



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Unidad Xochimilco

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD
LICENCIATURA EN MEDICINA

REPORTE DEL SERVICIO SOCIAL:

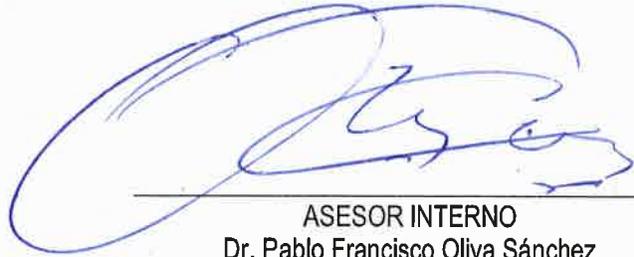
RECEPTORES A PROPANOLOL EN MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES

Asesor Interno: Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez
Profesor en Medicina Tiempo Completo
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco

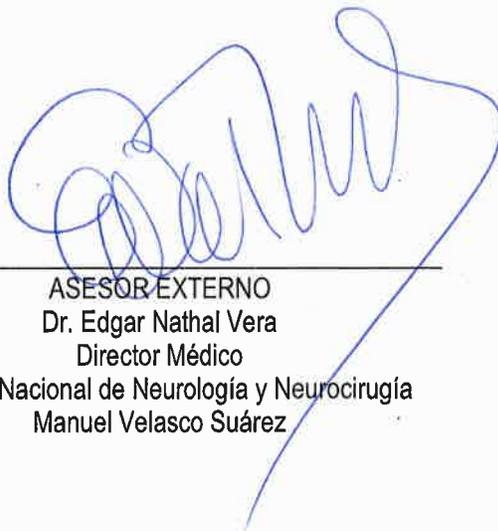
Unidad Xochimilco

Asesor Externo: Dr. Edgar Nathal Vera
Director Médico
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

M.P.S.S.: José Alfredo González Soto
Servicio Social en Programa Nacional de Investigación en Salud CIFRHS



ASESOR INTERNO
Dr. Pablo Francisco Oliva Sánchez
Número económico: 43463
Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco



ASESOR EXTERNO
Dr. Edgar Nathal Vera
Director Médico
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

ÍNDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Metodología.....	25
Resultados.....	30
Conclusiones.....	49
Bibliografía.....	52
Informe de actividades.....	63
Anexos (Evidencia).....	66

Resumen:

El propanolol (también referido como propranolol) es un fármaco antagonista β adrenérgico el cual ha sido estudiado ampliamente en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, actúa a través de distintos receptores adrenérgicos que corresponden a los β_1 , β_2 y β_3 (ADRB1, ADRB2 y ADRB3). Por medio de este mecanismo bloquea la estimulación simpática en el músculo liso vascular y en el corazón con su consecuente dilatación vascular y disminución de la frecuencia cardíaca. Existe evidencia de que en enfermedades vasculares como la hemangiomas, el uso del propanolol revierte estas lesiones. El propanolol también se ha utilizado para tratamiento de cefalalgia vascular (migraña) por lo que se ha usado también de manera empírica para tratamiento de la cefalalgia asociada a fenómenos de robo en pacientes con malformaciones arteriovenosas (MAV's).

Material y métodos: diseño del estudio; descriptivo, observacional, serie de casos. Se estudiaron 20 casos de malformaciones arteriovenosas cerebrales desde el punto de vista clínico, patológico y por inmunohistoquímica tratados en el INNN en el periodo comprendido de junio de 2023 a julio de 2024. De igual manera, se estudió la expresión del receptor beta adrenérgico 3, en las MAV's.

Resultados: Se encontró que los receptores beta 3 adrenérgicos predominaron en diferentes áreas de las MAV's. La expresión fue en las células endoteliales con mayor evidencia de un proceso inflamatorio y una disminución de los receptores beta 3 adrenérgicos en aquellos tejidos en los predominó el estado trombótico.

Conclusiones: El uso del propanolol podría ser de utilidad en malformaciones que presentan fenómenos inflamatorios asociados.

Antecedentes

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV's) se definen como un nido de vasos sanguíneos anómalos compuestos de arterias y venas cerebrales displásicas que convergen sin existir una red capilar intermedia. En cuanto a su etiología se consideran congénitas, sin embargo, existe la teoría de que pudieran ser lesiones adquiridas ya que en estudios de ecografía prenatal de alta definición no se han documentado malformaciones parenquimatosas, además de existir reportes en la literatura de MAV's *de novo* que no se encontraban en sitios en donde previamente se había realizado un estudio de imagen. (1)

La causa de las MAV's no está clara, la mayoría de las personas nace con ellas, pero se pueden desarrollar durante la infancia y edades posteriores. La mayoría de las MAV's suelen ser esporádicas y las menos frecuentes suelen ser hereditarias, como en la telangiectasia hemorrágica hereditaria, también conocida como síndrome de Osler-Weber-Rendú, así como el síndrome de Sturge-Weber. (1)

El porcentaje de rotura es de alrededor del 2.2% de forma anual. Las tasas anuales de rotura son del 2.2% para las MAV no rotas y del 4.5 % para las MAV rotas. (2,3)

En cuanto a los síntomas, el más predominante es el síndrome convulsivo, sin embargo, también se pueden presentar parestias, parestesias, cefalea, así como alguna manifestación de déficit neurológico transitorio ocasionado por el

denominado “fenómeno de robo”, consistente en que el flujo sanguíneo se desvía del tejido normal a los vasos de la MAV por ser vasos con baja resistencia, causando síntomas por isquemia o bajo flujo en el tejido normal. Síntomas no transitorios y persistentes están estrechamente relacionado con la ruptura de las MAV´s. (1)

I. Malformaciones arteriovenosas cerebrales

1.1 Historia natural de las malformaciones arteriovenosas

En estudios de cohorte se ha estimado que existe un riesgo de sangrado del 2 al 4% anual. El riesgo de muerte o invalidez puede llegar a ser alto en pacientes con hemorragia y que inclusive son intervenidos tanto por métodos endovasculares como quirúrgicos (3)

Los signos y síntomas de una malformación arteriovenosa cerebral pueden aparecer a cualquier edad, pero suelen presentarse entre los 10 y los 40 años. En cuanto a su incidencia general, oscila entre 1.10 y 1.42 casos por 100,000.(1,4)

Se han identificado factores de riesgo para hemorragia cerebral basándose en la angioarquitectura como son drenaje venoso profundo, localización supratentorial profunda, localización paraventricular, lesiones de fosa posterior, aneurismas intranidales asociados, ectasias venosas, vena de drenaje única, estenosis venosas y nido pequeño (5). Existen varios fenómenos hemodinámicos conocidos como el fenómeno de robo, el fenómeno de hiperemia y de trombosis venosa. Posterior a la resección de una MAV, la sobrecarga en vasos aferentes se puede manifestar

también con edema cerebral o hiperemia oclusiva descrita originalmente por Al Rhodan, quien considera que éste fenómeno es secundario a un probable incremento a la resistencia venosa post embolización o post quirúrgica, sin embargo, aún no se ha confirmado el patrón hemodinámico que produce estas alteraciones y cómo prevenirlas. (6)

1.2 Angioarquitectura de las MAV

La estructura de las MAV es altamente variable, estas se pueden manifestar de diferentes formas tales esféricas, cónicas, elipsoides, cilíndricas, etc. La base del cono está localizada de manera clásica en la superficie cortical, mientras que el ápice de la malformación se va a dirigir hacia la superficie endimaria, alimentada en ocasiones por numerosos vasos del sistema arteria profundo. (1,7)

Las MAV siempre cuentan con una serie de elementos

1. Arteria(s) alimentadora(s)
2. Nido malformativo
3. Venas de drenaje

Las arterias pueden provenir de cualquiera de las arterias que comprenden la vasculatura cerebral intracraneal pero inclusive, pueden hacer cortos circuitos con vasos sanguíneos extracraneales cuando estas son muy grandes y aberrantes.(8)

El nido malformativo no contiene parénquima cerebral asociado, por lo tanto, no existen sitios de elocuencia (la elocuencia comprende tejido cerebral que se encarga de funciones neurológicas puntuales que son fácilmente identificables de manera clínica) y su resección o tratamiento no deberían tener efecto en las funciones neurológicas de los pacientes. Sin embargo, la configuración de la MAV

con respecto al tejido circundante puede dificultar su tratamiento y conllevar a complicaciones neurológicas importantes y limitantes.(1,3,7)

Las venas de drenaje desde un punto de vista estructural, poseen una morfología que es bastante similar a los canales venosos primitivos que se encuentran durante la fase embrionaria. El endotelio que recubre a estas lesiones es semejante a las células de estos canales venosos fetales, y la configuración de las venas arterializadas siguen de la misma forma un patrón embrionario. A diferencia de las arterias que siguen un patrón de maduración normal. (7)

1.3 Patobiología de las MAV's

Se ha documentado una asociación de aproximadamente más de 900 genes implicados en la patogénesis de las MAV's, los cuales son regulados al alza y a la baja en su expresión, incluyendo factores de crecimiento, factores endoteliales y de fijación a la matriz extracelular, de inflamación, entre otros. (9)

Sin embargo, entre los factores más documentados es el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) implicado en la angiogénesis el cual es inducido en respuesta a hipoxia cercana al nido mal formativo. (1,9)

Se ha referido múltiples factores tanto de crecimiento y proliferación celular en las MAV's como por ejemplo en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante β , así como en la vía de señalización de quinasas activada por mitógenos (MAPK). Se refieren diferentes polimorfismos como endogлина, integrina $\beta 8$, interleucina-1 β (IL1B), la metalopeptidasa 3, entre otros, así como la sobreexpresión de otros factores relacionados al VEGF como por ejemplo Flt-1, Flt-

4, and Flk-1 un subtipo de receptores localizados en el nido malformativo. También se han asociado con otras proteínas como las HIF y *sonic hedgehog* las cuales se infiere que intervienen en la inducción de estas células progenitoras vasculares que se convierten en células endoteliales y hematopoyéticas de la MAV. (1,9)

Aunque se conoce la relación de los factores angiogénicos, de inflamación y de crecimiento en las MAV's, es fundamental hablar de factores endoteliales que si bien no se ha encontrado una relación específica de los mismos con la patología, existe evidencia de que estos factores intervienen en la patogénesis tumoral angiogénica de algunos tipos de tumores vasculares distintos de las MAV's.

1.4 Factores de células endoteliales

CD (cluster of differentiation)

La familia *Cluster of differentiation* o también conocida como "CD" corresponde a un protocolo de identificación de los antígenos de superficie para poder realizar una inmunofenotipificación de las extirpes celulares. En cuanto sus funciones aún no están ampliamente conocidas, sin embargo, pueden actuar como ligandos o receptores de algunos antígenos, que pueden desencadenar funciones inmunológicas, de crecimiento y de diferenciación. Entre los más conocidos se encuentran los CD4 y CD8, que tienen una función colaboradora y citotóxica respectivamente y que tienen un papel fundamental en la inmunidad adaptativa. (10,11)

CD30

Es un marcador tumoral constituido como una glucoproteína transmembrana actúa sobre diferentes vías de señalización con las citoquinas y forma parte de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral. Sin embargo, se ha encontrado su expresión en tejido endotelial vascular maligno que pudiera representar una desregulación en la señalización en NFkB y de las MAP cinasas en la génesis tumoral. Sin embargo, su rol en la angiogénesis tumoral aun es desconocida. Ya que su expresión esta más frecuentemente relacionada a malignidad de etiología linfoide, así como en tumores de células germinales por lo que su expresión en neoplasias como los angiosarcomas es infrecuente. (12,13)

CD31

Es un marcador endotelial miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas PECAM-1, su expresión está bien documentada en la superficie de las células endoteliales de ahí la razón que suele utilizarse como marcador para el monitoreo de la densidad vascular en patologías malignas, como es el caso en el cáncer de mama en el cual se ha documentado su implicación en la angiogénesis de la enfermedad y en el cáncer de nasofaringe en el cual es utilizado como marcador pronóstico. (14)

CD34

Es una glucoproteína transmembranal altamente glucosilada de 110 kD, que pertenece a la familia sialomucina de las moléculas de superficie. Se ha documentado su expresión ampliamente y selectivamente en diferentes tipos de células que incluyen células madre precursoras de la hematopoyesis, fibroblastos

embrionarios, células endoteliales de vasos pequeños, así como células tumorales de origen endotelial. (15)

Factor VIII

El factor VIII o también conocido como Factor de Von Willebrand factor (VWF) es una proteína multimérica unida por enlaces covalentes de monómeros, es principalmente conocida por su función en la cascada de la coagulación ya que actúa como proteína chaperona favoreciendo a la formación del trombo en el reclutamiento plaquetario, sin embargo, se ha documentado también estar involucrado en procesos inflamatorios, angiogénesis, así como en la fisiopatología de algunos tipos de cáncer metastásicos. (16)

CD30, CD31, CD34 y Factor VIII

En cuanto a los principales marcadores de crecimiento del endotelio vascular se encuentran el factor CD30 y el Factor VIII, se consideran los marcadores tumorales (estándar de oro) en el diagnóstico de angiosarcomas y de tumores de células endoteliales, se encuentran de forma más predominante en las células endoteliales, megacariocitos y plaquetas. (17)

Se han referido niveles alto de CD31 y CD34 como marcadores en el endotelio vascular, así como en la angiogénesis en tumores del sistema nervioso central. (18,19)

HIF Alfa-1

El HIF -1 es una proteína heterodimérica con un dominio hélice-bucle-hélice básico compuesto por HIF1A, definida como subunidad alfa, y el translocador nuclear del receptor de aril hidrocarburos, referido como la subunidad beta. El HIF1A funciona como factor de transcripción con dominios HLH-PAS implicados en procesos de hipoxia celular. La cual está regulada por la vía de señalización de NF-κB. (20–22)

Proteína Glial Acídica Fibrilar

Es una proteína fibrosa también conocida como la proteína ácida fibrilar glial, también llamada filamentos gliales o proteína gliofibrilar ácida (GFAP) que se encarga de formar los filamentos intermedios del citoesqueleto de la célula, en específico de las células gliales como los astrocitos y células de Schwann. Su función fundamental es la de proteger la organización estructural tridimensional interna de los astrocitos del cerebro permitiéndoles flexibilidad y curvatura. (23,24)

1.5 Dinámica de flujo cerebral en una MAV

Las MAV's tienen una autorregulación que se adapta a las diferentes alteraciones hemodinámicas como por ejemplo la hipotensión arterial que puede condicionar hipoperfusión dando como resultado la dilatación de la red capilar perinidal y el reclutamiento de colaterales leptomenígeas, Por otra parte, la hipertensión y congestión venosa resultantes de los shunts de alto flujo o de la restricción del flujo de salida debido a la estenosis de las venas de drenaje dentro del nido pueden reclutar el flujo sanguíneo de la red capilar circundante condicionando la distribución del parénquima normal. (1,25) que como resultado desencadena síntomas

neurológicos y epilepsia, sin embargo, los vasos normales de manera fisiológica realizan una degeneración de aquellos vasos redundantes, por lo que, en respuesta a las alteraciones hemodinámicas, los vasos individuales realizan ajustes a sus radios para poder regular el flujo cerebral. (26)

1.6 Sistemas de clasificación de las MAV

Existen diferentes escalas que permiten clasificar a las Malformaciones arteriovenosas dependiendo de sus características, por su parte, la escala de clasificación de Spetzler-Martin estima el riesgo de neurocirugía abierta para un paciente con MAV, por medio de la evaluación del tamaño de la MAV, el patrón de drenaje venoso y si la ubicación de la MAV se encuentra en un área elocuente del cerebro. Una MAV de grado 1 se considera una MAV pequeña, superficial, localizada en un cerebro no elocuente y de bajo riesgo para la cirugía. Las MAV de grado 4 o 5 son grandes, profundas y adyacentes al cerebro elocuente. La MAV de grado 6 se considera inoperable siendo estas en las que está recomendado un manejo expectante. (8,27)

Sin embargo, en 2010 Lawton y colaboradores, tras haber realizado 300 intervenciones quirúrgicas de pacientes con MAV'S crearon una escala suplementaria a la de Spetzler-Martin. En su escala se incluyeron tres variables: edad, presentación hemorrágica y si el nido era compacto. De forma similar a la escala SM, la puntuación osciló entre uno y cinco puntos: asignando un punto a la edad <20 años, dos puntos a la de 20-40 años y tres puntos a la de >40 años; se asignó un punto a las MAV con nido difuso y un punto a la presentación hemorrágica. Llegando a la conclusión de que el riesgo de resección quirúrgica era

aceptable en pacientes con grados ≤ 3 según el sistema de gradación de Lawton-Young y grados ≤ 6 según la puntuación obtenida de la suma de su gradación y la escala S-M. (27–29)

Por su parte la clasificación de *Radiosurgery Based Arteriovenous Malformation Score* (RBAS) evalúa el riesgo de sangrado durante tratamiento por radiocirugía. Para valorar el riesgo de tratamiento se aplica esta clasificación que fue propuesta por Pollok Flickinger que tiene en consideración el volumen de la MAV, la edad del paciente, la localización, si ha sido previamente embolizada o no, y el número de drenajes venosos. (30)

No obstante, aunque se describió la clasificación RBAS en 2002, a nivel internacional, se utiliza la *modified* RBAS (mRBAS) por su simplificación, su validación y utilización en distintas unidades médicas en todo el mundo. (30,31)

Esta se obtiene por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{mRBAS} = (0.1) \times (\text{Vol cc}) + (0.02) \times (\text{Edad año}) + (0.5) \times (\text{Localización})$$

Asignando los siguientes valores según su localización:

-Hemisférica/ Cuerpo Calloso/ Cerebelo: 0

-Ganglio basal/ Tálamo/ Tronco encefálico: 1

El Significado de su puntuación correspondiente a radiocirugía realizada en una única sesión.

Si obtiene un mRBAS < 1: Existe un 90 % de probabilidad de obliteración de la MAV sin déficit neurológico agregado (denominado “Resultado excelente”), si obtiene un valor entre 1 y 1.5: Existe un 70 % de probabilidad de “Resultado Excelente”, por otra parte con un valor entre 1.5 y 2: Existe un 65 % de probabilidad de “Resultado

Excelente” mientras que si su valor es > 2 : Existe un 50 % de probabilidad de “Resultado Excelente”. (30)

Aunque la clasificación SM sea con la que estén más familiarizados los neurocirujanos, depende del enfoque terapéutico que se le quiera dar, así como a sus características y a los factores de riesgo que puedan condicionar un escenario favorable o desfavorable para el paciente independientemente del tratamiento propuesto.

1.7 Modalidades de tratamiento de las MAV

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas puede realizarse de forma multidisciplinaria incluyendo la embolización endovascular, la radiocirugía y como tratamiento definitivo la resección quirúrgica de la misma, sin embargo, la decisión terapéutica depende de las características de la malformación y apoyándose en las clasificaciones RBAS(30), Escala de Spetzler-Martin (SM)(27) y la escala suplementaria de Lawton Young (28).

Sin embargo, el tratamiento de los síntomas continúa en investigación para la mejor terapéutica, siempre considerando de forma individualizada a cada paciente. Esto con el objetivo de que el tratamiento actúe directamente en la fisiopatología de la enfermedad, ya que la ya antes mencionada depende de factores genéticos involucrados en la angiogénesis, inflamación y remodelación del endotelio vascular. (2,32)

II. Receptores Beta Adrenérgicos

Los receptores beta adrenérgicos corresponden a la familia de los receptores acoplados a proteínas G y cuentan con 7 dominios transmembrana de 22 a 28 aminoácidos cada uno. Actualmente hay 4 isoformas de receptores beta adrenérgicos descritas en mamíferos que incluyen a los 1, 2, 3 y 4. (33) La activación de los subtipos de receptores beta produce estimulación del adenilil ciclasa y aumento de la conversión de ATP en AMPc. Los receptores están acoplados a proteínas Gi que activan la enzima monóxido de nitrógeno sintasa endotelial lo que favorece la formación de NO. Este NO incrementa los niveles de GMPc, por acción del guanilato ciclasa, favoreciendo la activación de proteína quinasa G (PKG) y fosforilación del canal que condiciona una mayor producción de NO como resultado una función diastólica óptica, una disminución en el consumo del ATP y de creatina fosfato, promoviendo la vasodilatación arterial con un mayor aporte de oxígeno. (33,34)

Las catecolaminas son el sustrato fundamental de los receptores beta adrenérgicos. Sin embargo, la afinidad al receptor va a depender del tipo; como por ejemplo la noradrenalina (también llamada norepinefrina) tiene una afinidad mucho mayor por los receptores B1, mientras que por su parte la adrenalina tiene mayor afinidad por los receptores B2. (33)

2.1 Receptores β_1

El receptor β_1 es el receptor predominante en el corazón con efecto metabotrópico y cronotrópico positivo. En cuanto a sus funciones más importantes se incluyen: aumento del gasto cardíaco con un consecuente aumento de la frecuencia cardíaca que se acompaña de un aumento del volumen expulsado en cada contracción cardíaca secundario a un aumento en la fracción de eyección así como a la liberación de renina de las células del aparato yuxtaglomerular. (34,35) A nivel cerebral se ha encontrado que el receptor ADRB1 es el más potente y que regula la vasodilatación cerebral (36).

2.2 Receptores β_2

El receptor β_2 es un receptor polimórfico y es el receptor adrenérgico predominante en músculo esquelético, liso y en los vasos del sistema cardiovascular. Por ejemplo entre sus funciones está la relajación del musculo liso, por ejemplo, en los bronquios; relajación del esfínter urinario, gastrointestinales y del útero grávido condicionando la relajación de la pared de la vejiga urinaria; dilatación de las arterias del músculo esquelético; alteraciones metabólicas en la glucogenólisis y gluconeogénesis, así como un aumento en la secreciones de las glándulas salivales e inhibición de la liberación de histamina de los mastocitos. (34,35)

2.3 Receptores β_3

Es el receptor adrenérgico que predominantemente causa efectos metabólicos, por lo que las acciones específicas del receptor β_3 incluyen, por ejemplo, la estimulación

de la lipólisis del tejido adiposo. Aunque pueden presentarse al igual que los β_2 en los mismos tejidos como es el musculo liso, musculo cardíaco, el tejido cerebral, el miometrio y el intestino. (34,35)

Sin embargo, en el corazón predominan los receptores β_1 , que tienen efectos cronotrópicos, inotrópicos, dromotrópicos y batmotrópicos positivos. Por su parte en la vasculatura cardiovascular predominan los β_2 que tienen efecto vasodilatador, mientras que en el tejido bronquial predominan los β_2 con efecto broncodilatador.(37)

III. Manejo conservador de las MAV

En un estudio multicéntrico prospectivo y aleatorizado (ARUBA)(38) con la hipótesis nula de que no hay diferencias entre al manejo médico y la intervención, hasta ahora los resultados de morbilidad a largo plazo están a favor del manejo médico, sin embargo, no está definido algún fármaco específico para el tratamiento de las MAV's que no sea sintomático como analgésicos o anticonvulsivos.

3.1 Beta bloqueadores

Los receptores beta adrenérgicos pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G con 7 dominios transmembrana de 22 a 28 aminoácidos cada uno. Existen tres subtipos diferentes de receptores β -adrenérgicos en los que se incluyen β_1 , β_2 y β_3 . Estos receptores beta adrenérgicos se encuentran en las células endoteliales. Se ha encontrado que los receptores β_3 -adrenérgicos tienen

un papel importante en la vasodilatación arterial. (33,39) Los betabloqueadores son fármacos que actúan sobre los receptores beta adrenérgicos y pueden clasificarse por su generación como por ejemplo los bloqueantes β de primera generación (antagonistas de receptores β no selectivos), de segunda generación (antagonistas β , selectivos) y de tercera generación (antagonistas selectivos o no selectivos con efectos cardiovasculares adicionales, principalmente vasodilatación).(40)

Su función se encuentra relacionada con la síntesis de factores pro angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), con la consecuente activación de la [cascada de quinasas relacionadas con señales extracelulares/proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK)] que se encargan de promover la angiogénesis.(39)

Se ha estudiado que los efectos centrales de los bloqueantes β pueden tener cierta acción significativa ya que los receptores betaadrenérgicos presinápticos aumentan la liberación de noradrenalina en las neuronas simpáticas que al ser bloqueados condicionan una caída de las resistencias periféricas aunado a la reducción persistente del gasto cardíaco de ahí la causa de su efecto terapéutico en la hipertensión arterial sistémica. (37) El propranolol es el prototipo de los bloqueantes β , interacciona de forma competitiva y con igual afinidad con los receptores β_1 y β_2 , no posee actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea los receptores alfa.

El propranolol y el nadolol han demostrado ser medicamentos óptimos para prevenir el sangrado de varices esofágicas en pacientes con hipertensión portal por cirrosis hepática por medio del bloqueo β_2 que conduce a una respuesta sin oposición de la Actividad adrenérgica alfa-1 que causa constricción vaso esplácnica y una

reducción adicional del flujo portal. De esta forma condicionando la reducción de la presión portal. (40,41)

El propranolol es un antagonista β adrenérgico que se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, actúa en receptores adrenérgicos con estructura de catecolaminas en el lugar de unión a los receptores simpaticomiméticos β_1 , β_2 y β_3 (ADRB1, ADRB2 y ADRB3)(42). Por medio de este mecanismo bloquea la estimulación simpática en el músculo liso vascular y en el corazón con su consecuente dilatación vascular y disminución de la frecuencia cardiaca. La distribución de receptores B adrenérgicos se ha determinado en varias especies identificándose diferencias en su distribución arterial tanto periférica como cerebral además de en distintas épocas de la vida como lo es en la juventud y envejecimiento(43).

3.2 Beta bloqueadores y lesiones vasculares

Existe evidencia de que enfermedades vasculares como hemangiomas en la que al usar propranolol se revierten lesiones, este tipo de manejo ha sido más evidente en pacientes pediátricos (44). Existen estudios en donde el uso de propranolol es efectivo para el manejo de neoplasias vasculares debido a su efecto inhibitorio sobre factores de crecimiento endotelial en pacientes adultos. (6,38,42)

El propranolol también se ha utilizado para tratamiento de cefalalgia vascular por lo que se usa de manera empírica para tratamiento su tratamiento en pacientes con malformaciones arteriovenosas lo que pudiera ayudar a mejorar síntomas (45). Se ha utilizado en el manejo de hemangiomas espinales con buenos resultados (46) y

en pacientes con síndrome PHACES se hizo un estudio en donde se identificaron cambios perfusorios y de degeneración vascular corroborados por *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) posterior a la administración de propanolol (47); lo que ha comprobado que efectivamente tiene actividad vascular cerebral que puede intervenir en la sintomatología de la enfermedad en cuestión. Se ha comprobado en modelos *in vitro* de ataxia telangiectasia y de otras patologías vasculares de la acción inhibitoria del propanolol en la vasogénesis (48,49). Sin embargo, no se sabe cuál es la vasorreactividad a fármacos en malformaciones arteriovenosas propiamente dichas, si el efecto es directamente sobre el nido de la malformación o sobre los vasos ya sean aferentes o eferentes.

Los estudios en cuanto a receptores vasculares para evaluar blancos terapéuticos en MAV's son escasos, uno de ellos es la doxiciclina, un inhibidor de las metaloproteinasas cuya actividad consiste en desestabilizar la estructura vascular y permitir la ruptura de las malformaciones arteriovenosas (50) otros son los medicamentos con actividad en la señalización Notch, alk 1 y VEGF que muestran inhibición de crecimiento vascular en modelos de MAV's (51–53). Crisholm y colaboradores demostraron que hay lesiones vasculares con diferentes niveles de expresión de receptores β adrenérgicos, pero sólo reportó un caso de malformación arteriovenosa en su serie. Lo que hemos encontrado en la literatura es cuanto al manejo con propanolol en lesiones vasculares debido a su actividad anti-angiogénica al interferir con la expresión de VEGF nos hace pensar en que es una buena opción terapéutica. (49,54–56)

Aunque la sintomatología de las malformaciones arteriovenosas cerebrales depende de los fenómenos hemodinámicos ocasionados en la MAV que involucran estenosis, shunts, daño endotelial, gliosis, muerte neuronal, inflamación (1), hasta la ruptura de la misma que condiciona secuela neurológicas desfavorables para los pacientes, con éste estudio comenzaremos con la descripción de la distribución de los receptores a propanolol en malformaciones arteriovenosas como trabajo introductorio en la literatura de la reactividad de las malformaciones arteriovenosas cerebrales al propanolol. Con el objetivo de que posteriormente se presente como terapéutica para un tratamiento sintomático de la enfermedad.

Justificación

La ruptura de las MAV's es altamente incapacitante. En pacientes que no son candidatos a tratamientos quirúrgicos, es necesario recurrir a otras opciones de tratamiento.

La experiencia con modalidades no quirúrgicas o radiocirugía en MAV no se ha explorado de manera extensa. Algunos pacientes requieren de este tipo manejo ya que no son candidato a alguna otra modalidad.

Es primordial determinar la función de los receptores β_3 en la vasculatura cerebral y en MAV's debido a que pueden ser una potencial diana terapéutica para disminuir mortalidad y morbilidad.

En este trabajo procesamos muestras obtenidas durante el tratamiento quirúrgico de MAV's que posteriormente fueron estudiadas con inmunohistoquímica para

identificar receptores β_3 adrenérgicos, de manera que sea posible elucidar su potencial rol en el tratamiento conservador de esta patología tan heterogénea y compleja.

Tipo de muestra

Pacientes diagnosticados con malformaciones arteriovenosas (MAV's) operados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN) fijadas en bloques de parafina y diagnosticadas en el Departamento de Neuropatología.

Planteamiento del problema

Estudio clínico patológico y de inmunohistoquímica de pacientes con Malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV's).

Correlacionar valores clínicos epidemiológicos con hallazgos histológicos y de inmunohistoquímica.

Preguntas de investigación

- ¿Los receptores β adrenérgicos participan en el proceso de la patogénesis, de estas lesiones?
- ¿Los receptores β adrenérgicos participan en el proceso de angiogénesis y en la lesión de las células endoteliales de las MAV's?
- ¿Los receptores β adrenérgicos participan en el proceso de hipoxia y en la lesión de las células endoteliales de las MAV's?

- Los cambios histológicos observados tales como hialinización, hemosiderófagos, fibrosis, necrosis, etc, ¿están directamente relacionados con la presencia de expresión de receptores β adrenérgicos?

Hipótesis

- **Hipótesis alterna:**

Los receptores β adrenérgicos están directamente relacionados con el daño vascular de la malformación arteriovenosa.

- **Hipótesis Nula**

Los receptores β adrenérgicos no participan en el crecimiento de las malformaciones arteriovenosas ni en los cambios secundarios.

Objetivos generales:

- Identificar si los hallazgos histológicos están directamente en relación con la expresión de los receptores β adrenérgicos.
- Describir la expresión de los receptores β adrenérgicos con marcadores endoteliales e hipoxia.

Objetivo específico:

- Describir la distribución de receptores β adrenérgicos β_3 de malformaciones arteriovenosas por medio de inmunohistoquímica en pacientes operados.

Materiales y métodos

Características del estudio.

- a) por la participación del investigador: descriptivo
- b) por temporalidad del estudio: transversal
- c) por la lectura de los datos: retrospectivo
- d) por el análisis de datos: descriptivo inferencial

Universo, unidades de observación, métodos de muestreo, y tamaño de la muestra.

Universo

Muestras de patología obtenidas en cirugía para los casos con MAV's del INNN.

a) Método de muestreo

Muestreo intencionado no probabilístico no aleatorizado

b) Tamaño de la muestra

20 casos

Pacientes operados en el periodo de un año en el INNN de malformaciones arteriovenosas cerebrales.

Criterios de inclusión

Pacientes de cualquier género ingresados y tratados en el INNN con diagnóstico de MAV confirmado mediante biopsia.

Biopsias enviadas de las piezas quirúrgicas confirmando el diagnóstico de MAV que contengan suficiente material para la realización de cortes en blanco de parafina para su estudio de inmunohistoquímica y de fluorescencia.

Criterios de exclusión

Biopsia de pacientes con probable diagnóstico clínico de tumor vascular y que histológicamente no correspondan a una MAV.

Escaso material enviado.

Pacientes perdidos. Expedientes incompletos.

Variables en estudio

a) Variable(s) independientes

Variables independientes				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo en años de vida de una persona desde su nacimiento	Paramétrica Cuantitativa Discreta	1. Número de años cumplidos
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Sexo reportado en expediente clínico o por examinación directa del paciente	No paramétrica Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino

b) Variable(s) dependientes

Variable de desenlace (dependiente)				
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Instrumento y unidad de medición
Localización	Ubicación que un objeto o persona tienen en un determinado espacio	Sitio en el que se presenta la malformación	No paramétrica Cualitativa Nominal	1. Frontal 2. Parietal 3. Temporal 4. Occipital 5. Cerebelosa 6. Silviana 7. Profunda
Grado de Spetzler-Martin (27)	Estimación del riesgo de neurocirugía abierta para un paciente con MAV, mediante la evaluación del tamaño de la MAV.	Grado estimado por visualización de estudios de imagen, según: Localización, elocuencia y tamaño.	Paramétrica Cualitativa nominal	1. Spetzler-Martín grado I. 2. Spetzler-Martín grado II. 3. Spetzler-Martín grado III. 4. Spetzler-Martín grado IV.

a) **Variables clínicas:** edad, genero, síntomas (cefalea, crisis convulsivas, déficits neurológicos), tipo de lesión por estudio de imagen (topografía).

b) **Características de la cirugía.** Complicaciones quirúrgicas, embolización previa.

c) **Variables histológicas:** tipo de lesión MAV. Tejido cerebral adyacente con hemorragia, hemosiderina, necrosis, inflamación. Tipo de vasos, con esclerosis, con necrosis, con calcificación de la pared.

d) **Variables de inmunohistoquímica:**

- Expresión Marcadores endoteliales: CD34, CD31, FVIII
- Expresión de Receptores β adrenérgicos
- Expresión de Marcadores para tejido cerebral: proteína glial ácida fibrilar (PGAF)

e) **Valoración de la tinción de inmunohistoquímica** para receptores β adrenérgicos se valorará por % y no de células positivos, dependiendo, < del 10 es negativa. <25% (1), entre 25-50% (2) y >50% (3).

Expresión de los anticuerpos primarios; membranal, citoplasma y nuclear.

Índice de densidad vascular (contando no de vasos por campo x400 x10 campos) por marcador o anticuerpo primario. Vs genético).

f) Recolección de datos.

Se registraron las variables necesarias obtenidas del expediente clínico de los pacientes que hayan ingresado con diagnóstico de MAV al servicio de neurocirugía vascular en una base de datos de Excel 2017.

g) Técnica de inmunohistoquímica:

Los cortes histológicos previamente obtenidos del área de neuropatología de los hospitales serán colocados en laminillas silanizadas, que se introdujeron en una canastilla a un horno a 70° para ser desparafinados y rehidratados en etanoles gradualmente diluidos. Posteriormente las laminillas se colocaron en un vaso de coplin para después agregar solución (a base de citrato) para la recuperación antigénica. El vaso de coplin con las muestras se introdujo en una olla de presión incubándolas a 120° por 25 minutos. Después de enfriar por 20 minutos, se extrajeron las laminillas colocándolas en solución TRIS por 2 minutos,

posteriormente se decantó la solución en tres ocasiones hasta que la muestra estuvo seca. Las laminillas obtenidas se colocaron en una cámara húmeda en donde se agregó el anticuerpo primario ADRB3 (AB94506 Rabbit) dejándolo 1 hora 30 minutos incubando. Posteriormente se extrajo la laminilla y se colocó en un vaso de coplin con solución TRIS, en donde se dejó por dos minutos y posteriormente se decantó (se realizó por un número de tres veces el lavado).

Después se sacaron las laminillas y se dejaron escurrir para quitar el exceso de TRIS y se colocó en la cámara húmeda. Se adiciono Biotina (color amarillo) y se dejaron incubando 30 minutos. Posteriormente se sacaron las laminillas, se escurrieron un poco y se depositaron en un vaso coplin de vidrio, se adiciono solución de TRIS, se dejó por 2 minutos y se decantó, se repitió el lavado anterior en tres ocasiones. Se colocaron en el vaso de coplin con TRIS y se llevaron para contra teñir con Hematoxilina, las laminillas se colocaron en una canastilla de tinción y se dejaron en Hematoxilina de 3 a 5 minutos, se lavaron en agua corriente por 2 minutos y se colocaron en solución de carbonato de litio saturada de 3 a 4 minutos. Posteriormente se deshidrataron las laminillas en alcohol al 96% por 2 minutos, posteriormente en alcohol absoluto por 2 minutos, después se colocaron en alcohol-xilol (1:1) por 2 minutos.

h) Análisis estadístico

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas. Descripción en porcentajes de variables ordinales y nominales en cuanto a datos clínicos y quirúrgicos en 20 casos con MAV. Se describieron los resultados histopatológicos y de inmunohistoquímica de 20 casos.

Resultados

a) Resultados clínicos

Se obtuvieron resultados de 20 casos de malformaciones arteriovenosas cerebrales obtenidas en patología del INNN, como se expresa en la metodología del estudio.

Con una población de 20 casos, 11 mujeres (52.4%) y 9 hombres (47.6%) con una media de edad de 40 años (DE 12.8). La edad se categorizó en mayor o menor a 35 años.

La sintomatología más frecuente (Tabla 1) fue cefalea previa al diagnóstico, presente en 16 casos (76.2%), las de menor frecuencia coincidieron en 1 solo caso (4.8%), siendo alteraciones en la cognición, parestias, parestesias y latero pulsión en la marcha.

Las características morfológicas y por clasificación en localización de las MAV's de los 20 casos pueden apreciarse en la (Tabla 1), donde cabe resaltar la mayoría de los casos intervenidos clasificaron como Spetzler Martin II, siendo 11 (52.4%) de ellos, así como la localización más frecuente fue en la vasculatura aledaña al lóbulo frontal (38%) y con una predominancia de lateralidad izquierda (61.9%).

Tabla 1. Características clínicas y quirúrgicas de casos			
			Media DE
			Mediana RIC
			n %
Femenino			11 (52.4)
Masculino			10 (47.6)
Edad			40.7 (12.8)
	<35		8(38.1)
	>35		13(61.9)
Comorbilidades			

	Epilepsia estructural			6 (28.6)
	Hipertrigliceridemia			1 (4.8)
	Hipotiroidismo			1 (4.8)
	Ansiedad			1 (4.8)
Síntomas				
	Cefalea			16 (76.2)
	Deterioro rostrocaudal			4 (19)
	Crisis epiléptica			7 (33.3)
	Alt. Cognitivas			1 (4.8)
	Depresión			2 (9.5)
	N/V			6(28.6)
	Paresia			1 (4.8)
	Parestesia			1 (4.8)
	Lateropulsión			1 (4.8)
Características de la MAV's				
	Hemorragia			9 (42.9)
	Clasificación S-M	SM I		2 (9.5)
		SM II		11 (52.4)
		SM III		8 (38.1)
	Clasificación L-Y	LY 2		3 (14.3)
		LY 3		11 (52.4)
		LY 4		5 (23.8)
		LY 5		2 (9.5)
	Localización			
		Frontal		8 (38.1)
		Parietal		2 (9.5)
		Temporal		4 (19)
		Occipital		4 (19)
		Cuerpo Calloso		1 (4.8)
	Lateralidad	Cerebelo		2 (9.5)
		Derecha		7 (33.3)
		Izquierda		13 (61.9)
		Neutra		1 (4.8)
Intervención Quirúrgica				
	Complicaciones			1(4.8)
	Embolización Pre- Op (40-60%)			9 (42.9)

Abreviaturas: DE (desviación estándar), RIC (rango intercuartil), N/V (náusea y vómito), MAV (malformación arteriovenosa), S-M (Spetzler Martin) (27), L-Y (Lawton & Young)(28).

b) Resultados histológicos y de inmunohistoquímica

Histológicamente las malformaciones están formadas por vasos de calibre mediano (venas y arterias), hay venas que muestran aspecto de arterias y viceversa, alrededor de los vasos se observa tejido cerebral adyacente o adyacente.

(ver Figura 1 y 2). En el tejido cerebral adyacente (TCA), se observan vasos de neoformación de calibres variables con predominancia de cambios inflamatorios.

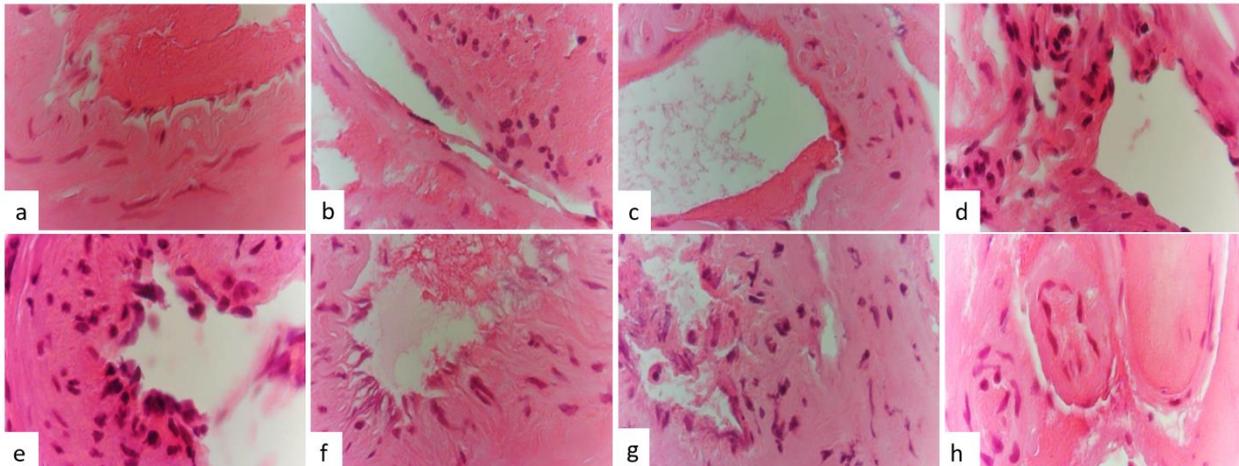


Figura 1. Histológicamente las CE en vasos grandes muestran varios aspectos. a) pequeñas poliédricas, b) alargadas con pérdida de estas. c) se observa necrosis de la capa de células endoteliales, d) infiltración por células inflamatorias, e) cambios apoptóticos, f) aspecto de heshilachamiento, g) hiperplasia. En h) observamos que los vasos pequeños las CE son de características normales (H&E x40).

Estos vasos se encuentran adyacentes entre tejido cerebral adyacente que corresponde a gliosis y fibras gliales desorganizadas, que llega a ver vasos de neoformación (Figura 2).

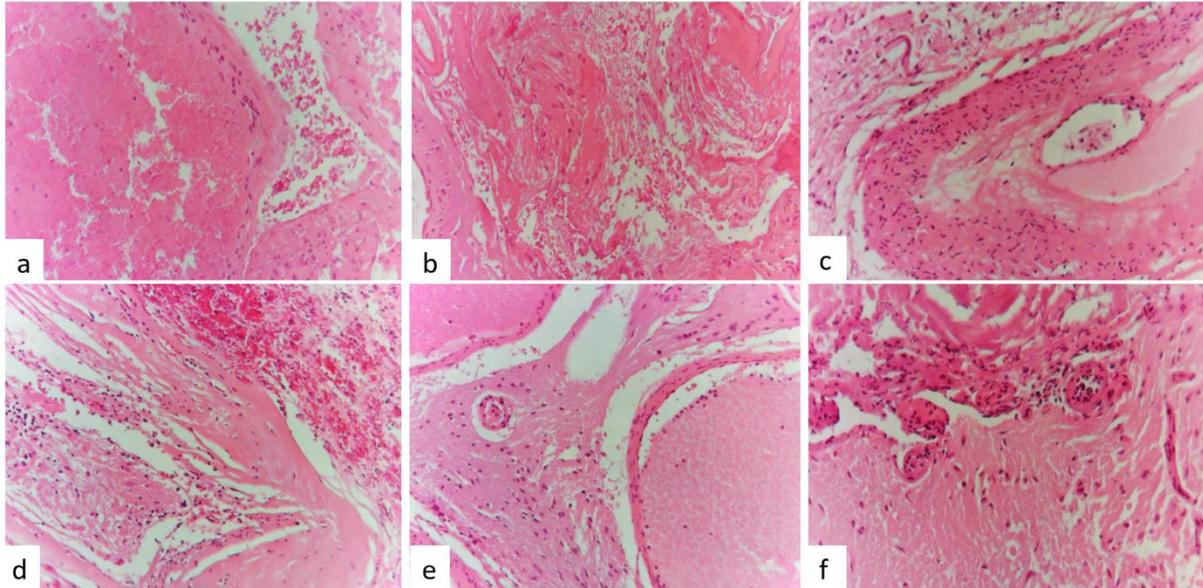


Figura 2. En el tejido cerebral adyacente y/o adyacente se observan a) necrosis, perdida de la estructura normal del tejido cerebral, c) vasos con alteraciones de la pared, b) y d) necrosis, hemorragia, e inflamación, e) y f) vasos pequeños con infiltrado inflamatorio (H&Ex40).

Nueve de los pacientes fueron previamente embolizados, observamos que el material embolizante es negro granular y llama la atención que en la pared de los vasos afectados hay pérdida de células endoteliales, necrosis de la pared y vasos de neoformación, muy pocos casos presentan inflamación secundaria.

Algunas de las MAV's fueron embolizadas previamente a la cirugía y observamos histológicamente vasos trombosados y la pared de ellos mismos muestran perdida de las células endoteliales, dilatación de la pared, cambios de necrosis y la presencia de eritrocitos y de células inflamatorias, focalmente se llega a observar cambios de necrosis. (Figura 3)

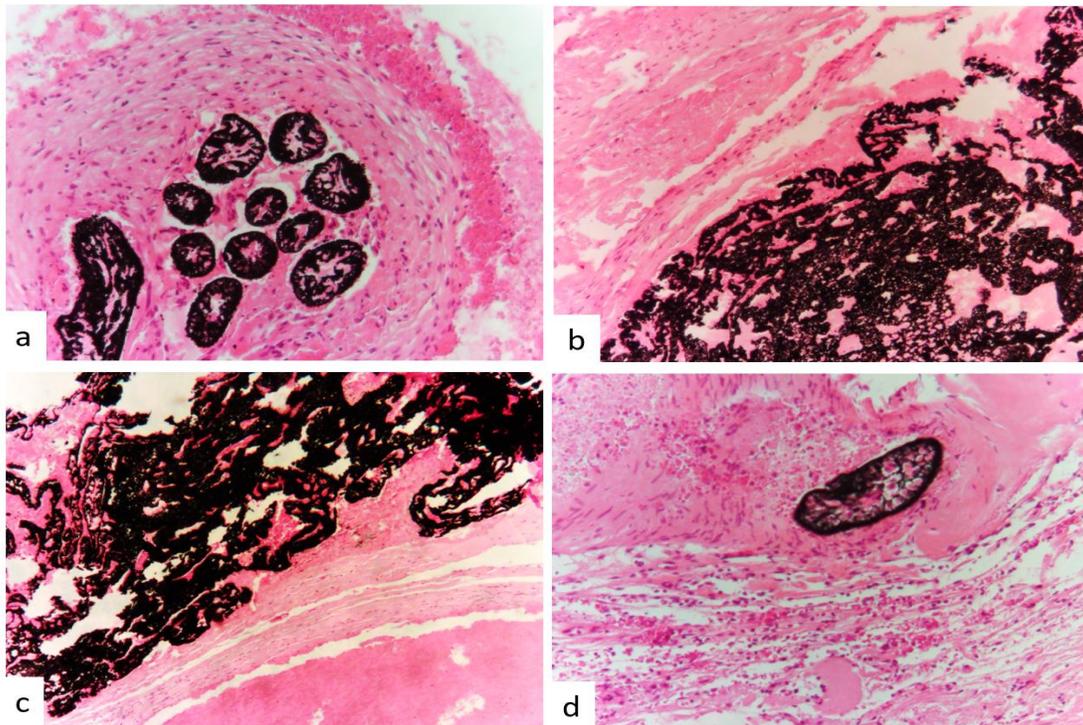


Figura 3. (a), (b) y en (c) Se observa material embolizante en negro de forma granular que necrosa pared de los vasos y se pierden las células endoteliales. d) También pueden ocasionar una respuesta inflamatoria(H&Ex40).

En los hallazgos con inmunohistoquímica mediante el anticuerpo para CD31, CD34 y FVIII fueron positivos en las células endoteliales (Figura 4).

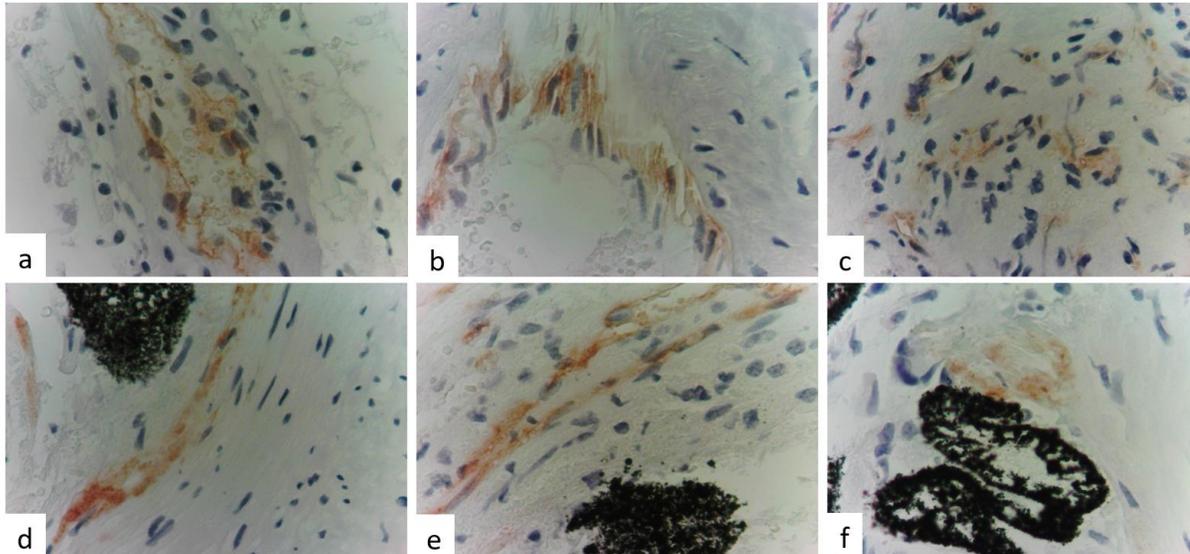


Figura 4. Por inmunohistoquímica la expresión positiva de CD31 es en células endoteliales, esta expresión es fina y de aspecto edematoso con presencia de células inflamatorias, b) en células hiperplásicas. c) Es vasos de neoformación, en d), e) y f) se observa las áreas de embolización con pérdida de la expresión y granulación de estas (IHQx40).

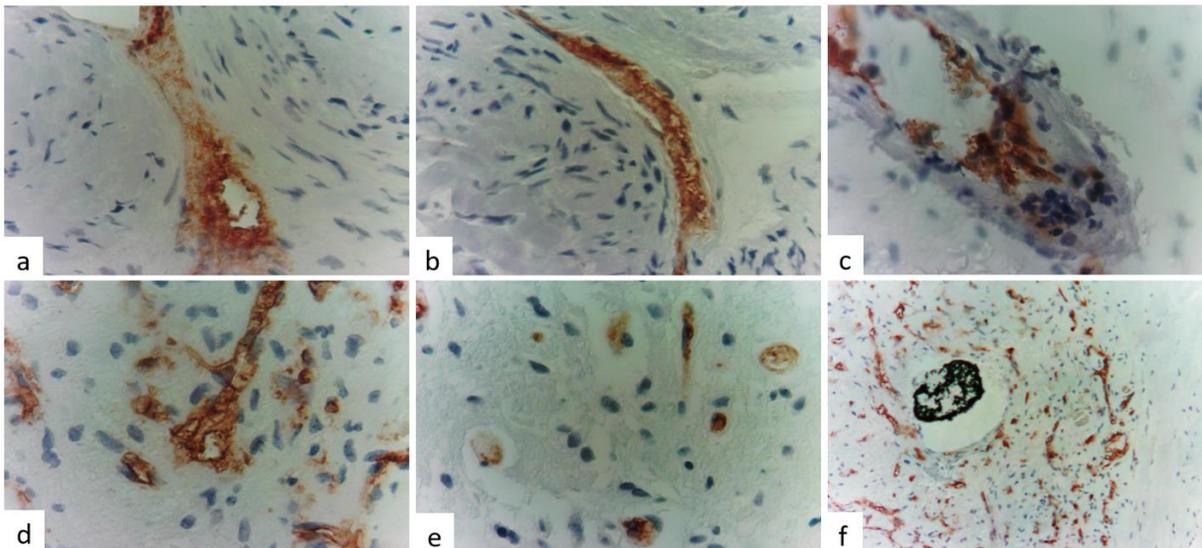


Figura 5. Por inmunohistoquímica la expresión positiva del CD34 en células endoteliales. (a) y (b) en los vasos grandes c) En células hiperplásicas con presencia de células inflamatorias, d) en vasos de neoformación (IHQx40). e) en tejido cerebral Adyacente y en f) áreas de embolización (IHQx20). Se observa mejor y más fuerte que el CD31.

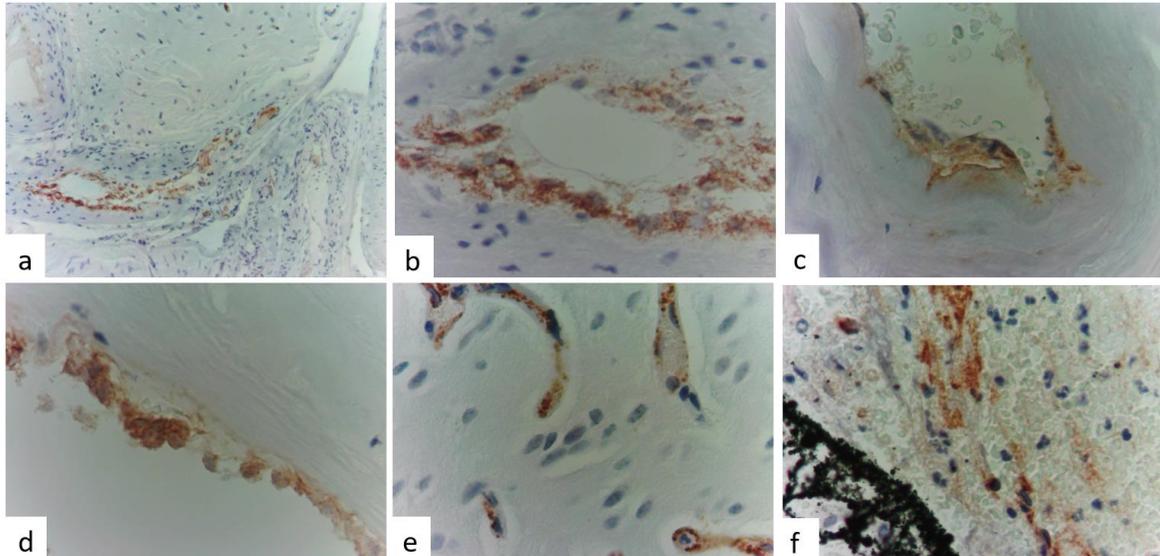


Figura 6. Por inmunohistoquímica la expresión positiva del factor VIII en células endoteliales. a) y b) en los vasos grandes. (c) En células hiperplásicas, d) con aspecto edematoso, e) en tejido cerebral adyacente y en d) áreas de embolización (IHQ x40).

Para receptores beta 3 adrenérgicos, fue positiva en las células endoteliales (CE) y en el tejido cerebral adyacente (TCA) entre la lesión. En las CE es positiva en los vasos pequeños y en los vasos grandes solo en las áreas de hiperplasia, así como en vasos que muestran infiltrado inflamatorio. En los vasos de las áreas de TCA fue negativo. En áreas de corteza cerebral mejor conservada astrocitos y cuerpos neuronales fueron positivos. En las áreas con pérdida de CE en las áreas de trombosis (material embolizante) fueron negativas.

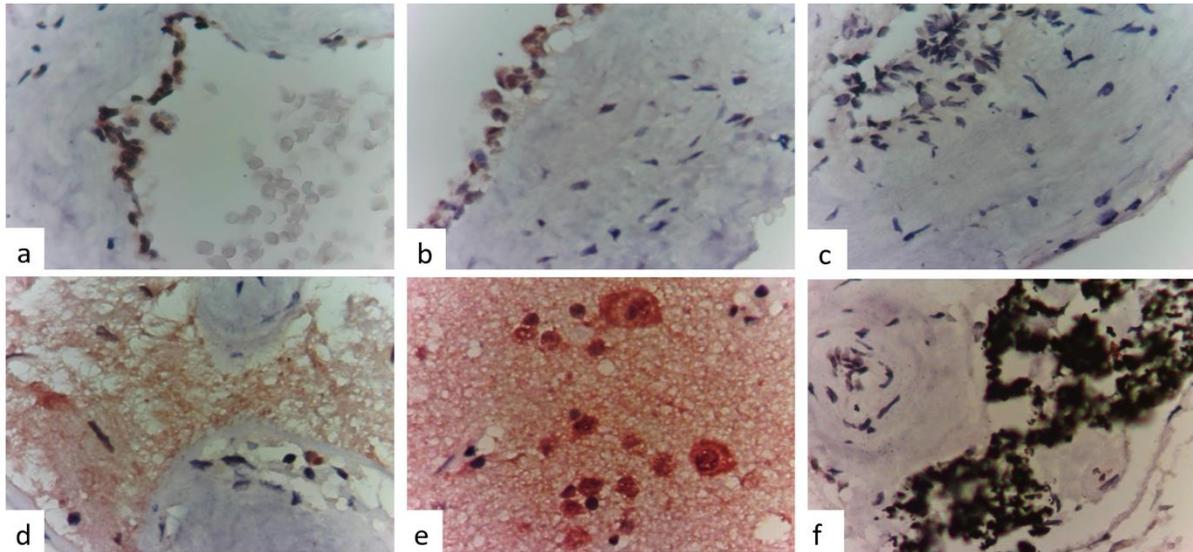


Figura 7. Por inmunohistoquímica la expresión de Receptor β_3 adrenérgico. (a) positivo en células endoteliales de vasos grandes, (b) en CE hiperplásicas, (c) negativo en algunos vasos, (d) fue positivo en tejido cerebral adyacente. (e) Positivo también en astrocitos y neuronas, y en (f) negativo en los vasos de las áreas embolizadas (IHQx40).

La expresión del HIF1a fue positivo en las células endoteliales tanto de vasos grandes, medianos y pequeños, dependiente la necrosis, inflamación y/o áreas de embolización que fue más intenso en estas áreas.

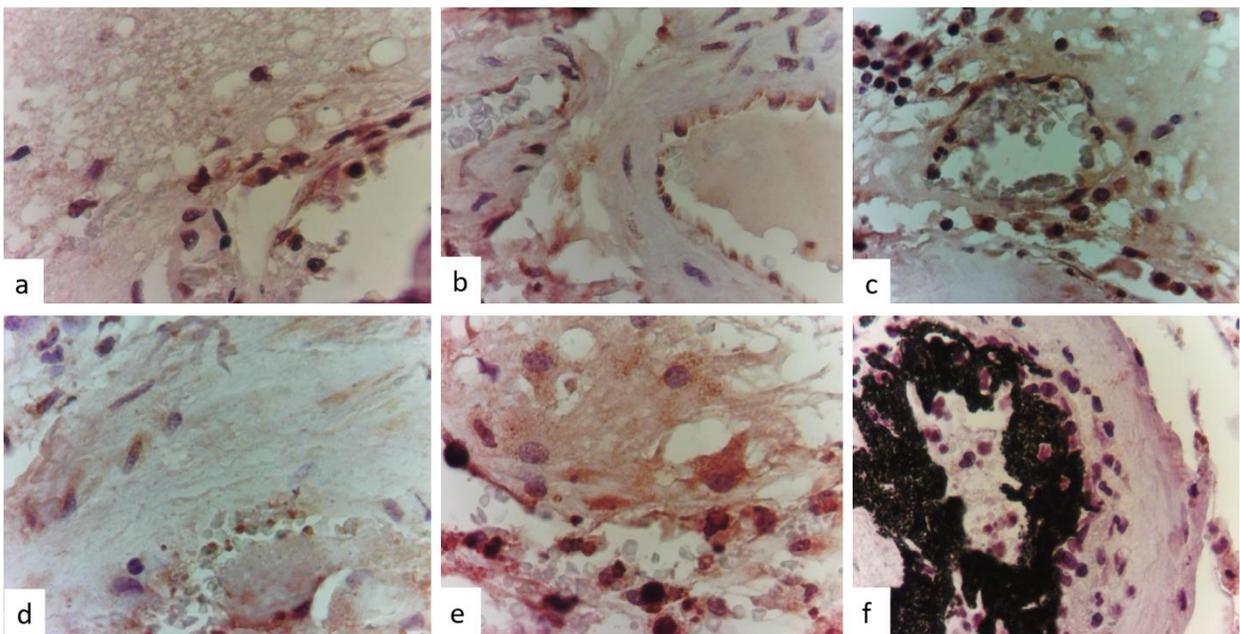


Figura 8. Expresión del HIF1a en (a) y (b) células endoteliales de vasos grandes, (c) en células endoteliales asociado a inflamación, (d) en las fibras de musculo liso, en el tejido cerebral adyacente, en astrocitos como en las fibras gliales y en las células inflamatorias de las áreas de embolización (IHQx40).

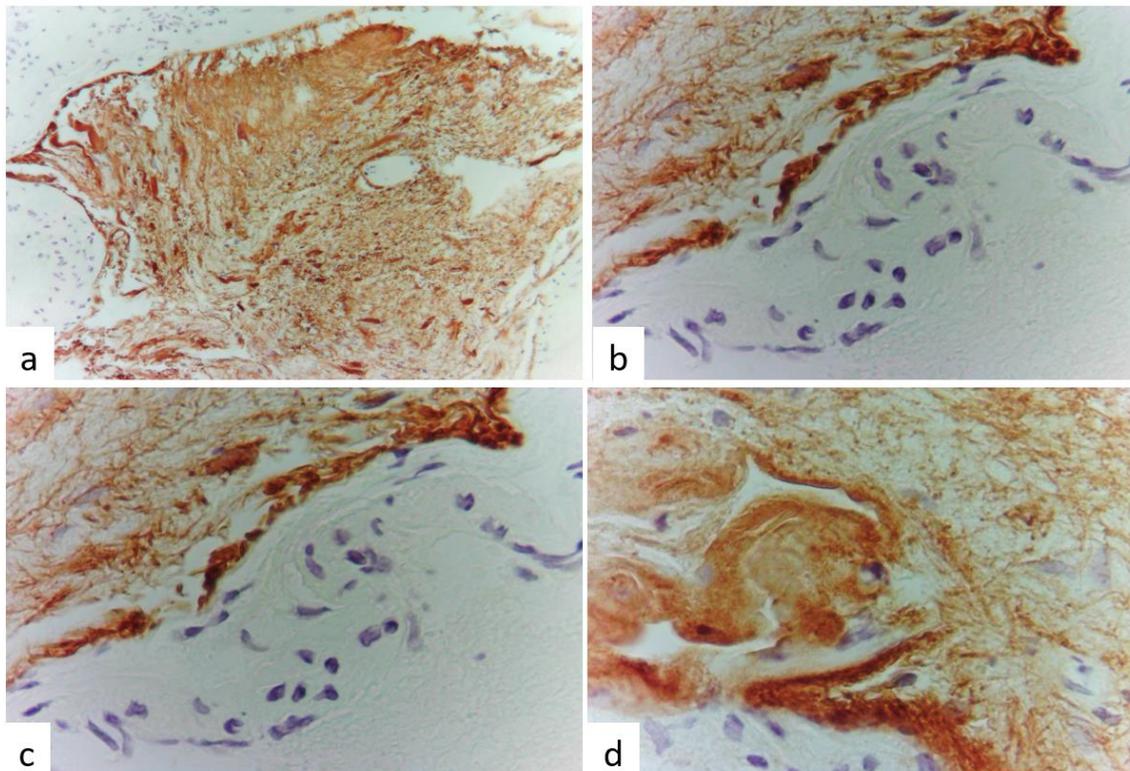


Figura 9. La expresión de la GFAP fue positiva en el tejido cerebral adyacente observamos fibras irregulares y anormales (a) Así como astrocitos reactivos. (b), (c) y (d) gliosis perivascular (IHQx40).

En los hallazgos con inmunohistoquímica mediante el anticuerpo para receptores β_3 adrenérgicos. Fue positiva en las células endoteliales (CE) y en el tejido cerebral adyacente (TCA) entre la lesión.

En las CE es positiva en los vasos pequeños y en los vasos grandes solo en las áreas de hiperplasia, así como en vasos que muestran infiltrado inflamatorio. En los vasos de las áreas de TCA fue negativo. En áreas de corteza cerebral mejor

conservada astrocitos y cuerpos neuronales fueron positivos. En las áreas con pérdida de CE en las áreas de trombosis (material embolizante) fueron negativas. De manera inversa, la reactividad de receptores β incrementa en la presencia de mayor inflamación apreciada ante hallazgos de tejido cerebral adyacente con células inflamatorias, así como en los vasos anómalos con inflamación de la misma lesión.

Fortalezas y limitaciones del estudio

El presente estudio unicéntrico contribuirá en los fundamentos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de una enfermedad poco frecuente y de complejidad considerable como son las malformaciones arteriovenosas cerebrales, en la búsqueda fundamental de indicación de un tratamiento médico que podrían ser de elección para control y el tratamiento de la evolución clínica de la enfermedad. Se espera obtener información sobre la distribución a receptores en las malformaciones arteriovenosas y su diferencia cuantitativa en pacientes sanos sin presencia de enfermedad con el fin de que los fármacos beta bloqueadores no selectivos como el propranolol puedan ser utilizados como una buena opción terapéutica. La inmunohistoquímica, es una herramienta que gracias a su especificidad nos permiten comprender mejor el comportamiento de los receptores β adrenérgicos y su relación con la reactividad vascular en las MAV's, con el fin de establecer un punto inicial para un estudio comparativo en la terapéutica adyuvante para esta población. En cuanto las limitantes de este estudio son la dificultad para la reproducibilidad en centros que no cuenten con los mismos recursos de inmunohistoquímica. La muestra limitada de controles, así como la obtención de los

receptores $\beta 1$ y $\beta 2$ son limitantes que condicionaron a brindar resultados preliminares del trabajo que, si bien no cumplen con los objetivos principales de la investigación, nos ofrecen un punto de partida en los objetivos de la presente investigación. La selección de casos presenta un sesgo debido a que no es un estudio aleatorizado, disminuyendo así la validez interna, sin embargo, nos permite extrapolar los resultados a la población con una validez externa razonable.

Discusión

Los factores de riesgo son importantes ya que el riesgo de hemorragia puede variar ampliamente del 0.9% al 34.3%, dependiendo del número de factores que porta un paciente. Además, los hallazgos de un ensayo aleatorizado de MAV's no rotas (ARUBA)(38) demostraron que el accidente cerebrovascular y la mortalidad eran menores en los pacientes con MAV's no rotas asignados al azar a un tratamiento conservador que los pacientes que recibieron cualquier terapia intervencionista. A pesar de que este estudio ha sido muy criticado en su metodología, existe una necesidad urgente de identificar los factores de riesgo para estratificar a los pacientes que se beneficien más del tratamiento. (57)

La caracterización molecular del tejido de MAV's resecado ha proporcionado evidencia de la participación de vías angiogénicas e inflamatorias, pero una comprensión completa de las vías patogénicas y los determinantes de la progresión de la enfermedad sigue siendo desconocida.(57)

Trabajos recientes han demostrado que las elevaciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o las alteraciones en la pared vascular, como la pérdida de pericitos, pueden contribuir a la rotura de las MAV's.

El factor de crecimiento endotelial vascular juega un papel crucial en la remodelación vascular y la angiogénesis. El receptor 1 de VEGF (VEGFR-1) y el receptor 2 de VEGF (VEGFR-2) son los dos receptores principales que median la función de angiogénesis de VEGF. Los actores posteriores de la señalización de VEGFR-2 incluyen (a) las vías Ras/Raf/MEK, (b) PI3K-AKT/PKB y (c) p38/MAPK-HSP27. (55)

Al señalar a través de VEGFR-2, el VEGF aumenta la permeabilidad de los vasos en condición isquémica por alteración de las uniones estrechas del endotelio a través de la regulación negativa de la zónula ocludens-1 y la desorganización del citoesqueleto de actina. Las proteínas de las uniones estrechas, por ejemplo, la ocludina y la claudina-5, también se regulan negativamente cuando el nivel de VEGF se correlaciona con la degradación de la BHE. (58,59)

Las MAV's cerebrales representan una patología peculiar, pero con importante morbilidad neurológica en adultos jóvenes. Se han informado niveles anormalmente altos de VEGF y receptores de VEGF en células endoteliales (CE) de tejido de MAV's resecado quirúrgicamente, que puede contribuir a la tendencia hemorrágica. Los niveles altos de VEGF se asocian con una mayor permeabilidad de la BHE y hemorragia de las MAV's. La expresión desequilibrada de VEGF, angiopoyetina-1 y

angiopoyetina-2 contribuye a una remodelación vascular anormal que causa estructura de la pared deteriorada en los vasos de las MAV's (58,60)

Los factores de riesgo de hemorragia por MAV's cerebrales. Las MAV's cerebrales tienen un mayor nivel de VEGF, una cobertura de células murales reducida y una hemodinámica alterada los cuales aumentan el riesgo de hemorragia.(3) La alteración de la hemodinámica, incluido el flujo alto, el aumento de la tensión de corte de la pared y la VH, también pueden inducir inflamación, fuga de la BHE y elevación de los niveles de VEGF, lo que aumenta aún más el riesgo de hemorragia. (57)

El tratamiento con talidomida y lenalidomida aumenta la producción de EC PDGFB y el reclutamiento de pericitos. La sobreexpresión de PDGFB podría ser otra estrategia terapéutica para mejorar la integridad de la BHE.(59)

El tratamiento con bevacizumab y la inyección intravenosa de vectores AAV-sFLT1 que expresan el dominio extracelular del receptor 1 de VEGF bloquea el exceso de VEGF e inhibe la formación y progresión de las MAV's. (45,59)

Sobre el efecto de la reactividad podríamos entender a los cambios de degradación que tienen las MAV's sobre las capas musculares de los vasos mal formados.

Aunque se ha estudiado los receptores β_3 (BAR3) en modelos murinos, también se han estudiado estos receptores en el tejido cardíaco, en el cual se ha encontrado que la expresión de los receptores β_3 adrenérgicos se encuentra limitada al endotelio de arteriolas coronarias similar al encontrado en los modelos murinos en los que su expresión se encuentra limitada en específico al endotelio correspondiente con la arteria aorta de las ratas.(61,62)

Aunque se ha encontrado que la función adrenérgica a través de los receptores β_3 en este estudio identificamos la expresión del BAR3 en células endoteliales de vasos medianos, en células hiperplasias de vasos grandes y en el tejido cerebral adyacente entre los vasos.

Los BAR3 se han identificado en el desarrollo y la progresión del cáncer que dependen tanto del microambiente como del macroambiente del tumor. Se ha descubierto que el sistema nervioso, a través de vías neurales y humorales, modula significativamente los procesos relacionados con el cáncer a nivel de los microambientes y macroambientes tumorales. La progresión tumoral y el desarrollo de metástasis del cáncer están mediados por el sistema simpatoadrenal principalmente a través de la señalización del receptor β -adrenérgico.(63)

Chang et al. también estudiaron la contribución de la señalización β_2 -adrenérgica en la progresión de las células tumorales a la metástasis *in vivo*. Utilizaron interferencia de ARN para generar células de cáncer de mama MDA-MB-231HM deficientes en receptores β_2 -adrenérgicos. Esta modificación de las células tumorales redujo la proporción de células con una morfología mesenquimatosa y redujo la invasión de células tumorales *in vitro*. El enfoque opuesto, la sobreexpresión de receptores β_2 -adrenérgicos en células de cáncer de mama MCF-7 de baja metástasis, indujo un fenotipo invasivo. Finalmente, los autores también encontraron que la eliminación de la señalización del receptor β_2 -adrenérgico en las células tumorales reducía significativamente el efecto del estrés sobre la metástasis *in vivo*.(64)

Se ha informado anecdóticamente que el propanolol, un bloqueador β -adrenérgico pleiotrópico, reduce las malformaciones cavernosas cerebrales (MCC) en humanos. Sin embargo, el propanolol no ha sido evaluado rigurosamente en modelos animales ni se ha definido su mecanismo de acción en este tipo de malformación. (65)

Los efectos de Epinefrina (EPI) y Norepinefrina (NE) sobre el cáncer han sido documentados por muchos estudios *in vitro* e *in vivo* que han demostrado una mayor proliferación de células cancerosas en cultivos celulares expuestos a NE o EPI, y la incidencia y progresión del cáncer en modelos animales de diversos cánceres como resultado de exposición de animales a factores estresantes (66,67). Por otro lado, existen enfoques que reducen los efectos del sistema simpatoadrenal, incluida la destrucción química de las terminaciones nerviosas simpáticas, la extirpación de la médula suprarrenal o el bloqueo de los receptores adrenérgicos mediante antagonistas sintéticos los cuales ejercen efectos inhibidores sobre el desarrollo y crecimiento del cáncer. (68)

Aunque el propanolol ha sido utilizado en otro tipo de entidades vasculares que incluye a las malformaciones cavernosas, actualmente no hay estudios que involucren el uso de propanolol en las malformaciones arteriovenosas cerebrales. La angiogénesis tumoral es uno de los principales requisitos previos para la progresión del tumor, ya que las células tumorales dependen de un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes, así como de la eliminación de productos de desecho. (69)

La angiogénesis está regulada por una gran cantidad de moléculas pro y antiangiogénicas, como la interleucina 8 (IL-8), el factor de necrosis tumoral (TNF)

- α , el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento transformante (TGF)- α , el (TGF)- β , factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)(70), es importante destacar que podríamos inferir que la señalización β -adrenérgica también contribuye a la angiogénesis tumoral. (71)

Xia y col. investigaron los mecanismos subyacentes a la neovascularización tumoral en dos modelos de xenoinjerto de cáncer de pulmón en ratones. Los autores realizaron una reducción química *in vivo* utilizando la neurotoxina 6-hidroxi dopamina, lo que resultó en una atenuación de la neovascularización del tumor y una inhibición del crecimiento del tumor. Además, trataron células tumorales con NE o EPI, lo que mejoró la expresión de VEGF *in vitro*. (66)

Finalmente, Xia y colaboradores demostraron que los efectos proangiogénicos observados estimulados por NE y EPI fueron revertidos por el antagonista de los receptores adrenérgicos propanolol. Dado que el estudio también se investigó los mecanismos de polarización de macrófagos inducida por NE y EPI, los autores han sugerido que el aumento de la producción de VEGF y la angiogénesis estimulada en tumores son una consecuencia de un fenotipo polarizado M2 de macrófagos asociados a tumores inducido por NE y EPI. (66)

Hulsurkar y colaboradores plantearon la hipótesis de que la señalización β -adrenérgica activada por el estrés conductual induce la angiogénesis tumoral mediante la inducción del regulador epigenético histona desacetilasa-2 (HDAC2), que suprime la expresión de TSP1. Para aclarar esta hipótesis utilizaron un enfoque *in vitro*, así como un modelo de xenoinjerto de cáncer de próstata en ratones y demostraron que HDAC2 es un objetivo directo de la proteína de unión al elemento

de respuesta al AMPc (CREB) activada por la señalización β -adrenérgica, y fue necesario para que la señalización β -adrenérgica induzca la angiogénesis. También demostraron que tras la activación del factor CREB, la enzima HDAC2 reprimió la trombospondina-1 mediante regulación epigenética.(71)

Por su parte Nuevo-Tapioles y colaboradores investigaron el efecto de la inhibición de la respiración mitocondrial en células cancerosas utilizando el bloqueador β 1 nebivolol que dificulta la fosforilación oxidativa al inhibir significativamente las actividades del complejo I y la ATP sintasa. Esta inhibición de la ATP sintasa se ejerce mediante la sobreexpresión y unión del factor inhibidor de la ATPasa 1 (IF1) a la enzima. En consecuencia, el nebivolol redujo la angiogénesis en tumores de colon y mama *in vivo* al detener la proliferación de células endoteliales.(72)

Además de las condiciones fisiológicas, es necesario mencionar también el papel de la señalización β -adrenérgica en el cáncer durante algunas condiciones patológicas y enfermedades somáticas. Varias condiciones patológicas, enfermedades y comportamientos que también se asocian con una mayor incidencia de cáncer (p. ej., síndrome de ovario poliquístico, obesidad, hipertensión, diabetes y tabaquismo) (73,74) también se asocian con un aumento de la señalización β -adrenérgica. Por lo tanto, una atenuación de la señalización β -adrenérgica en individuos que padecen las condiciones patológicas y enfermedades mencionadas anteriormente podría representar un enfoque preventivo adicional para reducir la incidencia de las mismas.

El propranolol ha sido la terapia de primera línea para el hemangioma infantil desde 2015, cuando los resultados de un ensayo controlado aleatorio demostraron que era

eficaz y se ha propuesto para el tratamiento de otras anomalías vasculares. (75) El mecanismo de acción del propranolol en las malformaciones vasculares no está claro; sin embargo, estudios recientes propusieron que el efecto del propranolol en los hemangiomas infantiles se puede atribuir a su capacidad para inhibir SOX18 por su enantiómero R (+) en lugar de inducir el antagonismo β adrenérgico. El propranolol es un antagonista β no selectivo y tiene varios efectos pleiotrópicos además del antagonismo β -adrenérgico. (46)

El silenciamiento del receptor adrenérgico β 1, pero no del β 2, imitó los efectos beneficiosos del propranolol en un modelo de CCM de pez cebra, al igual que el antagonista selectivo de β 1 metoprolol. Por lo tanto, el propranolol mejora las malformaciones cavernosas mediante el antagonismo adrenérgico β 1 en el pez cebra. (76) El propranolol oral redujo significativamente la carga de lesiones en 2 modelos murinos crónicos de la forma excepcionalmente agresiva Pdc10/Ccm3 de CCM. El propranolol u otros antagonistas selectivos de β 1 pueden ser beneficiosos en la enfermedad CCM. (46) Recientemente se ha demostrado que el propranolol es eficaz en el tratamiento del hemangioma infantil, una contraparte patológica cercana de las malformaciones cavernosas. Estos resultados sugieren un papel potencial del tratamiento con propranolol en el tratamiento de pacientes con malformaciones cavernosas sintomáticas que si bien son una patología distinta de las malformaciones arteriovenosas su componente vascular y de acción en las vías de señalización β adrenérgica nos permite realizar una analogía con nuestra patología de estudio.(44,77)

Desde el punto de vista de histología las malformaciones son poco estudiadas, en las series de Tseng HS y colaboradores en su estudio refirieron 1072 pacientes con MAV que fueron tratados con *Gamma Knife Surgery* (GKS), 18 presentaron hematomas en expansión durante un período de seguimiento total de 16.757 pacientes-año (0,11 casos/100 personas/paciente-año). El tiempo hasta la identificación del quiste o hematoma fue de 4 a 13 años después de la GKS inicial, con una duración media de 8.6 años. Entre los pacientes examinados, 7 (38,9%) presentaron principalmente hematoma, 10 (55,6%) presentaron principalmente quistes y 1 presentó componentes aproximadamente iguales de ambos. Entre los 18 pacientes, 13 (72,2%) se sometieron a una craneotomía para tratar la expansión del hematoma. Todas las muestras tenían características histopatológicas similares, incluido hematoma organizado con hemorragia reciente y antigua, necrosis fibrinoide de los vasos, gliosis del tejido cerebral normal, infiltración de histiocitos cargados de hemosiderina y fuga de proteínas extravascular. El flujo sanguíneo anormalmente alto a través de la derivación arteriovenosa también se ha demostrado que pueden contribuir a la rotura de las MAV's.(57,78)

En MAV's el efecto del propanolol estaría directamente relacionado con la angiogénesis y el microambiente, la expresión del BAR3 es positivo en vasos pequeños y en las células endoteliales hiperplásicas y en el tejido cerebral adyacente, justificando el probable efecto de angiogénesis y aunque también fueron positivos sobre las células inflamatorias como los macrófagos y el microambiente esto podría estar aunado a su íntima relación de la vía β adrenérgica en la señalización en la MAV relacionada con el daño de la misma o a la fisiopatología proangiogénica y proinflamatoria. La no expresión de las células endoteliales podría

explicar la reducción de la angiogénesis en el TCA, la alteración de la hemodinamia, incluido el flujo alto, el aumento de la tensión de corte de la pared, aumento de la permeabilidad de barrera hematoencefálica. Este receptor pudiera estar en relación directa con la expresión de HIF1a y con otros marcadores que también se relacionan con la ruptura de la MAV condicionado a la expresión de los marcadores en las células endoteliales.

Conclusiones

Mediante el uso de inmunohistoquímica con biomarcador para receptores β_3 adrenérgicos, podemos concluir que existe una relación inversamente proporcional en la que a una mayor trombosis habrá una menor cantidad de receptores beta adrenérgicos aunado a los cambios hemodinámicos que condicionan necrosis aguda con menor proceso inflamatorio y por otra parte, una relación directamente proporcional al proceso inflamatorio histológico en la MAV en la que se presentara una mayor reactividad beta adrenérgica tanto en el tejido cerebral adyacente como en la propia lesión vascular. Estos resultados preliminares son de gran utilidad para discernir de manera preoperatoria si la lesión vascular presenta signos radiológicos sugerentes de trombosis o no, de manera que podrían guiar la adyuvancia preoperatoria del efecto terapéutico del propranolol en casos de malformaciones arteriovenosas sin trombosis, pero con fenómeno inflamatorio agregado (edema perilesional). Sin embargo, faltarían más estudios con el tratamiento de

betabloqueadores en las malformaciones arteriovenosas cerebrales y poder comparar su efecto terapéutico tanto clínico como propiamente en el tejido malformativo.

Agradecimientos

A mis maestros el Dr. Edgar Nathal Vera y al Dr. Alejandro Serrano Rubio por las enseñanzas y paciencia que este año me brindaron.

A toda mi familia, por su apoyo incondicional durante este periodo.

Al Departamento de Neurocirugía Vascular, Neurofisiología y de Neuropatología del INNN ya que sin su apoyo no hubiera sido posible la realización de esta estancia de servicio social en investigación.

A los residentes de neurocirugía; Dr. Michel Mondragón Soto y Dr. Rodrigo Uribe Pacheco por su apoyo y ayuda en la realización de este reporte.

A la Dra. Martha Lilia Tena Suck, la Dra. María del Carmen Rubio Osornio y la Dra. Norma Serrano García ya que, sin su guía y enseñanza durante esta estancia, el proyecto no hubiera sido posible.

Abreviaturas

BAR3: Receptores β 3

bFGF: factor básico de crecimiento de fibroblastos

BHE: Barrera hematoencefálica

CD: Cluster of differentiation

CE: Células endoteliales

EPI: Epinefrina

FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos

GFAP: Proteína Glial Ácida Fibrilar

GKS: Gamma Knife Surgery

HDAC2: regulador epigenético histona desacetilasa-2

IL-8: Interleucina 8

INNN: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"

LY: Lawton-Young

MAPK: Quinasas activada por mitógenos

MAV: Malformación arteriovenosa cerebral

MAV's: Malformaciones arteriovenosas cerebrales

MCC: Malformaciones cavernosas cerebrales

mRBAS: Modified RBAS

NE: Norepinefrina

PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas

PKG: Proteína quinasa G

RBAS: Radiosurgery Based Arteriovenous Malformation Score

SM: Spetzler-Martin

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

TCA: Tejido cerebral adyacente

TGF: Factor de crecimiento transformante

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VEGFR-1: Receptor 1 de VEGF

VEGFR-2: Receptor 2 de VEGF

α : Alfa

β : Beta

Bibliografía

1. Chen CJ, Ding D, Derdeyn CP, Lanzino G, Friedlander RM, Southerland AM, et al. Brain arteriovenous malformations. *Neurology*. 2020 Nov 17;95(20):917–27.
2. Koester SW, Høglund BK, Ciobanu-Caraus O, Hartke JN, Pacult MA, Winkler EA, et al. Hematologic and Inflammatory Predictors of Outcome in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg*. 2024 May;185:e342–50.
3. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E11.
4. Achrol AS, Guzman R, Varga M, Adler JR, Steinberg GK, Chang SD. Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: implications for risk stratification in natural history and posttreatment course. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E9.
5. Nataf F, Meder JF, Roux FX, Blustajn J, Merienne L, Merland JJ, et al. Angioarchitecture associated with haemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. *Neuroradiology*. 1997 Jan 10;39(1):52–8.
6. Al-Rodhan NRF, Sundt TM, Piepgras DG, Nichols DA, Rößfenacht D, Stevens LN. Occlusive hyperemia: a theory for the hemodynamic complications following resection of intracerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1993 Feb;78(2):167–75.

7. Lawton T. Michael. Seven AVMs Tenets and Techniques for Resection. Thieme. Conerly Kay, Judith Tomat, Chernow Barbara A., Woznicki Sean, editors. Vol. 1. New York: Sheridan Books; 2014. 1–334 p.
8. Iancu-Gontard D, Weill A, Guilbert F, Nguyen T, Raymond J, Roy D. Inter- and intraobserver variability in the assessment of brain arteriovenous malformation angioarchitecture and endovascular treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar;28(3):524–7.
9. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 1: cellular and molecular biology. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E10.
10. Burren OS, Rubio García A, Javierre BM, Rainbow DB, Cairns J, Cooper NJ, et al. Chromosome contacts in activated T cells identify autoimmune disease candidate genes. *Genome Biol*. 2017 Sep 4;18(1):165.
11. Zola H, Swart B, Banham A, Barry S, Beare A, Bensussan A, et al. CD molecules 2006 — Human cell differentiation molecules. *J Immunol Methods*. 2007 Jan;319(1–2):1–5.
12. Grajales-Cruz A, Baco-Viera F, Rivé-Mora E, Ramírez-Tanchez C, Tasso D, Arroyo-Portela N, et al. Primary Adrenal Angiosarcoma: A Rare and Potentially Misdiagnosed Tumor. *Cancer Control*. 2017 Apr 11;24(2):198–201.
13. Alimchandani M, Wang ZF, Miettinen M. CD30 Expression in Malignant Vascular Tumors and Its Diagnostic and Clinical Implications. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2014 May;22(5):358–62.

14. Schlüter A, Weller P, Kanaan O, Nel I, Heusgen L, Höing B, et al. CD31 and VEGF are prognostic biomarkers in early-stage, but not in late-stage, laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018 Dec 9;18(1):272.
15. Lanza F, Healy L, Sutherland DR. Structural and functional features of the CD34 antigen: an update. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2001;15(1):1–13.
16. Lenting PJ, Denis C V., Christophe OD. Von Willebrand factor: how unique structural adaptations support and coordinate its complex function. *Blood Journal*. 2024 Jul 5;
17. Hosaka M, Murase N, Orito T, Mori M. Immunohistochemical evaluation of factor VIII related antigen, filament proteins and lectin binding in haemangiomas. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1985;407(3):237–47.
18. Vieira SC, Silva BB, Pinto GA, Vassallo J, Moraes NG, Santana JOI, et al. CD34 as a marker for evaluating angiogenesis in cervical cancer. *Pathol Res Pract*. 2005 May;201(4):313–8.
19. Majchrzak K, Kaspera W, Szymaś J, Bobek-Billewicz B, Hebda A, Majchrzak H. Markers of angiogenesis (CD31, CD34, rCBV) and their prognostic value in low-grade gliomas. *Neurol Neurochir Pol*. 2013;47(4):325–31.
20. van Uden P, Kenneth NS, Rocha S. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by NF- κ B. *Biochemical Journal*. 2008 Jun 15;412(3):477–84.
21. Wang FS, Wang CJ, Chen YJ, Chang PR, Huang YT, Sun YC, et al. Ras Induction of Superoxide Activates ERK-dependent Angiogenic Transcription Factor HIF-1 α and VEGF-A Expression in Shock Wave-stimulated Osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry*. 2004 Mar;279(11):10331–7.

22. Ratcliffe PJ. From Erythropoietin to Oxygen: Hypoxia-Inducible Factor Hydroxylases and the Hypoxia Signal Pathway. *Blood Purif.* 2002;20(5):445–50.
23. Reeves SA, Helman LJ, Allison A, Israel MA. Molecular cloning and primary structure of human glial fibrillary acidic protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1989 Jul;86(13):5178–82.
24. Fuchs E, Weber K. INTERMEDIATE FILAMENTS: Structure, Dynamics, Function and Disease. *Annu Rev Biochem.* 1994 Jun;63(1):345–82.
25. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. Part 2: physiology. *Neurosurg Focus.* 2009 May;26(5):E11.
26. Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med.* 1999 Jun 10;340(23):1812–8.
27. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 Oct;65(4):476–83.
28. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A Supplementary Grading Scale for Selecting Patients With Brain Arteriovenous Malformations for Surgery. *Neurosurgery.* 2010 Apr;66(4):702–13.
29. Sicuri GM, Galante N, Stefani R. Brain Arteriovenous Malformations Classifications: A Surgical Point of View. In 2021. p. 101–6.
30. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002 Jan;96(1):79–85.
31. Hong CS, Peterson EC, Ding D, Sur S, Hasan D, Dumont AS, et al. Intervention for A randomized trial of unruptured brain arteriovenous

- malformations (ARUBA) — Eligible patients: An evidence-based review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016 Nov;150:133–8.
32. Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *New England Journal of Medicine.* 1999 Jun 10;340(23):1812–8.
 33. Sanz-Rosa D. Los receptores β adrenérgicos en la enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2011 Mar;28(2):55–62.
 34. A. Neto M, Rascado RR., Bendhack LM. RECEPTORES b-ADRENÉRGICOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2006 Mar 30;39(1):3–12.
 35. ROZEC B, GAUTHIER C. β 3-Adrenoceptors in the cardiovascular system: Putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther.* 2006 Sep;111(3):652–73.
 36. Dorn GW. Adrenergic Signaling Polymorphisms and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Physiol Rev.* 2010 Jul;90(3):1013–62.
 37. Velasco M, Romero B, Betancourt M, Suarez N, Contreras F. Uso de los Antagonistas Beta-Adrenérgicos en la Hipertensión Arterial. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2002 Jul;21(2).
 38. Mohr JP, Overbey JR, Hartmann A, Kummer R von, Al-Shahi Salman R, Kim H, et al. Medical management with interventional therapy versus medical management alone for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): final follow-up of a multicentre, non-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020 Jul;19(7):573–81.
 39. Rössler J, Haubold M, Gilsbach R, Jüttner E, Schmitt D, Niemeier CM, et al. β 1-Adrenoceptor mRNA level reveals distinctions between infantile

- hemangioma and vascular malformations. *Pediatr Res*. 2013 Apr 31;73(1–4):409–13.
40. Lorenzo Fernández P LVB. *Farmacología básica y clínica*. 19th ed. España: Editorial Médica Panamericana ; 2018.
 41. Baiges A, Hernández-Gea V, Bosch J. Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *Hepatol Int*. 2018 Feb 5;12(S1):68–80.
 42. Burnstock G. Physiology and Pathophysiology of Purinergic Neurotransmission. *Physiol Rev*. 2007 Apr;87(2):659–797.
 43. Santulli G, Iaccarino G. Pinpointing beta adrenergic receptor in ageing pathophysiology: victim or executioner? Evidence from crime scenes. *Immunity & Ageing*. 2013 Dec 15;10(1):10.
 44. Greenberger S, Bischoff J. Infantile Hemangioma--Mechanism(s) of Drug Action on a Vascular Tumor. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011 Sep 1;1(1):a006460–a006460.
 45. Min JH, Kwon HM, Nam H. The effect of propranolol on cerebrovascular reactivity to visual stimulation in migraine. *J Neurol Sci*. 2011 Jun;305(1–2):136–8.
 46. Miquel J, Bruneau B, Dupuy A. Successful treatment of multifocal intracerebral and spinal hemangiomas with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):e83–4.
 47. Hernandez-Martin S, Lopez-Gutierrez JC, Lopez-Fernandez S, Ramirez M, Miguel M, Coya J, et al. Brain Perfusion SPECT in Patients with PHACES Syndrome Under Propranolol Treatment. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2012 Feb 3;22(01):054–9.

48. Blatt J, McLean TW, Castellino SM, Burkhart CN. A review of contemporary options for medical management of hemangiomas, other vascular tumors, and vascular malformations. *Pharmacol Ther.* 2013 Sep;139(3):327–33.
49. Albiñana V, Recio-Poveda L, Zarrabeitia R, Bernabéu C, Botella L. Propanolol as antiangiogenic candidate for the therapy of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost.* 2012 Nov 22;108(07):41–53.
50. Hashimoto T, Matsumoto MM, Li JF, Lawton MT, Young WL. Suppression of MMP-9 by doxycycline in brain arteriovenous malformations. *BMC Neurol.* 2005 Dec 24;5(1):1.
51. Murphy PA, Kim TN, Lu G, Bollen AW, Schaffer CB, Wang RA. *Notch4* Normalization Reduces Blood Vessel Size in Arteriovenous Malformations. *Sci Transl Med.* 2012 Jan 18;4(117).
52. Larrivéé B, Prahst C, Gordon E, del Toro R, Mathivet T, Duarte A, et al. ALK1 Signaling Inhibits Angiogenesis by Cooperating with the Notch Pathway. *Dev Cell.* 2012 Mar;22(3):489–500.
53. Fish JE, Wythe JD. The molecular regulation of arteriovenous specification and maintenance. *Developmental Dynamics.* 2015 Mar 26;244(3):391–409.
54. Bin L, Manli C, Jie L, Xiaopeng Y, Zhaoquan L, Zhongcheng G. [Expression of serum and urinary vascular endothelial growth factor-A and epidermal growth factor-like domain 7 in proliferating hemangioma treated with propanolol]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2014 Oct;32(5):441–5.
55. Baud J, Lomri A, Graber D, Bikfalvi A. The therapeutic response in Gorham's syndrome to the beta-blocking agent propanolol is correlated to VEGF-A, but not to VEGF-C or FLT1 expression. *BMC Res Notes.* 2015 Dec 4;8(1):333.

56. Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty M, Theofanis T, et al. Biology of Cerebral Arteriovenous Malformations with a Focus on Inflammation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2015 Feb 19;35(2):167–75.
57. Shaligram SS, Winkler E, Cooke D, Su H. Risk factors for hemorrhage of brain arteriovenous malformation. *CNS Neurosci Ther*. 2019 Oct 29;25(10):1085–95.
58. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009 Feb 10;106(6):1977–82.
59. Fischer S, Wobben M, Marti HH, Renz D, Schaper W. Hypoxia-Induced Hyperpermeability in Brain Microvessel Endothelial Cells Involves VEGF-Mediated Changes in the Expression of Zonula Occludens-1. *Microvasc Res*. 2002 Jan;63(1):70–80.
60. Hashimoto T, Emala CW, Joshi S, Mesa-Tejada R, Quick CM, Feng L, et al. Abnormal Pattern of Tie-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Expression in Human Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2000 Oct 1;47(4):910–9.
61. Dessy C, Balligand JL. Beta3-Adrenergic Receptors in Cardiac and Vascular Tissues. In 2010. p. 135–63.
62. Rautureau Y, Toumaniantz G, Serpillon S, Jourdon P, Trochu J, Gauthier C. Beta 3-adrenoceptor in rat aorta: molecular and biochemical characterization and signalling pathway. *Br J Pharmacol*. 2002 Sep 2;137(2):153–61.

63. Mravec B, Horvathova L, Hunakova L. Neurobiology of Cancer: The Role of β -Adrenergic Receptor Signaling in Various Tumor Environments. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7958.
64. Chang A, Le CP, Walker AK, Creed SJ, Pon CK, Albold S, et al. β 2 - Adrenoceptors on tumor cells play a critical role in stress-enhanced metastasis in a mouse model of breast cancer. *Brain Behav Immun*. 2016 Oct;57:106–15.
65. Miquel J, Bruneau B, Dupuy A. Successful treatment of multifocal intracerebral and spinal hemangiomas with propranolol. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Apr;70(4):e83–4.
66. Xia Y, Wei Y, Li ZY, Cai XY, Zhang LL, Dong XR, et al. Catecholamines contribute to the neovascularization of lung cancer via tumor-associated macrophages. *Brain Behav Immun*. 2019 Oct;81:111–21.
67. Jiang W, Li Y, Li Z zhen, Sun J, Li J wei, Wei W, et al. Chronic restraint stress promotes hepatocellular carcinoma growth by mobilizing splenic myeloid cells through activating β -adrenergic signaling. *Brain Behav Immun*. 2019 Aug;80:825–38.
68. Coelho M, Soares-Silva C, Brandão D, Marino F, Cosentino M, Ribeiro L. β -Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017 Feb 5;143(2):275–91.
69. Kuol N, Stojanovska L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Role of the Nervous System in Tumor Angiogenesis. *Cancer Microenvironment*. 2018 Jun 4;11(1):1–11.
70. De Palma M, Biziato D, Petrova T V. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2017 Aug 14;17(8):457–74.

71. Hulsurkar M, Li Z, Zhang Y, Li X, Zheng D, Li W. Beta-adrenergic signaling promotes tumor angiogenesis and prostate cancer progression through HDAC2-mediated suppression of thrombospondin-1. *Oncogene*. 2017 Mar 19;36(11):1525–36.
72. Nuevo-Tapioles C, Santacatterina F, Stamatakis K, Núñez de Arenas C, Gómez de Cedrón M, Formentini L, et al. Coordinate β -adrenergic inhibition of mitochondrial activity and angiogenesis arrest tumor growth. *Nat Commun*. 2020 Jul 17;11(1):3606.
73. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019 Jun 12;9(1):8565.
74. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013;2013:1–11.
75. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):735–46.
76. Sun L, Liu F, Chen H, Wang S, Lin X, Chi J, et al. Transcriptional Responses in Adult Zebrafish (*Danio rerio*) Exposed to Propranolol and Metoprolol. *Ecotoxicology*. 2015 Aug 19;24(6):1352–61.
77. Broeks IJ, Hermans DJJ, Dassel ACM, van der Vleuten CJM, van Beynum IM. Propranolol treatment in life-threatening airway hemangiomas: A case series

and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Nov;77(11):1791–800.

78. Tseng HS, Lin CF, Yang HC, Chen CJ, Lin SC, Wu HM, et al. Natural History and Histopathology of Expanding Cysts and Hematomas After Stereotactic Radiosurgery for Arteriovenous Malformations of the Brain: A Case Series. *World Neurosurg.* 2024 Feb;182:e854–65.

Informe de actividades

Como parte de mi pasantía de servicio social realice diversas actividades incluyendo consulta médica de primera vez y de seguimiento en el servicio de neurocirugía vascular con un total de 432 horas de consulta, que incluyeron exploración neurológica de los pacientes así como de elaboración de historias clínicas de aproximadamente 55 pacientes, de la misma forma realice actividades operativas por medio de un Software creado por el Instituto de Investigaciones en Matemáticas aplicadas y en Sistemas (IIMAS) de la UNAM con un ultrasonido Doppler asistiendo en diferentes cirugías correspondientes a la neurocirugía vascular considerando aneurismas, malformaciones arteriovenosas cerebrales, cirugías de Bypass cerebral, con el objetivo de realizar mediciones de las diferencias de flujo vascular siendo un total de 99 procedimientos quirúrgicos. Asistí a sesiones de presentación de artículos durante los días lunes de temas relacionados al tratamiento médico y quirúrgico de las patologías que son atendidas en el INNN involucrando tumores, epilepsia, Parkinson, cefaleas, eventos vasculares cerebrales, entre otras que son atendidas por diversos servicios como por ejemplo el servicio de cirugía de columna vertebral, servicio de cirugía de base de cráneo, servicio de neurocirugía vascular, servicio de neurocirugía oncológica, servicio de terapia endovascular neurológica, servicio de enfermedad vascular cerebral, servicio de enfermedades de trastornos del movimiento así como el servicio de neurocirugía funcional y estereotáxica, donde se discutían artículos con el objetivo de enriquecer el conocimiento en el tratamiento de las enfermedades que aquejan a nuestro país buscando alternativas médicas y quirúrgicas que favorezcan el mejor tratamiento de los pacientes siendo un total de aproximadamente 48 sesiones. También asistí a sesiones de

presentación de la programación quirúrgica de los diferentes servicios de neurocirugía oncológica, cirugía de columna vertebral, cirugía de base de cráneo y de neurocirugía vascular, donde discutían los diferentes abordajes quirúrgicos así como de las facilidades y dificultades que podrían presentar los pacientes, donde los expertos en sus diversas áreas podían dar su punto de vista, opiniones y recomendaciones para el bienestar y buen desenlace de los pacientes operados siendo un total de aproximadamente 46 sesiones, tuve la oportunidad de asistir a sesiones colegiadas relacionadas al tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales y de enfermedades relacionadas a la enfermedad carotídea donde los diversos servicios de neurocirugía vascular, terapia endovascular neurológica, radiocirugía, neuropsicología y de enfermedad vascular cerebral daban sus distintos puntos de vista para elegir el tratamiento más óptimo y favorable para el tratamiento de los pacientes siendo un total de aproximadamente 24 sesiones, También tuve la oportunidad de asistir a la Reunión del 45 aniversario del AMEINN evento que involucro ponencias de diversos temas relacionados a actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento en el área de la Neurología, Neurocirugía y Psiquiatría, también tuve la oportunidad de tomar el curso de Neuroanatomía funcional que se realiza en el INNN en los que se abordaron diversos temas relacionados desde las generalidades del sistema nervioso, la neuroanatomía exocraneal e intracraneal, así como a la anatomía de columna, médula espinal y nervios periféricos y finalmente de la anatomía aplicada a padecimientos psiquiátricos y estudios de imagen. Por otra parte, tuve la oportunidad de asistir al Concurso de Carteles de fisiología del sistema nervioso, los cuales se presentaron en el Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del

Instituto Politécnico Nacional donde obtuvimos el 1er lugar en uno de nuestros 5 carteles presentados cuyo tema fue “Mediciones de base de cráneo en población latina por tomografía computarizada y en reconstrucciones 3-D”. También tuve oportunidad de asistir al 1er congreso mexicano de Neuroreumatología que fue presentado en el INNN, el cual involucro platicas relacionadas al manejo de distintas enfermedades como por ejemplo vasculitis, lupus, síndrome anticuerpo antifosfolípidos, neuritis óptica, esclerosis múltiple, epilepsia, entre otras relacionadas a actualidades en el diagnóstico y tratamiento con la neurología y reumatología. Pude asistir de forma virtual a la semana del Cerebro realizada en el CINVESTAV Sede Sur, donde se realizaron, ponencias, actividades y concursos relacionados al conocimiento del sistema nervioso central en general relacionadas a su anatomía y fisiología, y finalmente tuve la oportunidad de asistir al Simposium de cirugía de columna, dogmática, pragmática a lo controversial realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE donde por medio de ponencias se discutieron temas relacionados a actualizaciones en el tratamiento neuroquirúrgico de enfermedades que afectan a la columna como por ejemplo el tratamiento de fracturas, realización de bloqueos, descompresiones, resección de tumores, laminectomías, entre otros.

Anexos

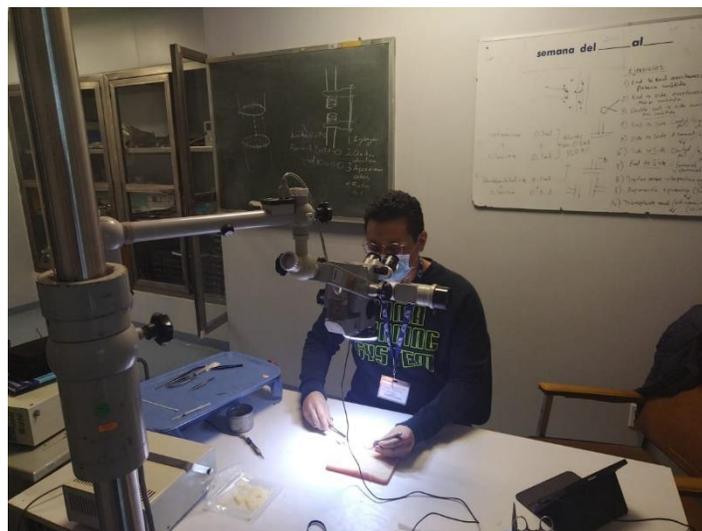
Cronograma de actividades

Nº.	ACTIVIDAD	MES CALENDARIO PROGRAMADO											
		AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
1	DISEÑO Y DESARROLLO	■	■										
2	RECOLECCION Y ANALISIS DE MUESTRAS PILOTO		■										
3	VALIDACIÓN DE INSTRUMENTAL Y MATERIAL			■	■								
4	RECOLECCIÓN DE MUESTRAS DE PATOLOGÍA					■	■						
5	PROCESAMIENTO Y ELABORACIÓN DE BASE DE DATOS							■	■				
6	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN CON METODOLOGÍA ESTADÍSTICA									■	■		
7	INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS									■	■		
8	REDACCIÓN DEL INFORME FINAL									■	■		
9	ELABORACIÓN DE ARTÍCULO											■	■

“Práctica con exoscopio en el Intituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.”



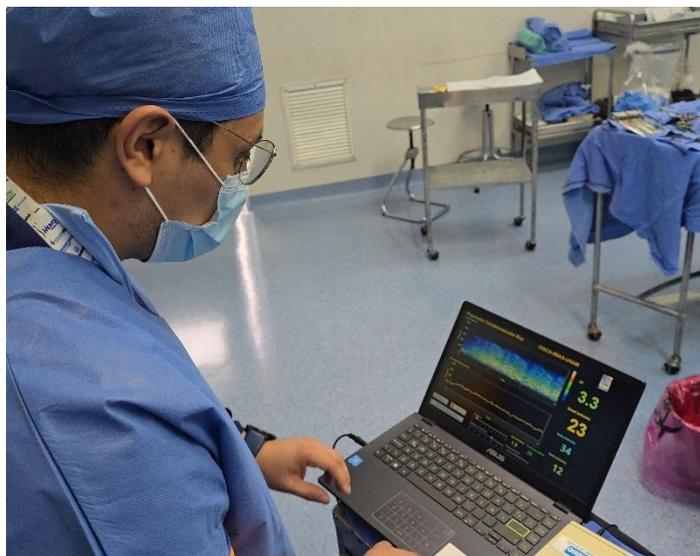
“Práctica con microscopio en el Intituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.”



“Disección de muestras de MAV’s para el protocolo en el Intituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.”



“Monitoreo de medición con ultrasonido doppler con el software del IIMAS-UNAM en el Intituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.”



“Presentación en el Concurso de Carteles de la Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía del Instituto Politécnico Nacional .”



“Constancia del Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud CIFRHS con mi tutor el Dr. Edgar Nathal Vera.”



Constancias



GOBIERNO DE
MÉXICO

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS ECONÓMICO
DIRECCIÓN GENERAL DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD

**PROGRAMA NACIONAL DE SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN EN SALUD
PROMOCIÓN AGOSTO 2023 – JULIO 2024
CONSTANCIA DE TÉRMINO**

Campo Clínico

180

Ciudad de México, 1º de agosto de 2024

C. Director(a) de la

U.A.M. XOCHIMILCO

para los efectos legales que hubiera lugar, hago constar que el (la) C. Alumno(a)

JOSÉ ALFREDO GONZÁLEZ SOTO

pasante de medicina con adscripción en el **Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud**, cumplió satisfactoriamente las actividades programadas en el Proyecto de Investigación

RECEPTORES A PROPANOLOL EN MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES

en el que fungió como Tutor:

EDGAR NATHAL VERA

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel: I

con sede: **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"**

en la Promoción del 1º de agosto de 2023 al 31 de julio de 2024

ATENTAMENTE

DRA. MAGDALENA DELGADO BERNAL
Directora de Educación en Salud

COPIA INSTITUCIÓN EDUCATIVA





Ciudad de México, a 01 de agosto de 2024.

ALEJANDRA GASCA GARCÍA
COMISIÓN DE SERVICIO SOCIAL DE LA LICENCIATURA EN MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-UNIDAD XOCHIMILCO
P R E S E N T E

Por medio de la presente informo a usted que el **C. José Alfredo González Soto** con matrícula **2173064823**, de la Licenciatura en Medicina de la UAM Xochimilco, ha concluido su **SERVICIO SOCIAL**, bajo la tutoría del Dr. Edgar Nathal Vera, Director Médico de este instituto, en el proyecto **“Receptores a propranolol en malformaciones arteriovenosas cerebrales”**; en el periodo comprendido del 01 de agosto de 2023 al 31 de julio de 2024 de lunes a viernes con un horario de 8:00 hrs. a 14:00 hrs.

Actividades realizadas:

- **Inmunohistoquímica con anticuerpo Beta 3 en Malformaciones arteriovenosas cerebrales.**
- **Asistencia en consulta del servicio de Neurocirugía Vasculuar.**
- **Asistencia a clases del servicio de Neurocirugía Vasculuar.**
- **Actividad operativa de ultrasonido Doppler en cirugías del servicio de Neurocirugía Vasculuar.**
- **Microscopía con focal con anticuerpo Beta 3 en Malformaciones arteriovenosas cerebrales.**

Horas cumplidas: 1560 hrs.

Sin más por el momento, envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

LIC. ÁNGEL EDUARDO RIVERA PANTOJA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSGRADO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA





Hereby Certifies that
JOSÉ ALFREDO GONZÁLEZ SOTO

has completed the e-learning course
ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

100%

on

24/07/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 6e513027-e12f-4fb9-aa76-d9386ac71d02 Version number 0



**LA SECRETARÍA DE SALUD
A TRAVÉS DE LA DIRECCIÓN GENERAL
DE CALIDAD Y EDUCACIÓN EN SALUD
OTORGA LA PRESENTE**

CONSTANCIA

A

José Alfredo González Soto

Por haber concluido satisfactoriamente el Curso a Distancia:

**Programa de capacitación en Metodología de la Investigación
en Salud con orientación en Atención Primaria de Salud**

con una duración de **32** horas,
obteniendo una Calificación de **100.00 %**

Se extiende la presente constancia el 30 October 2023



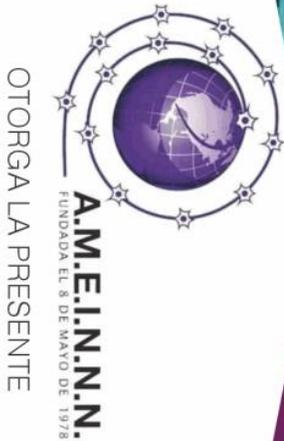
DRA. MAGDALENA DELGADO BERNAL
Directora de Educación en Salud



Folio
d11d1ba0-7743-11ee-a4f7-71a3d1d5fe67



Aval académico del
Instituto Nacional de
Neurología y Neurocirugía
MVS.
CON VALOR CURRICULAR



OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

DR. JOSE ALFREDO GONZALEZ SOTO

A:

Por su participación como ASISTENTE en la
REUNIÓN DEL 45° ANIVERSARIO DE LA AMEINN

Realizada del 20 al 22 de Septiembre del 2023

Dr. Gustavo Álvarez Ayala
Presidente de AMEINN

Dra. Lilia Núñez Orozco
Coordinadora de Eventos
Académicos de AMEINN



El Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav IPN) a través del Departamento de Farmacobiología otorga la presente

★ **Constancia** ★

José Alfredo González Soto

A:

Por haber asistido al evento llevado a cabo los días 13, 14 y 15 de marzo 2024 de manera Virtual en el marco de la Semana del Cerebro Cinvestav 2024 de la Sede Sur


Dra. Janet Murbartián


Dr. David Centurión



LA ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y HOMEOPATIA

a través de la American Association of Neurological Surgeons le otorga la presente

CONSTANCIA

a:

José Alfredo González Soto

Por haber participado en el evento

“Concurso de carteles sobre neurofisiología”

Organizada por su capítulo estudiantil



AANS ENMH-IPN
MEDICAL STUDENT CHAPTER

Ciudad de México, a 18 de Diciembre de 2023

DR. EDGAR NATHAL VERA
SPONSOR AANS-IPN-MSC

DR. MARCO ANTONIO MARTINEZ SILVA
DIRECTOR



LA ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA Y HOMEOPATIA

a través de la American Association of Neurological Surgeons le otorga la presente

CONSTANCIA

a:

José Alfredo González Soto

Por haber participado y haber obtenido el 1er lugar en el evento

“Concurso de carteles sobre neurofisiología”

Organizada por su capítulo estudiantil



AANS ENMH-IPN
MEDICAL STUDENT CHAPTER

Ciudad de México, a 18 de Diciembre de 2023

DR. EDGAR NATHAL VERA
SPONSOR AANS-IPN-MSC

DR. MARCO ANTONIO MARTINEZ SILVA
DIRECTOR



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ

LA SECRETARÍA DE SALUD Y
EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA
Y NEUROCIURGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ

OTORGAN LA PRESENTE

CONSTANCIA

A

JOSÉ ALFREDO GONZÁLEZ SOTO

POR SU PARTICIPACIÓN COMO ASISTENTE EN EL

**1° CONGRESO MEXICANO DE
NEURO-REUMATOLOGÍA**

Impartido 4, 5 y 6 de octubre de 2023. Duración 21 hrs.



DRA. AURORA A. PÉREZ RUIZ
Fundadora, coordinadora y organizadora
Médica Internista - Reumatóloga



DRA. FABIOLA E. SERRANO ARIAS
Directora de Enseñanza

Ciudad de México, 8 de febrero de 2024



2023
AÑO DE
**Francisco
VILLA**
EL REVOLUCIONARIO DEL PUEBLO

