre, como la vena safena o la arteria radial,

aunque su empleo es controvertido, debido al riesgo potencial de hemorragia por hiperperfusión^(36,42-44).

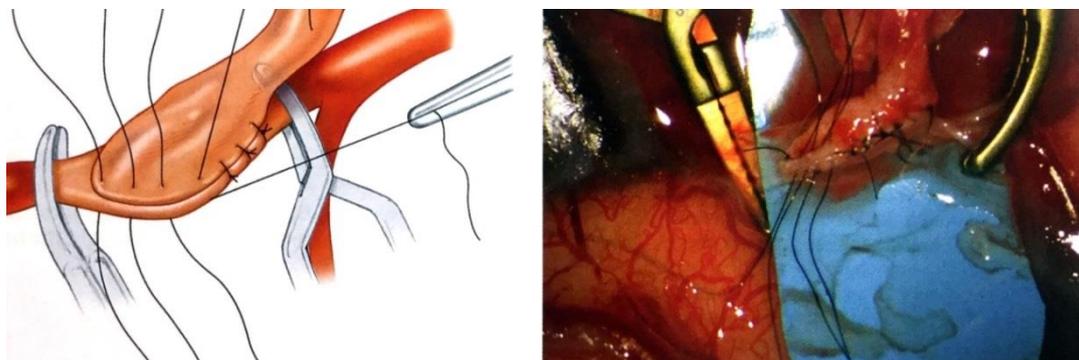


Figura 5. Bypass directo. Anastomosis ATS-ACM en paciente con EMM⁽³⁶⁾.

Una de las principales ventajas del procedimiento directo es que el aumento de flujo en la región afectada es inminente, por lo que el beneficio para el paciente de dicha técnica es muy rápido^(1,37).

Sin embargo, existen complicaciones derivadas de esta celeridad de perfusión, como son las hemorragias y el síndrome de hiperperfusión cerebral, aunque son muy poco frecuentes^(38,45). Asimismo, hay que tener en cuenta que, en la EMM las condiciones de la arteria receptora no suelen ser muy favorables, por lo que, frecuentemente hay que optar por la realización de las técnicas indirectas^(1,23,37).

La técnica **indirecta** consiste en utilizar otras vías para conseguir la revascularización. Este procedimiento se fundamenta en poner en contacto un tejido vascularizado a través de la ECA (músculo, duramadre, pericráneo, entre otros), con la circulación intracraneal del tejido cerebral afectado, para promover la neoangiogénesis de estas áreas⁽³⁾. Por consiguiente, el éxito de esta técnica dependerá de la plasticidad y del potencial angiogénico del tejido cerebral⁽³⁶⁾.

En estos casos, el aumento de flujo no es inmediato, siendo necesarias varias semanas para valorar su efectividad⁽³⁹⁾. En general, el tiempo de intervención con esta técnica suele ser menor, al igual que las complicaciones post-operatorias. También se ha visto que su efectividad suele ser más duradera^(37,46).

Dependiendo de las técnicas y procedimientos aplicados, la intervención recibe uno u otro nombre. Así por ejemplo, las intervenciones a realizar pueden ser:

- **Encéfalo-mio-sinangiosis (EMS):** Consiste en la aposición del músculo temporal (*mio*), aprovechando su propia irrigación, sobre el tejido cerebral afecto (*encéfalo*), favoreciendo, así, el desarrollo de nuevos vasos colaterales (*sinangiosis*)⁽⁴⁷⁾. Fue la primera técnica de revascularización indirecta que se realizó en la EMM⁽⁴⁸⁾.
- **Encéfalo-duro-mio-sinangiosis (EDMS)**⁽⁴⁹⁾
- **Encéfalo-duro-arterio-sinangiosis (EDAS):** consiste en la liberación de la ATS (*arterio*) y su posterior unión al borde de la incisión de la duramadre (*duro*)⁽⁵⁰⁾.
- **Encéfalo-duro-arterio-mio-sinangiosis (EDAMS):** combinación EMS y EDAS⁽⁵⁰⁾.
- **Pialsinangiosis:** se trata de una EDAS modificada, donde se procede al contacto directo de la ATS con la superficie cerebral de la piamadre (**Fig. 6**). Es una técnica novedosa, propuesta por muchos autores como la referente para la EMM⁽³⁹⁾.

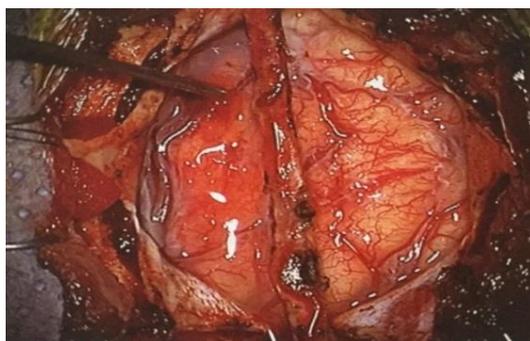


Figura 6. Pial sinangiosis en paciente con EMM⁽³⁶⁾.

- **Múltiples trépanos craneales:** esta técnica se desarrolló después de observar la vasculogénesis en pacientes con ventriculostomías que requerían trépanos. Consiste en la realización de múltiples orificios craneales, con inversión dural y sinangiosis perióstica, en zonas estratégicas de hipoperfusión cerebral⁽⁵⁰⁾. Así, se favorece el desarrollo de una neovascularización efectiva, derivada, principalmente de la arterial temporal superficial y la arteria meníngea media, y, en menor medida, de la arteria auricular posterior, la arteria occipital y la arteria temporal profunda. Es un procedimiento novedoso, seguro y efectivo, que no requiere la realización de procedimientos de revascularización adicionales⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

- **Trasplante de epiplón:** el epiplón se trata de un tejido idóneo debido a su riqueza en factores angiogénicos e inmunológicos. Sin embargo, este procedimiento está sólo recomendado en aquellos casos de niños donde la circulación anterior y posterior están muy deterioradas, ya que presenta una alta tasa de complicaciones y se trata de una técnica muy invasiva^(36,54). Estudios recientes valoran la posibilidad de utilizar técnicas laparoscópicas para la revascularización en la EMM, reduciendo así dichas complicaciones⁽⁵⁵⁾.

En niños, sobre todo menores de 6 años, las técnicas de revascularización indirectas son preferibles, debido al pequeño tamaño de los vasos cerebrales afectados, que hace inviable la utilización de la técnica directa. En adultos, la elección de la mejor técnica dependerá de diversos factores como la edad del paciente, el tamaño de los vasos, la presencia de anastomosis preexistentes, el curso de la enfermedad y los recursos disponibles de cada centro sanitario^(1,3,37).

Por último, cabe mencionar las técnicas **combinadas**.

Este tipo de técnicas aún están en desarrollo, pero proporcionan grandes beneficios, ya que es una combinación de las técnicas directa e indirecta, favoreciendo al mismo tiempo el flujo inmediato y la neovascularización a medio plazo^(1,36,56,57). De hecho, diversos estudios han concluido que se trata de la técnica con menores recurrencias de accidente cerebrovascular tras la intervención^(46,56,58).

Con respecto a las **complicaciones** derivadas de la cirugía de revascularización en la EMM, su frecuencia varía en torno al 4-16% a los 5 años, siendo superior en las técnicas directas respecto a las indirectas^(3,59). Entre las más comunes destacan el infarto y la hemorragia cerebral posquirúrgica. También existen otras, como el hematoma subdural, la hemorragia subcutánea, la hemorragia epidural, los ataques epilépticos, las infecciones y las necrosis, aunque su incidencia es menor⁽³⁾.

También cabe destacar el síndrome de hiperperfusión, en caso de la técnica directa. Es poco frecuente y consiste en un fracaso de los mecanismos de autorregulación cerebral, al restablecer un nuevo flujo sanguíneo en regiones previamente

hipoperfundidas. Entre las manifestaciones clínicas principales de este síndrome, se encuentran las cefaleas, convulsiones, déficits neurológicos focales reversibles, edema cerebral y, en ocasiones, hemorragia intracraneal^(1,45,60).

Hoy en día, persisten ciertas dudas sobre las **indicaciones quirúrgicas** para la EMM, debido a los riesgos derivados de la propia cirugía⁽⁶¹⁾. Es por ello, que la indicación debe de ser individualizada, siendo necesario un enfoque multidisciplinar por parte de neurocirujanos, anestesistas, neurólogos, radiólogos y pediatras.

Entre los principales factores a tener en cuenta destacan la edad del paciente, el número de eventos recurrentes, el tipo de afectación (hemorrágica o isquémica), las imágenes angiográficas, el estado de las vías colaterales, el grado de deterioro hemodinámico intracerebral y el estado funcional del paciente⁽³⁾.

Las directrices actuales suelen recomendar la intervención quirúrgica en pacientes sintomáticos o pacientes asintomáticos con un bajo flujo sanguíneo cerebral o una reserva de perfusión inapropiada^(33,39). La cirugía está contraindicada en pacientes con comorbilidades severas, como las enfermedades cardíacas graves⁽³⁹⁾. Cabe destacar que diversos estudios han observado una disminución de la progresión de la enfermedad (a un 4%) tras la intervención, por lo que, cada vez más, existe una amplia aprobación a dichos procedimientos quirúrgicos^(1,3,37).

Se recomienda que la revascularización quirúrgica se realice en centros especializados, debido a la complejidad de la intervención y de los riesgos operatorios.

Existe un **protocolo específico** sobre los pacientes con EMM, en el cual se hace referencia a las medidas que son necesarias adoptar por el equipo médico y quirúrgico antes, durante y tras la intervención (**Tabla 2**). Merece especial atención el papel de los anestesistas, cuya participación y experiencia es fundamental para el éxito de la intervención. Es de vital importancia el control de las alteraciones metabólicas y la monitorización continua de la presión arterial media y del dióxido de carbono, con el objetivo de evitar situaciones de hipotensión, hipertermia e hipocapnia^(3,39). También se recomienda la monitorización con EEG durante la operación, para objetivar los posibles cambios inducidos por el compromiso vascular cerebral⁽³⁹⁾.

Tabla 2. Protocolo perioperatorio en pacientes con EMM⁽³⁶⁾.

Un día antes de la intervención	<ul style="list-style-type: none">- Continuar con terapia con AAS (81 mg/día en pacientes menores de 70 kg, 325 mg/día en pacientes de 70 kg o más).- Ingresar al paciente la noche anterior a la intervención para hidratación intravenosa (solución isotónica a 1.25-1.5 de mantenimiento).
Inducción de la anestesia	<ul style="list-style-type: none">- Monitorización EEG.- Mantener durante intervención: normotensión, normotermia, normocapnia (evitar pCO₂>35 mm Hg) y pH normal.- Colocar vía venosa, vía arterial, sondaje vesical (con catéter Foley) y pulsioxímetro.- Colocar Doppler precordial para la detección óptima de embolia venosa.
Durante la intervención	<ul style="list-style-type: none">- Monitorizar y mantener las constantes nombradas. Asegurar una correcta hidratación.
Post-operatorio	<ul style="list-style-type: none">- Evitar hiperventilación: control del dolor.- Mantener terapia con AAS durante un día tras la intervención.- Mantener la hidratación intravenosa a 1.25-1.5 durante 48-72h.

En cuanto al **seguimiento**, es necesario un control exhaustivo de estos pacientes. Se recomienda la realización de un angiograma post-operatorio a los 12 meses de la intervención. Para los pacientes de alto riesgo o con afectaciones renales, puede utilizarse la ARM en su lugar. Habitualmente, se aconseja la realización de un ARM al año durante 5 años, tras la primera angiografía, y, posteriormente, espaciar las revisiones a cada 5 años⁽³⁷⁾.

5.7 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y PRONÓSTICO

La historia natural de la enfermedad tiende a ser progresiva. La mayoría de los pacientes, en torno al 60%, padecen a largo plazo un deterioro cognitivo y neurológico, como resultado de múltiples eventos isquémicos y hemorrágicos cerebrovasculares. Esta progresión suele ser más rápida y perjudicial en los pacientes jóvenes⁽²⁾.

Por lo que se refiere a la evaluación del pronóstico a nivel individual, dicha valoración es compleja debido al conocimiento limitado que aún se tiene de la EMM.

Se han apreciado distintos factores que pueden afectar a la evolución de la enfermedad, entre los que se encuentran la recurrencia de eventos isquémicos, la gravedad de los mismos, la edad del paciente (peor pronóstico en menores de tres años) y el estado neurológico en el momento del tratamiento, el más influyente para algunos autores^(1-3,23,59).

En definitiva, la condición general de los pacientes empeora en casi todos los casos, habiendo una evidente progresión sintomática en los siguientes cinco años desde el diagnóstico de la enfermedad, con afectación de las funciones cerebrales, secuelas permanentes e incluso la muerte^(1,23).

Hay que resaltar, que, en el caso de la población infantil, aquellos pacientes que llegan hasta la edad adulta suelen evolucionar de manera catastrófica debido a los numerosos eventos hemorrágicos que pueden ir padeciendo a lo largo de su desarrollo^(1,3).

Actualmente, la mejor medida para evitar esta progresión es el tratamiento quirúrgico⁽³⁾. Numerosos estudios han evidenciado una resolución y mejoría del fracaso hemodinámico en los pacientes tras la intervención⁽³⁷⁾. Sin embargo, con respecto al estado cognitivo, existe un debate acerca de si puede verse mejorado al restablecer la hemodinámica cerebral o no, habiendo datos contradictorios en la literatura^(59,62,63).

Ahora bien, cabe subrayar que el objetivo principal de la cirugía de revascularización cerebral no es la mejora de la función cognitiva, sino la preservación de la misma mediante la reducción de nuevos eventos isquémicos que pudieran deteriorar el estado del paciente⁽³⁷⁾.

6. CONCLUSIONES

1. Por las características propias de la EMM, deben ser considerados como grupo de riesgo para padecerla, entre otros, los pacientes con síndrome de Down, neurofibromatosis tipo 1 y antecedentes de radioterapia craneal. Es por ello que, ante accidentes cerebrovasculares de etiología incierta en este grupo de riesgo, se debería descartar la presencia de EMM.
2. El incremento de la movilidad geográfica de la población, hace necesario, también, plantear el diagnóstico diferencial de la EMM ante enfermedades cerebrovasculares en pacientes de origen asiático, sin descartar su existencia en otras razas.
3. Los avances en genética, con el reciente descubrimiento del locus RNF213, capaz de ofrecer un nuevo enfoque diagnóstico y terapéutico centrado en su patogénesis, plantean la posibilidad de que en un futuro, el diagnóstico genético sea considerado como una herramienta fundamental para el desarrollo de nuevas terapias génicas y medidas de prevención.
4. A pesar de las prometedoras perspectivas futuras en el campo del diagnóstico de la enfermedad, actualmente, se mantiene la angiografía como la prueba de referencia o “patrón oro” para el diagnóstico de la EMM.
5. En la actualidad, el mejor tratamiento para la prevención y mejoría de la perfusión es el quirúrgico. Hoy en día, no se ha constatado la superioridad de ninguna técnica quirúrgica sobre otra. No obstante, la literatura recomienda la utilización de técnicas de revascularización directas en adultos y de técnicas indirectas en el caso de los niños.
6. Se precisan más estudios que respalden la eficacia de la terapia antiagregante perioperatoria.

7. La peculiaridad de la EMM, hace que existan numerosas controversias en los terrenos diagnóstico y terapéutico, al igual, que novedosas perspectivas futuras. Es por ello, que urge el establecimiento de grupos de expertos que trabajen de forma estable para conseguir una estrategia para el manejo de la EMM. Los citados grupos deberían extraer recomendaciones basadas en estudios multicéntricos realizados en centros de referencia.

8. La proposición de dichos grupos de expertos tiene como objetivos estimular la promoción de la investigación y de estudios epidemiológicos amplios y rigurosos, que consigan mejorar nuestro conocimiento sobre la EMM y unificar los criterios existentes para su manejo.

7. BIBLIOGRAFIA:

1. Orduna Martínez J, Gonzalez Martínez L, Van Porta JS, Curto Simón B. Enfermedad de Moyamoya. En: Orduna Martínez J, Lopez Pisón J, editores. *Neurocirugía Pediátrica*. 1ª ed. Madrid: Ergon; 2017. p. 244–8.
2. Kuroda S, Houkin K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1056–66.
3. Hervé D, Kossorotoff M, Bresson D, Blauwblomme T, Carneiro M, Touze E, et al. French clinical practice guidelines for Moyamoya angiopathy. *Revue Neurologique*. 2018. En prensa.
4. Scott RM, Smith ER. Moyamoya Disease and Moyamoya Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;360(12):1226–37.
5. Suzuki J, Takaku A. Cerebrovascular “Moyamoya” Disease. *Arch Neurol*. 1969;20(3):288.
6. Fujimura M, Tominaga T. Diagnosis of Moyamoya Disease: International Standard and Regional Differences. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2015;55(3):189–93.
7. Smith ER, Scott RM. Progression of disease in unilateral Moyamoya Syndrome. *Neurosurg Focus*. 2008;24(2):E17.
8. Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *J Stroke*. 2016;18(1):2–11.
9. Huang S, Guo Z-N, Shi M, Yang Y, Rao M. Etiology and pathogenesis of Moyamoya Disease: An update on disease prevalence. *Int J Stroke*. 2017;12(3):246–53.
10. Kim T, Lee H, Bang JS, Kwon OK, Hwang G, Oh CW. Epidemiology of Moyamoya Disease in Korea: Based on National Health Insurance Service Data. *J Korean Neurosurg Soc*. 2015;57(6):390–5.
11. Khadija I, Lonni S, Salman Z, Shaneela M. Moyamoya and ethnic diversity. *Am Acad Neurol*. 2017;88(16):6.252.
12. Nanba R, Kuroda S, Tada M, Ishikawa T, Houkin K, Iwasaki Y. Clinical features of familiar Moyamoya Disease. *Childs Nerv Syst*. 2006;22:258–62.
13. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*. 2011;56(10):34–40.
14. Mejia-Munne JC, Ellis JA, Feldstein NA, Meyers PM, Connolly ES. Moyamoya and Inflammation. *World Neurosurg*. 2017;100:575–8.

15. Bang OY, Fujimura M, Kim S-K. The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke*. 2016;18(1):12–20.
16. Hu J, Luo J, Chen Q. The Susceptibility Pathogenesis of Moyamoya Disease. *World Neurosurg*. 2017;101:731–41.
17. Takagi Y, Kikuta K-I, Nozaki K, Hashimoto N. Histological Features of Middle Cerebral Arteries From Patients Treated for Moyamoya Disease. *Neurol Med Chir*. 2007;47:1–4.
18. Roberts JM, Maniskas ME, Fraser JF, Bix GJ. Internal carotid artery stenosis: A novel surgical model for Moyamoya Syndrome. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191312.
19. Kim JH, Kwon T, Kim JH, Chong K, Yoon W. Intracranial Aneurysms in Adult Moyamoya Disease Jang. *World Neurosurg*. 2018;109:175–82.
20. Lee S, Rivkin MJ, Kirton A, de Veber G, Elbers J. Moyamoya Disease in Children: Results From the International Pediatric Stroke Study. *J Child Neurol*. 2017;32(11):924–9.
21. Kleinloog R, Regli L, Rinkel GJE, Klijn CJM. Regional differences in incidence and patient characteristics of moyamoya disease: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(5):531–6.
22. Zafar SF, Bershad EM, Gildersleeve KL, Newmark ME, Calvillo E, Suarez JI, et al. Adult moyamoya disease in an urban center in the United States is associated with a high burden of watershed ischemia. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001123.
23. Hashimoto N, Tominaga T, Miyamoto S, Nagata I, Houkin K, Suzuki N, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Moyamoya Disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis). *Neurol Med Chir*. 2012;52(1):245–66.
24. Fujiwara S, Suzuki J, Takahashi A. Cerebral angiography following hyperventilation in moyamoya disease in reference to the “re-build up” phenomenon on EEG. *Neurol Surg*. 1985;13(3):255–64.
25. Kuroda S, Kamiyama H, Isobe M. Cerebral hemodynamics and “re-build-up” phenomenon on electroencephalogram in children with moyamoya disease. *Childs Nerv Syst*. 1995;11(4):214–9.
26. Cho A, Chae J-H, Kim HM, Lim BC, Hwang H, Hwang YS, et al. Electroencephalography in pediatric moyamoya disease: reappraisal of clinical value. *Childs Nerv Syst*. 2014;30(3):449–59.
27. Mikami T, Ochi S, Houkin K. Predictive factors for epilepsy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(1):17–23.
28. Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Houkin K. Novel insights into symptomatology of Moyamoya Disease in pediatric patients: survey of symptoms

- suggestive of orthostatic intolerance. *J Neurosurg Pediatr.* 2017;20:485–8.
29. Kraemer M, Trakolis L, Platzen J, Schwitalla JC, Bersano A, Albrecht P, et al. Movement symptoms in European Moyamoya angiopathy. First systematic questionnaire study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2017;152:52–6.
 30. Espert R, Gadea M, Aliño M, Oltra-cucarella J, Perpiñá C. Enfermedad de moyamoya : aspectos clínicos, neurorradiológicos, neuropsicológicos y genéticos. 2018;66(1):57–64.
 31. Michael C, Brodsky MD, Cameron F, Parsa MD. The Moyamoya optic disc. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(2):164.
 32. Ball AJ, Steinberg GK, Elbers J. Quality of Life in Pediatric Moyamoya Disease. *Pediatr Neurol.* 2016;63:60–5.
 33. Smith ER, Scott RM. Spontaneous occlusion of the circle of Willis in children: pediatric Moyamoya summary with proposed evidence-based practice guidelines. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(4):353–60.
 34. Leonidas Quintana M. Enfermedad Moyamoya. *J Bras Neurocir.* 2004;15(3):91–104.
 35. Kashiwazaki D, Akioka N, Kuwayama N, Houkin K, Czabanka M, Vajkoczy P, et al. Berlin Grading System Can Stratify the Onset and Predict Perioperative Complications in Adult Moyamoya Disease. *Neurosurgery.* 2017;81(6):986–91.
 36. Acker G, Fekonja L, Vajkoczy P. Surgical Management of Moyamoya Disease. *Stroke.* 2018;49(2):476–82.
 37. Arikan F, Rubiera M, Serena J, Rodríguez-Hernández A, Gándara D, Lorenzo-Bosquet C, et al. Experiencia y resultados de las técnicas de revascularización en patología cerebral isquémica: Enfermedad de moyamoya y oclusión carotídea. *Neurocirugía.* 2018. En prensa.
 38. Qian C, Yu X, Li J, Chen J, Wang L, Chen G. The Efficacy of Surgical Treatment for the Secondary Prevention of Stroke in Symptomatic Moyamoya Disease. A Meta-Analysis. *Medicine.* 2015;94(49):e2218.
 39. Smith ER, Scott RM. Indirect Revascularization for Moyamoya Syndrome. En: Nussbaum ES, Mocco J, editores. *Cerebral revascularization : microsurgical and endovascular techniques.* 1ª ed. New York: Thieme; 2011. p. 257-271.
 40. Yamada S, Oki K, Itoh Y, Kuroda S, Houkin K, Tominaga T, et al. Effects of Surgery and Antiplatelet Therapy in Ten-Year Follow-Up from the Registry Study of Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(2):340–9.
 41. Donaghy RM. Neurologic surgery. *Surg Gynecol Obstet.* 1972;134(2):269–70.

42. Hori S, Acker G, Vajkoczy P. Radial Artery Grafts as Rescue Strategy for Patients with Moyamoya Disease for Whom Conventional Revascularization Failed. *World Neurosurg.* 2016;85:77–84
43. Teo M, Johnson J, Steinberg GK. Strategies for and Outcome of Repeat Revascularization Surgery for Moyamoya Disease: An American Institutional Series. *Neurosurgery.* 2017;81(5):852–9.
44. Technique O. Radial Artery Fascial Flow-Through Free Flap for Combined Revascularization in Moyamoya Disease. 2018;14(2):139–44.
45. Tashiro R, Fujimura M, Mugikura S, Niizuma K, Endo H, Endo T, et al. Paradoxical Association of Symptomatic Local Vasogenic Edema with Global Cerebral Hypoperfusion after Direct Revascularization Surgery for Adult Moyamoya Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018. En prensa.
46. Chen Z, Zhang L, Qu J, Wu Y, Mao G, Zhu X, et al. Clinical analysis of combined revascularization in treating ischemic Moyamoya Disease in adults. *Neurochirurgie.* 2018;64(1):49–52.
47. Imai H, Miyawaki S, Ono H, Nakatomi H, Yoshimoto Y, Saito N. The importance of encephalo-myo-synangiosis in surgical revascularization strategies for Moyamoya Disease in children and adults. *World Neurosurg.* 2015;83(5):691–9.
48. Karasawa J, Kikuchi H, Furuse S, Sakaki T, Yoshida Y, Ohnishi H, et al. A Surgical Treatment of "Moyamoya" Disease "Encephalo-myo Synangiosis"; *Neurol Med Chir.* 1977;17(1):29–37.
49. Shen W, Xu B, Li H, Gao X, Liao Y, Shi W, et al. Enlarged Encephalo-Duro-Myo-Synangiosis Treatment for Moyamoya Disease in Young Children. *World Neurosurg.* 2017;106:9–16.
50. Veeravagu A, Guzman R, Patil CG, Hou LC, Lee M, Steinberg GK. Moyamoya Disease in pediatric patients: outcomes of neurosurgical interventions. *Neurosurg Focus.* 2008;24(2):16.
51. McLaughlin N, Martin NA. Effectiveness of burr holes for indirect revascularization in patients with moyamoya disease—a review of the literature. *World Neurosurg.* 2014;81(1):91–8.
52. Zhao X, Wang C, Ji Y, Han C, Wang M. Therapeutic effect of multiple burr hole operation combined with dural inversion and periosteal synangiosis for moyamoya disease. *Br J Neurosurg.* 2015;29(6):811–7.
53. Blauwblomme T, Mathon B, Naggara O, Kossorotoff M, Bourgeois M, Puget S, et al. Long-term Outcome After Multiple Burr Hole Surgery in Children With Moyamoya

- Angiopathy: A Single-Center Experience in 108 Hemispheres. *Neurosurgery*. 2017;80(6):950–6.
54. Konieczny MJ, Ri S-J, Georgiadis JR. Omental Approach to Functional Recovery After Cerebrovascular Disease. *World Neurosurg*. 2016;87:406–16.
 55. Bruzoni M, Steinberg GK, Dutta S. Laparoscopic harvesting of omental pedicle flap for cerebral revascularization in children with Moyamoya Disease. *J Pediatr Surg*. 2016;51(4):592–7.
 56. Kazumata K, Ito M, Tokairin K, Ito Y, Houkin K, Nakayama N, et al. The frequency of postoperative stroke in moyamoya disease following combined revascularization: a single-university series and systematic review. *J Neurosurg*. 2014;121(121):432–40.
 57. Uchino H, Kim J-H, Fujima N, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, et al. Synergistic Interactions Between Direct and Indirect Bypasses in Combined Procedures. *Neurosurgery*. 2017;80(2):1.
 58. Yao Z, You C. Effect of surgery on the long-term functional outcome of moyamoya disease: a meta-analysis. *Turk Neurosurg*. 2018. En prensa.
 59. Muraoka S, Araki Y, Kondo G, Kurimoto M, Shiba Y, Uda K, et al. Postoperative Cerebral Infarction Risk Factors and Postoperative Management of Pediatric Patients with Moyamoya Disease. *World Neurosurg*. 2018. En prensa.
 60. Kazumata K, Uchino H, Tokairin K, Ito M, Shiga T, Osanai T, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome following revascularization surgery in moyamoya disease: region-symptom mapping and estimating a critical threshold. *World Neurosurg*. 2018. En prensa.
 61. Fung L-WE, Thompson D, Ganesan V. Revascularisation surgery for paediatric Moyamoya: a review of the literature. *Child's Nerv Syst*. 2005;21(5):358–64.
 62. Marshall RS, Festa JR, Cheung Y-K, Pavol MA, Derdeyn CP, Clarke WR, et al. Randomized Evaluation of Carotid Occlusion and Neurocognition (RECON) trial: main results. *Neurology*. 2014;82(9):744–51.
 63. Moser DJ, Robinson RG, Hynes SM, Reese RL, Arndt S, Paulsen JS, et al. Neuropsychological performance is associated with vascular function in patients with atherosclerotic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(1):141–6.