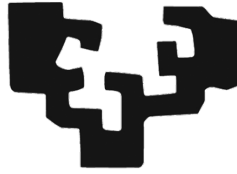


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS

Tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales en
áreas elocuentes mediante radiocirugía estereotáxica con LINAC

TESIS DOCTORAL PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR:

Sergio Cafiero Ballesteros

DIRECTORES:

José Félix Martí Massó

Javier Ruiz Martínez

TUTOR:

Adolfo José López de Munain Arregui

Agradecimientos

Este trabajo de investigación no solo recoge la información deseada para poder sacar una conclusión científica; también deja un sinnúmero de experiencias que han cambiado mi forma de ver la ciencia. Por este motivo, deseo expresar mis agradecimientos a todos aquellos quienes han formado parte de este maravilloso proceso.

Quiero agradecer al instituto Onkologikoa por permitirme el acceso a la información para realizar mi trabajo de investigación; de igual forma, quiero agradecer al Hospital Universitario Donostia, mi alma mater en el área de oncología radioterápica y lugar de inmejorables recuerdos y grandes maestros.

Agradezco a la Universidad del País Vasco, al programa Neurociencias, quienes durante el tiempo del desarrollo de la tesis me han brindado su apoyo, haciendo las cosas fáciles a pesar de las circunstancias.

Sin mi tutor y director de tesis, el Dr. Jose Félix Martí Massó, este trabajo no habría sido posible; por ello quiero destacar su compromiso, su dedicación y su paciencia en este proyecto. Trabajar a su lado me ha llenado de riqueza en muchos aspectos: desde luego, en parte científica, pero también la parte personal, pues es un ser humano magnífico con quien siempre pude expresar mis pensamientos, en quien encontré motivación para continuar con el trabajo y buscar soluciones a cuestionamientos científicos y dilemas personales. Gracias infinitas: me siento un afortunado al ser uno de sus doctorandos.

Quiero hacer una mención especial al Dr. Carlos Vicente Blanco García, un maestro de la oncología radioterápica y maestro de vida, quien me ayudó a materializar este deseo desde inicio del camino. Recuerdo cada una de sus palabras y sus formas; siempre lo llevaré como un guía de mi profesión y de mi vida.

Al Dr. David Ortiz de Urbina le agradezco permitir la unión entre el Hospital Donostia y el Instituto Onkologikoa, ya que, en el momento en el cual empezó este trabajo, no era una tarea fácil; sin su ayuda no habría podido tomar la información para este apasionante tema.

Agradezco desde el fondo de mi corazón a mi madre Alicia Ballesteros Valencia, quien no solo es mi guía, sino mi ejemplo de cómo se deben hacer las cosas en la vida; una mujer de carácter, con unas formas inmejorables. Gracias a su entereza soy hoy todo lo que deseo; mejor ejemplo no pude encontrar. Gracias por tantas cosas buenas; a ti debo todo.

A mi padre, Mariano Cafiero, quien me enseñó a soñar y a volar tan alto como el sol, quiero agradecer las oportunidades que me ha dado; sé que soy un afortunado de la vida por contar con una persona como él.

A mi esposa, Juliana Rosado Uribe, el amor de la vida y madre de mi hermosa hija, con quien he compartido las anécdotas de esta experiencia, agradezco su ayuda en los análisis de este trabajo, el compartir mi forma de pensar y entender mis momentos difíciles. Gracias por ser mi Leonor de Aquitania y la luz de mi vida.

Finalizando esta parte de mi trabajo, quiero dedicar mi tesis doctoral al ser más maravilloso que la vida me ha dado, mi hija Francesca Cafiero Rosado. Para ti, todo de mi vida, cada día, cada minuto, cada segundo, para que juntos le demos la vuelta al universo.

Sueña con llegar tan lejos, como te permita la imaginación...

Abreviaturas

AAPM	Sociedad Americana de Física Médica
AC	Angiografía cerebral
ACV	Accidentes cerebrovasculares
ALK1	Activina como quinasa
ANG-2	Angioproteína 2
ARM	Angiografía por resonancia
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AUC	Área bajo la curva
AUCROC	Área bajo la curva de característica operativa del receptor
CI	Índice de conformidad
ET	Endotelina
GK	Radiocirugía estereotáxica con rayos gamma (<i>Gamma Knife</i>)
GTC	Marco reubicable Gill-Thomas-Cosma
HHT	Hemorragia telangiectásica hereditaria
LINAC	Acelerador lineal
LQ	Modelo lineal cuadrático
MAV	Malformación arteriovenosa
MAVC	Malformaciones arteriovenosas cerebrales
OR	Razón de probabilidad (<i>Odds ratio</i>)
PC	Contraste de fase (<i>Phase contrast</i>)
PTV	Volumen de planificación
RCE	Radiocirugía estereotáxica
RM	Resonancia magnética
ROC	Característica operativa del receptor
RTOG	Grupo de radioterapia oncológica
SMAD4	Decapentaplejia 4 de las <i>Drosophila</i> madres
TC	Tomografía computarizada
TIE-2	Receptor tirosinasa
TOF	Tiempo de vuelo (<i>Time of flight</i>)
VEGF-A	Factor de crecimiento vascular endotelial

Índice

ABREVIATURAS	XVII
ÍNDICE DE TABLAS	XXIII
ÍNDICE DE FIGURAS	XXV

INTRODUCCIÓN	1
---------------------	----------

1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS, DEFINICIÓN Y PATOGENIA	3
2. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA: PREVALENCIA E INCIDENCIA	4
3. PRESENTACIÓN CLÍNICA	5
4. LOCALIZACIÓN ANATÓMICA CEREBRAL	5
5. ANGIOARQUITECTURA	6
6. FACTORES DE RIESGO DE HEMORRAGIA CEREBRAL	7
7. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS	8
8. TRATAMIENTO	9
8.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	10
8.2. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR	13
8.3. RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA	14
8.3.1. Fraccionamiento	17
8.3.2. Radiobiología	18
8.3.3. Radiotolerancia	19
9. ESCALA DE SPETZLER-MARTIN Y SISTEMA DE CALIFICACIÓN DE POLLOCK-FLICKINGER	20

HIPÓTESIS	25
------------------	-----------

OBJETIVOS	29
------------------	-----------

OBJETIVO PRINCIPAL	31
OBJETIVOS SECUNDARIOS	31

PACIENTES Y MÉTODOS	33
----------------------------	-----------

1. PACIENTES: INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA	35
2. CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS	35
2.1. COLIMADORES ESTÁTICOS CILÍNDRICOS	35
2.2. SISTEMA DE PLANIFICACIÓN PARA COLIMADORES ESTÁTICOS	36
3. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA	36
4. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO	36

5. ESTUDIO ESTADÍSTICO	37
5.1. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	37
5.2. ANÁLISIS BIVARIADO	37
5.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO	38
RESULTADOS	39
1. PACIENTES	41
1.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA	41
1.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN	41
1.3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	42
1.4. LOCALIZACIÓN DE LA MAVC	43
1.5. TRATAMIENTO DE LA MAVC	43
1.6. VOLUMEN DE LA MAVC	44
1.7. VOLUMEN DE LAS MAVC QUE DEBUTARON CON HEMORRAGIA	44
1.8. TAMAÑO DE LA MAVC	45
2. TRATAMIENTO	45
2.1. DOSIS DE PRESCRIPCIÓN E ÍNDICES DE CONFORMIDAD Y HETEROGENEIDAD	45
2.2. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO	47
2.2.1. Porcentaje de obliteración	47
2.2.2. Método de confirmación de la obliteración de la MAVC	48
2.2.3. Obliteración según patrón de tratamiento	48
2.2.4. Análisis de obliteración según localización área elocuente vs. no elocuente	49
2.2.5. Análisis de obliteración comparando MAVC rotas y no rotas	49
2.2.6. MAVC rotas y tratamiento previo	50
2.2.7. MAVC rotas y número de radiocirugías	50
2.2.8. MAVC ROTAS SEGÚN ÁREA ELOCUENTE	50
2.2.9. Tiempo de respuesta	51
2.2.10. Tiempo de respuesta según área elocuente	52
2.2.11. Obliteración según tratamiento	53
2.2.12. Obliteración según volumen de la MAVC	54
2.2.12.1. Volumen de la MAVC según tipo de obliteración en MAVC rotas y no rotas	55
2.2.13. Obliteración según la escala de Spetzler-Martin	56
2.2.14. Obliteración según la escala de Pollock-Flickinger	58
2.2.15. Drenaje venoso y obliteración	58
2.2.15.1. Vena de drenaje única y múltiple	58
2.2.15.2. Drenaje venoso profundo y respuesta al tratamiento	59
3. TOXICIDAD	59

3.1. TOXICIDAD AGUDA	59
3.2. TOXICIDAD CRÓNICA	59
3.3. TOXICIDAD SEGÚN MAVC ROTAS	59
3.4. ÍNDICE DE CONFORMIDAD Y HETEROGENEIDAD SEGÚN PRESENCIA DE TOXICIDAD AGUDA	60
4. ANÁLISIS BIVARIANTE Y MULTIVARIANTE	63
5. BONDAD DE AJUSTE Y CAPACIDAD DISCRIMINANTE DEL MODELO	66
DISCUSIÓN	67
<hr/>	
1. ANÁLISIS DE LA SERIE	69
2. PATRONES DE RESPUESTA	71
3. ESCALAS DE SPETZLER-MARTIN Y POLLOCK-FLICKINGER	76
4. RADIOTOXICIDAD AGUDA Y TARDÍA	78
5. FACTORES PRONÓSTICOS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	80
CONCLUSIONES	81
<hr/>	
BIBLIOGRAFÍA	85
<hr/>	

Índice de tablas

Tabla 1.	Clasificación Spetzler-Martin	21
Tabla 2.	Clasificación de 3 niveles de MAVC	21
Tabla 3.	Escala de Pollock-Flickinger	23
Tabla 4.	Escala de Karnofsky	42
Tabla 5.	Síntomas de presentación	42
Tabla 6.	Factores de riesgo cardiovascular	43
Tabla 7.	Localización de las MAVC	43
Tabla 8.	Estadísticas volumen	44
Tabla 9.	Hemorragia previa	45
Tabla 10.	Estadística descriptiva de las dosis	46
Tabla 11.	Porcentaje de obliteración según método de valoración	48
Tabla 12.	Estadísticas resumen de las dosis marginales y máximas según obliteración	48
Tabla 13.	Respuesta al tratamiento según área elocuente	49
Tabla 14.	Porcentaje de obliteración según presencia de hemorragia previa	49
Tabla 15.	Hemorragia previa y tratamiento previo	50
Tabla 16.	Número de radiocirugías y hemorragia previa	50
Tabla 17.	MAVC rotas según área elocuente	51
Tabla 18.	Tiempo de respuesta desde radiocirugía según obliteración	52
Tabla 19.	Tiempo de respuesta desde radiocirugía según obliteración en pacientes con MAVC en área no elocuente	53
Tabla 20.	Obliteración según tratamiento previo a radiocirugía	54
Tabla 21.	Volumen de las MAVC según obliteración y MAVC rotas	55
Tabla 22.	Porcentaje de obliteración según grado de la escala de Spetzler-Martin	57
Tabla 23.	Obliteración según tamaño	57
Tabla 24.	Respuesta al tratamiento después de radiocirugía según tamaño de la malformación Spetzler-Martin	57
Tabla 25.	Porcentaje de obliteración según grado de la escala de Pollock-Flickinger	58
Tabla 26.	Tipo de vena de drenaje y respuesta al tratamiento	58
Tabla 27.	Drenaje venoso profundo y respuesta al tratamiento	59
Tabla 28.	Distribución de pacientes según MAVC rotas y toxicidad aguda, tipo de toxicidad aguda y toxicidad crónica	60
Tabla 29.	Índice de conformidad	61
Tabla 30.	Índice de heterogeneidad	62
Tabla 31.	Factores asociados a la obliteración de la MAVC	63
Tabla 32.	Análisis multivariado	65
Tabla 33.	Análisis multivariado 2	65

Índice de figuras

Figura 1.	Distribución de la edad	41
Figura 2.	Distribución de edad según sexo	41
Figura 1.	Distribución de la edad	41
Figura 2.	Distribución de edad según sexo	41
Figura 3.	Distribución del volumen de las MAVC	44
Figura 4.	Tamaño malformación Spetzler-Martin	45
Figura 5.	Densidad de las dosis administradas	46
Figura 6.	Distribución de índices de conformidad y heterogeneidad	47
Figura 7.	Distribución de pacientes según obliteración	47
Figura 8.	Distribución tiempo de respuesta a obliteración	51
Figura 9.	Obliteración de la MAVC según tiempo de respuesta	52
Figura 10.	Distribución del volumen según respuesta al tratamiento	54
Figura 11.	Volumen distribuido por tipo de respuesta de la MAVC	56
Figura 12.	Distribución del índice de conformidad según presencia de toxicidad aguda	61
Figura 13.	Distribución del índice de heterogeneidad según presencia de toxicidad aguda	62
Figura 14.	Área bajo la curva ROC del modelo logístico binario	66

INTRODUCCIÓN

1. Malformaciones arteriovenosas, definición y patogenia

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVC) son anomalías vasculares congénitas intracraneales localizadas en el parénquima cerebral; consisten en una red de estructuras vasculares anormales conocidas como «nidus» o «nido», que se ubican entre arterias nutricias y venas de drenaje. Son lesiones vasculares, generalmente de alto flujo, y aparecen cuando la sangre no atraviesa un sistema capilar, con el consiguiente riesgo de hemorragia intracraneal por la fragilidad de estas.

Las MAVC fueron descritas por primera vez en 1985 por Steinheil, como un conjunto de arterias y venas sin red capilar que fistulizan [1]. Aún se desconoce el origen embriológico exacto, pero se ha sugerido la persistencia de una conexión arteriovenosa primitiva y el desarrollo de dicha conexión antes o después del nacimiento [2]. Morfológicamente, estas lesiones son descritas como un ovillo o masa vascular llamado nido, compuesto por una compleja red de canales anormales dilatados, en ocasiones sin clara diferenciación entre la vena y la arteria además se acompañan de gliosis [3]; arteria cuya capa muscular es deficiente, venas de drenaje dilatadas y formación de tortuosidades debido a la alta velocidad del flujo sanguíneo a través del componente fistuloso.

Su etiopatogenia no está establecida. Existen algunas familias descritas con MAVC [2] y es conocida su asociación con ciertos síndromes hereditarios como el síndrome de Osler-Weber-Rendu (HHT), la enfermedad de Sturge-Weber, el síndrome de Von Hippel-Lindau, el síndrome de Wyburn-Mason u otras neurofibromatosis. La incidencia de MAVC en pacientes con neurofibromatosis es baja [4] y habitualmente se presenta de forma aislada.

Algunos estudios sugieren la posibilidad de que las MAVC pudieran tratarse de lesiones con actividad angiogénica e inflamatoria en lugar de anomalías congénitas [5] [6]. También se ha demostrado la sobreexpresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A) tanto a nivel del ARNm como de las proteínas, y se ha sugerido que los niveles de VEGF-A pudieran estar asociados con el riesgo de hemorragia [3].

El fenotipo vascular puede ser explicado en parte por un mal reclutamiento de estructuras periendotheliales de soporte, el cual es mediado por angiogénesis y la señalización TIE-2. Así mismo, la angioproteína 2 (ANG-2), implicada en la debilidad de la unión celular, se encuentra sobreexpresada en la región perivascular de las MAVC [3].

Se han estudiado algunos genes candidatos y vías de patogénesis de las MAVC secundarias a desórdenes mendelianos. LA HHT es una enfermedad que se transmite de forma autosómica dominante. Los dos subtipos de HHT1 y 2 son causados por la mutación en dos genes,

originalmente implicados en la vía de señalización; el primero es la endotelina (ET) y el segundo es la activina como quinasa (*Activine like kinase*, ALK1). El tercer gen asociado es el SMAD4, que se encuentra mutado en la poliposis múltiple juvenil y en la HHT. Estas mutaciones de la HHT se pueden asociar como factor de riesgo para malformaciones arteriovenosas, ya que la prevalencia en HHT es 1000 veces mayor y en HHT2 (ALK1) es 100 veces mayor, comparado con la prevalencia de MAVC en la población general (10-18/100 000) [3]. Nikolaev *et al.* [134] estudiaron el DNA mediante exoma en tejidos de las MAVC de 26 pacientes. Se identificó la activación de mutaciones KRAS en la mayoría de las muestras de tejido de malformaciones arteriovenosas del cerebro que analizaron. Proponen que estas malformaciones se desarrollan como resultado de la activación inducida por KRAS de la vía de señalización de MAPK-ERK en las células endoteliales del cerebro.

Las MAVC se localizan principalmente en territorios vasculares profundos del cerebro, cerebelo y plexos coroides. Algunas MAVC pueden incluir vasos leptomeníngeos con extensión dentro de los surcos y cisuras, pudiendo incluir vasos perforantes regionales formando parte del complejo malformativo.

2. Epidemiología descriptiva: prevalencia e incidencia

Las MAVC son infrecuentes, con una incidencia anual aproximada de 1 por cada 100 000 personas, y una prevalencia de 18 por cada 100 000 personas [4]. Varios estudios han confirmado el promedio de detección anual de las MAVC en diferentes poblaciones, y se estima en 1,2 por cada 100 000 personas al año (IC 95 %; 1,1-1,4) [7].

En el momento del diagnóstico, el 15 % de los pacientes con MAVC están asintomáticos, alrededor de 1/5 presentan convulsiones y 2/3 debutan con hemorragia intracraneal [8]. Las MAVC son la causa más común de hemorragia cerebral parenquimatosa en adultos jóvenes [9], siendo la edad de presentación más frecuente entre los 20 y 40 años, sin diferencias en relación al sexo.

Representan alrededor del 1 a 2 % de los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la población general, el 3 % de los ACV en los adultos jóvenes, y el 9 % de las hemorragias subaracnoideas. Se considera que pueden ser la causa de crisis comiciales en el 1 % de los casos, y del 0,3 % de las cefaleas sin signos neurológicos asociados [9]. El riesgo de hemorragia anual puede oscilar entre el 0,9 % en pacientes con MAVC sin ruptura previa con drenaje venoso superficial, y el 34 % en pacientes con MAVC de localización profunda, drenaje venoso profundo y con rotura previa [2].

3. Presentación clínica

La hemorragia cerebral es la forma más común de presentación clínica; esta puede ser intraparenquimatosa o subaracnoidea, siendo esta última la más frecuente en las MAVC superficiales. Según las últimas series, la hemorragia cerebral se presenta entre un 41 a un 79 % de las MAVC [4] y los niños son más propensos a debutar con hemorragia que los adultos [10].

Desde el punto de vista clínico, las crisis comiciales son uno de los síntomas más observados en los pacientes con MAVC, y su incidencia va desde el 11 al 33 % [11] hasta el 20 al 44 % [12], y son más frecuentes en las MAVC superficiales, grandes y con drenaje superficial [11].

Las MAVC diagnosticadas de forma incidental tienen un riesgo de desarrollar convulsiones del 8 % en 5 años; por el contrario, los pacientes que debutan con síntomas focales neurológicos presentan un riesgo de convulsiones del 58 % [13]. La cefalea es otro síntoma frecuente en los pacientes con MAVC, que ocurre entre un 5 a un 12 %, siendo de carácter inespecífico. Es siempre difícil establecer si existe una relación causa-efecto o si es una clínica incidental, habida cuenta que, en pacientes con cefalea sin deterioro neurológico, únicamente el 0,2 % presentaba una MAVC en los estudios diagnósticos de imagen [14]. Esta prevalencia de cefaleas en la población con MAVC es similar a la de la población general.

El déficit neurológico focal aislado, no directamente relacionado con la hemorragia cerebral, es una forma de presentación menos frecuente en el diagnóstico inicial de la MAVC, y se ha asociado con el síndrome de robo vascular o con el efecto de masa provocado por las estructuras vasculares de la MAVC [15].

4. Localización anatómica cerebral

La localización de las MAVC es un tema que merece especial atención por su implicación en la selección del tratamiento más adecuado, fundamentalmente en lo que se refiere a la elocuencia del área anatómica cerebral afectada.

Predominantemente, su localización es supratentorial al menos en el 90 % de los casos, afectando a las áreas profundas cerebrales, que incluyen los ganglios basales, el cuerpo calloso o el tronco cerebral en un 15 %, sin que exista predilección por uno de los dos hemisferios cerebrales [16].

Las áreas elocuentes son definidas en la clasificación de Spetzler-Martin como aquellas zonas del encéfalo especializadas en funciones esenciales, fácilmente identificables y que, en el caso

de resultar lesionadas, producen un déficit neurológico incapacitante. En dicho contexto, se consideran áreas elocuentes el tronco cerebral, el tálamo, el hipotálamo, los pedúnculos cerebelosos, la corteza sensitivo-motora, el área del lenguaje, la corteza visual primaria, la cápsula interna y el núcleo cerebeloso profundo [17]. Estas áreas elocuentes se encuentran afectadas hasta en el 71 % de los casos de MAVC [17].

Las áreas no elocuentes o «silentes» son las que se localizan en la región anterior del lóbulo frontal, el lóbulo temporal o el córtex cerebeloso [18]. La naturaleza silente de estas áreas es discutible, ya que probablemente la lesión en estas áreas produce trastornos que pueden ser detectados mediante exploraciones clínicas más sutiles, pero sin incapacidad funcional aparente.

Algunos autores han planteado que el desarrollo de la MAVC en la corteza cerebral elocuente durante el desarrollo de la vida fetal no tendría consecuencias evidentes en el funcionamiento cerebral en la vida adulta. La explicación se debe a que durante este periodo del desarrollo de la corteza, las funciones de las áreas cerebrales afectadas pueden ser asumidas por otras, produciéndose así una reorganización del funcionamiento cerebral [19].

La prevalencia observada de las MAVC en los distintos territorios cerebrales es del 23 % en el lóbulo frontal, 19 % en el temporal, 18 % en el parieto-occipital, 7 % en el periventricular, 9 % en localizaciones profundas (ínsula, ganglio basal, tálamo), 4 % en el tronco cerebral y 14 % en el cerebelo [20].

La morbilidad asociada a una secuela neurológica grave y no reversible, objetivada en los pacientes con malformaciones arteriovenosas localizadas en áreas funcionales elocuentes, merece una atención especial y es el motivo de interés en su manejo terapéutico. Por ejemplo, varios estudios han demostrado que una MAVC con un drenaje profundo localizada en el cerebelo puede tener una tasa de sangrado anual superior al 10 % [21] [22], y su tratamiento es especialmente crítico para procurar la menor morbimortalidad asociada al mismo.

5. Angioarquitectura

La angioarquitectura hace referencia a las características vasculares y anatómicas de la MAVC, y son un predictor directo de crecimiento y riesgo de hemorragia. La variante mejor conocida es la forma en cuña localizada en la corteza cerebral y que se nutre de las ramas terminales de las arterias cerebrales adyacentes. Otra variante de MAVC es la cilíndrica o globoide, la cual se limita a la sustancia blanca del cerebro o cerebelo. Esta variante comúnmente se nutre de territorios de la arteria cerebral media [16].

Las MAVC pueden tener una nutrición a partir de las arterias meníngeas que dependen de las arterias carótidas interna y externa y de las vertebrales. Los autores clasifican a las MAVC en pial, dural y mixta dependiendo de la suplencia vascular. Las de tipo pial se caracterizan por tener suplencia de la carótida o sistema vertebral, las de tipo dural tienen suplencia solo meníngea, y las de tipo mixta tienen suplencia de los dos sistemas [23].

Hay diferentes tipos de nido dependiendo de las características; pueden ser compactos o glomerulares, que se caracterizan por no tener parénquima cerebral, y difusos o proliferativos, los cuales tienen parénquima cerebral y son menos comunes [24].

En algunas ocasiones se encuentran lesiones en las que no se observa un nido malformativo y hay una conexión directa entre arteria y vena, las cuales se definen como fístulas arteriovenosas; estas pueden ser de tipo dural o pial, las de tipo dural reciben suplencia de arterias meníngeas y drenan directamente a través de senos duros. Este tipo de lesiones es poco común y representa de un 10 a un 15 % de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. En algunos casos son idiopáticas, pero también pueden ser adquiridas en caso de traumas cerebrales o de una craneotomía. La sintomatología causada por estas lesiones está relacionada de acuerdo con su angioarquitectura, principalmente el tipo de drenaje venoso.

Otra característica de las MAVC es el drenaje venoso, el cual puede ser superficial o profundo; el drenaje profundo se realiza por venas cerebrales internas y venas basales y ocurre en el 55 % de las veces; el drenaje venoso superficial es a través del sistema venoso cortical, pero también en algunas ocasiones se puede observar un drenaje venoso de tipo periventricular, el cual es menos común. Se debe tener en cuenta que dentro de estos tipos de drenaje se pueden encontrar diferentes tipos de variantes: múltiples venas de drenaje, ectasias y estenosis que condicionarán drenajes retrógrados [25].

Todas las características de angioarquitectura de una MAVC son importantes, ya que de acuerdo con las mismas se podrá tener una visión sobre su historia natural, establecer el riesgo de hemorragia y definir la mejor conducta terapéutica a seguir.

6. Factores de riesgo de hemorragia cerebral

La hemorragia intracraneal es una complicación grave en pacientes con MAVC; algunas características morfológicas se asocian a un mayor riesgo; las más estudiadas son: pequeño tamaño, drenaje venoso profundo y presencia de aneurismas.

En 2006, Stapf y su equipo analizaron 622 casos consecutivos de la base prospectiva de Columbia, limitando el periodo de observación al tiempo transcurrido entre el diagnóstico y

el inicio del tratamiento (endovascular, quirúrgico o radiocirugía). A través de análisis estadísticos estudiaron el efecto de variables como edad, género, tamaño de la MAVC, localización anatómica, drenaje venoso y riesgo de hemorragia intracraneal, encontrando que el riesgo de hemorragia aumenta con la edad avanzada y la localización profunda de la MAVC, y la variable drenaje venoso profundo aparece como predictor independiente de hemorragia [26].

En 2011 se presentó el resultado del análisis hecho por Jiang *et al.* [27] a 302 pacientes con MAVC en un periodo de tiempo comprendido entre 1999-2008, utilizando análisis univariante y multivariante para analizar las características de los pacientes con hemorragia y los pacientes sin hemorragia, concluyendo que el riesgo anual de hemorragia fue de un 1,9 %, y se asociaron a mayor riesgo de hemorragia los que tenían localización profunda, los infratentoriales, los de tamaño inferior a 3 cm, los que tenían una arteria nutricia simple o un drenaje venoso único, un drenaje venoso mixto profundo y superficial, la presencia de aneurismas y varias venas de drenaje.

Las consecuencias de la hemorragia cerebral secundaria a MAVC, según varios estudios, implican una tasa de mortalidad del 29 al 40,5 %, y se asocian a un grado de discapacidad severa en un 23 % [28]. Con las técnicas de imagen actual como angiografía y resonancia magnética cerebral, se puede tener información detallada de las características morfológicas de la MAVC, calcular el posible riesgo de hemorragia y, en función de este riesgo, tomar las decisiones terapéuticas oportunas.

Por otra parte, la MAVC se ha asociado como una de las principales causas de hemorragia intraventricular primaria, aproximadamente del 17 al 47 % de las MAVC rotas se asocian con hemorragia intraventricular combinada con hemorragia intraparenquimatosa [29].

7. Técnicas diagnósticas

Las MAVC se pueden detectar mediante imágenes de alta resolución como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM), siendo completado el estudio con angiografía cerebral (AC). En la TC contrastada, las malformaciones pueden verse como vacíos de flujo, y también detecta con precisión las hemorragias intraparenquimatosas secundarias a las MAVC. En los casos de la compresión del nido por el hematoma se hace difícil identificar las malformaciones por medio de TC [30], requiriendo técnicas más precisas como RM o AC.

La RM de alta calidad es eficiente para detectar las MAVC; estas aparecen como masas irregulares, en forma de globos en el tronco o los hemisferios cerebrales. Las MAVC de

localización cortical, subcortical, de sustancia blanca o sustancia gris en secuencias T1-T2 se ven como puntos pequeños, redondos de baja señal; en la secuencia FLAIR se ven como vacíos de flujo de las arterias que alimentan, aneurisma del nido o venas de drenaje. La RM es especialmente sensible en detectar sangrados a distancia relacionados con la MAVC; también es de utilidad para realizar el seguimiento. Si se ha presentado una hemorragia o un hematoma, se hace más difícil su diagnóstico, lo que requiere la realización de una arteriografía [31]. La ARM (angiografía por resonancia) se puede realizar mediante varias técnicas, pero las más utilizadas son TOF (tiempo de vuelo) y PC (contraste de fase). La técnica TOF se basa en el realce de los vasos aumentando la señal de los protones móviles de la sangre y, simultáneamente, suprimiendo la señal de los protones de los tejidos estacionarios. La alta señal de la sangre se basa en el fenómeno de realce de flujo que muestran los vasos en las secuencias de eco de gradiente. La señal de los tejidos que rodean los vasos (tejidos estacionarios) se atenúa o suprime por la aplicación de tiempos TR muy cortos que saturan su señal. Las imágenes se pueden adquirir en 2D y 3D. La técnica 2D es más rápida, pero tiene menor resolución espacial. La 3D muestra más detalle y está indicada en vasos finos y tortuosos, pero es más lenta que la 2D y en algunos casos puntuales posee menos sensibilidad. En esta técnica TOF, la señal puede realizarse con gadolinio endovenoso, principalmente en estudios 3D. La técnica PC se basa en los cambios de fase de los protones de la sangre con respecto a los de los tejidos estacionarios a lo largo de un gradiente. Se aplican gradientes bipolares en las 3 direcciones del espacio. Esta técnica mide el desfase entre los tejidos estacionarios y la sangre, obteniendo la imagen deseada [32].

La AC es la prueba diagnóstica de mayor valor en las MAVC; nos proporciona datos sobre su morfología y las características hemodinámicas, que son esenciales para la planificación del tratamiento. Dentro de las más importantes destacan las arterias que alimentan la malformación, el patrón de drenaje venoso, el drenaje arterial y la presencia de aneurismas [33].

8. Tratamiento

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas es un tema muy discutido en el campo de la neurocirugía, de la radiología intervencionista y de la oncología radioterápica. El abordaje multidisciplinar ha dado lugar a diferentes enfoques terapéuticos, demostrando que la integración entre estas disciplinas mejora los resultados, impactando de forma directa en la calidad de vida de los pacientes.

Es importante hacer una mención especial al estudio más trascendental publicado en los últimos años, en MAVC no rotas, el estudio ARUBA, un ensayo clínico aleatorizado,

controlado y multicéntrico. Sus resultados han supuesto una auténtica revolución en el planteamiento terapéutico de esta entidad. Este estudio se inició en 2007 e incluyó pacientes de Norteamérica y Sudamérica, Asia y Europa (incluyendo Australia, Austria, Brasil, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, España, Corea del Sur, Suiza, Reino Unido y Estados Unidos). Este estudio comparó el tratamiento médico de la MAVC frente a las otras modalidades terapéuticas (microcirugía, RCE, embolización) solas o en combinación, encontrando resultados similares en MAVC Spetzler-Martin grado I y II, pero significativamente peores en grado III y IV sometidas a intervención. Los resultados de este estudio se han convertido en tema de discusión, recibiendo críticas por su corto tiempo de seguimiento. Además, el estudio no está diseñado para calcular el efecto del tratamiento por modalidad individual. El riesgo preciso de acuerdo con las características del paciente y la MAVC también es imposible de cuantificar, dado el tamaño de la muestra [34].

En cualquier caso, los resultados obtenidos del estudio ARUBA subrayan el hecho de que los pacientes deben recibir tratamiento médico, y dejan un interrogante con respecto a la intervención (microcirugía, RCE, embolización).

8.1. Tratamiento quirúrgico

Las primeras cirugías de malformaciones arteriovenosas cerebrales fueron realizadas a inicios del siglo XX, con resultados que no fueron los esperados. Tras el descubrimiento de la angiografía en 1927 se avanzó en la práctica quirúrgica. En 1969 fue introducida la microcirugía por parte de Yasargil, lo que significó una disminución de la morbilidad y de la mortalidad, permitiendo generalizar esta modalidad de tratamiento [35].

En 1986 se desarrolló la clasificación quirúrgica de Spetzler-Martin para determinar el riesgo de la cirugía; la escala tiene en cuenta características de las MAVC como tamaño del nido, localización en áreas elocuentes, no elocuentes, y drenaje venoso profundo, obteniendo un puntaje máximo de 5 [33] [17] [36]. A medida que aumenta la puntuación de la escala el riesgo quirúrgico es mayor. De acuerdo con esta clasificación se puede concluir que las MAVC con mayor tamaño del nido, profundas y localizadas en áreas elocuentes, tienen mayor dificultad quirúrgica [37]. Por otra parte, la edad del paciente, la presentación hemorrágica, la difuminación nidal y el drenaje profundo de una arteria perforante son factores importantes a la hora de seleccionar pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales para la cirugía. Estos factores, fuera del sistema de clasificación de Spetzler-Martin, se han combinado en un sistema de clasificación simple y suplementario que predice con mayor precisión el resultado neurológico y refina la selección del paciente; esta modificación fue hecha por Michael Lawton en 2010 [38].

La técnica microquirúrgica para la resección de MAVC se puede resumir en el acrónimo ACADEV, el cual resume el paso a paso para lograr una resección exitosa:

A. Angioarquitectura: consiste en conocer previo a la cirugía la anatomía de la malformación, ya sea mediante angiografía o ARM, con el fin de tener una visión previa para así lograr un abordaje adecuado de la lesión y evitar complicaciones como el sangrado intraoperatorio.

C. Craneotomía: se debe determinar el lugar de la incisión de acuerdo con la localización de la malformación; para lesiones ubicadas en la línea media debe realizarse craneotomía extendiéndose al hemisferio contralateral, y para lesiones de fosa posterior se realizarán craneotomías suboccipitales. También debe tenerse en cuenta que las craneotomías a realizar deben ser amplias y por lo menos 2 cm más grandes que la lesión a reseccionar, con el fin de controlar sangrados periféricos.

A. Ataque periférico: se busca disecar todos los bordes superficiales de la malformación para lograr una delimitación completa y evitar introducirse en zona normal o manipular zonas elocuentes; esto se logra identificando el tejido gliótico que rodea a la malformación, el cual tiene la característica de ser poco vascularizado, con una coloración amarilla y de una consistencia mayor al tejido normal.

D. Disección circunferencial progresiva: posterior a la disección superficial, se procede a reseccionar de forma circunferencial hasta llegar al ápex de la malformación; en este paso se debe ir separando los vasos circundantes del nido malformativo, en algunas ocasiones se encuentran dilataciones aneurismáticas que impiden la visualización del nido, y lo que se debe realizar es la coagulación bipolar antes de continuar con la resección, con el fin de evitar sangrados intraoperatorios, los cuales conllevarían pérdidas hemáticas considerables y mayor tiempo quirúrgico. A medida que avanza la disección se irán encontrando vasos más pequeños, los cuales, además de coagular, se debe intentar clipar. Al finalizar la resección se debe verificar que no existe ningún tipo de sangrado; en algunas ocasiones no se observa sangrado superficial aparente, sino que el sangrado se acumula en los ventrículos.

E. Extensa coagulación de estructuras vasculares: en general, los vasos que nutren la malformación tienen su capacidad muscular y elástica anómala, por lo cual permanecen dilatados; por ello, al reseccionar estos vasos se debe realizar coagulación por un tiempo mayor al de un vaso normal, y además deben ser clipados ya sea de forma transitoria o definida, en caso de ser requerido.

V. Vena de drenaje: esta estructura es la última que debe ser reseccionada; se logra identificar realizando el clipaje de la misma y observando el cambio de coloración que presenta, el cual

es rojo brillante y pasa a ser rojo oscuro en el momento del clipaje, además del cambio que presenta en la velocidad del flujo. Después de lograr localizar dicha vena y lograr su resección, el nido malformativo puede ser extraído [39].

En cuanto a los resultados obtenidos al realizar microcirugía, se ha encontrado una mortalidad del 3,3 % y una morbilidad del 8,6 %; datos obtenidos en el metaanálisis realizado en el año 2000 por Castel y Kantor y donde se incluyeron 2452 pacientes [40]. En otras series se ha publicado una mortalidad de hasta un 12,5 % [36].

Las complicaciones tales como la hemorragia, la infección intracraneal, la hidrocefalia y el accidente cerebrovascular se presentan con una media del 7,4 %. También, debe tenerse en cuenta que una mayor puntuación en la escala de Spetzler-Martin se correlaciona con un porcentaje mayor de complicaciones en el posoperatorio temprano [41] [42].

Finalmente, la cirugía representa una opción terapéutica con alta tasa de morbimortalidad, pero también una opción eficaz, dado que en malformaciones grado I y II representa la posibilidad de cura inmediata y que además logra obtener hasta una tasa media del 96 % en obliteración completa de la malformación [42].

Es destacable que la morbilidad asociada a intervención quirúrgica es mayor en mujeres, MAVC de gran tamaño y drenaje venoso profundo [43].

También se ha documentado el riesgo de presentar convulsiones posterior a este tratamiento, siendo mayor en MAVC de gran tamaño y en pacientes con 2 o más intervenciones quirúrgicas [44].

En una publicación reciente, que evaluó la morbilidad de la microcirugía en malformaciones localizadas en áreas elocuentes, se evidenció un deterioro del estado clínico cuando la MAVC es mayor a 3 cm, cuando ha debutado con hemorragia al diagnóstico, aumento en el grado de la escala de Spetzler-Martin, y aquellas MAVC localizadas en áreas elocuentes, en especial en áreas sensorio-motora, visual y del lenguaje, recomendando una consideración especial antes de tomar la decisión quirúrgica de las MAVC localizadas en área elocuente [45].

Las MAVC grado IV y V de la escala de Spetzler-Martin se conocen como malformaciones de alto riesgo quirúrgico, y la selección de estos pacientes debe ser cuidadosa, ya que las complicaciones suelen ser importantes. Se ha documentado que el nido difuso, el suministro de arterias perforantes, el compromiso del tracto corticoespinal y la hemorragia posoperatoria son factores de riesgo para resultados quirúrgicos negativos [46].

8.2. Tratamiento endovascular

El primer caso de embolización de una MAVC se practicó en 1960 mediante la administración de esferas de silicona, intentando la oclusión del lecho vascular. Posteriormente se ha utilizado con regularidad, pero la tasa de obliteración no es la deseada, por lo cual la investigación en este campo ha llevado a buscar nuevos materiales y modernas técnicas de angiografía que intentan una oclusión permanente, utilizando materiales como NACB y Onyx [47] [48].

La técnica de embolización tiene varias etapas: la de acceso vascular, que consiste en obtener un acceso arterial periférico, principalmente a través de la arteria femoral, por medio del cual se introduce un catéter flexible y desde allí se estudian las arterias carótidas y las vertebrales evaluando la angioarquitectura, la presencia de aneurismas y la arterioesclerosis; por otra parte, se debe tener imágenes de la malformación antes del procedimiento para poder evaluar posibles complicaciones posteriores a la intervención. Antes de iniciar la administración del material embólico también se debe tener en cuenta la guía a utilizar, la cual puede ser recta o curva y que se utilizará dependiendo de las características de la lesión a tratar. El uso de heparina no fraccionada para este tipo de procedimientos es controvertido, se utiliza con el fin de evitar eventos trombóticos, pero a su vez aumenta el riesgo de sangrado espontáneo, por lo cual se debe tener a disposición sulfato de protamina para revertir el efecto anticoagulante.

Posteriormente, continúa la fase de microcatéter, donde se va a trazar la ruta para iniciar el proceso de embolización. El primer paso es iniciar la inyección de medio de contraste para conocer toda la anatomía vascular, y se escoge el microcatéter a utilizar, de los cuales hay muchas variedades; lo que define la elección será el tipo de material embólico a usar, las características de la lesión y la experiencia y entrenamiento del personal. Después de esto se inicia la fase de embolización, donde antes de inyectar el material embólico se hacen pruebas de provocación para evaluar que no se vaya a afectar una zona elocuente. Esto se hizo mediante el test de Wada, electroencefalografía, potenciales evocados somatosensoriales o potenciales evocados motores; actualmente se hace bajo sedación. Ya habiendo evaluado que no se afectara una zona elocuente se inicia la administración del material embólico, el cual se verificará mediante fluoroscopia [49] [50] [51] [52].

Durante la realización de este procedimiento se puede tener al paciente bajo anestesia general o sedación, cada una de ellas con ventajas y desventajas; con la anestesia general se logra mejor visualización de la lesión, con la desventaja de tener que someterlo a intubación orotraqueal; con la sedación se tiene contacto directo con el paciente, permitiendo evaluar la

aparición de posibles déficits neurológicos durante el procedimiento [53]. Actualmente en la mayoría de los centros se hace bajo anestesia general.

La embolización intenta la oclusión de la MAVC, busca principalmente disminuir el riesgo de hemorragia intracerebral, el alivio de los síntomas y preservar o mejorar la funcionalidad del paciente [48] [49]. Como técnica única para el abordaje de las MAVC, se tiene en consideración en casos de tipo paliativo y en algunos de tipo curativo. En las lesiones a las cuales se les puede brindar un manejo definitivo, juega un papel importante reduciendo el tamaño de los nidos y preparándolas para iniciar manejo con RCE o microcirugía.

Por otra parte, hay muchos trabajos sobre el porcentaje de complicaciones asociadas a la embolización de MAVC, que van desde el 2 al 12 % de morbilidad neurológica al generar nuevos déficits o empeoramiento de alteraciones previas, y la mortalidad que ocurre desde un 1 hasta un 4 %. La principal complicación es la hemorragia por cierre precoz de la vena de drenaje, antes de la oclusión completa del nido. Algunas complicaciones ocurren por la isquemia o la hemorragia desencadenadas por la embolización de vasos que provocan una oclusión o perforación de vasos durante la manipulación de catéteres [54] [55] [56] [57] [58].

La técnica de embolización es un procedimiento cada vez más aceptado, ya que permite ofrecer el manejo terapéutico de lesiones que inicialmente no son susceptibles de microcirugía o radiocirugía (RCE) dado su tamaño o diversas características y, además de tener baja morbimortalidad, logra obtener una tasa de obliteración de hasta el 67 % al combinarla con RCE. El manejo exclusivo de las MAVC con embolización solo está reservado en caso de malformaciones de gran tamaño donde se busca un manejo netamente paliativo o en lesiones pequeñas que se logra obliterar completamente con esta técnica.

La evolución de los tratamientos endovasculares en los últimos 10 años ha sido importante, nuevos agentes embólicos no adhesivos permiten un mejor control del procedimiento y mayor porcentaje de erradicación del nido de la MAVC, con tasas de complicación aceptables y resultados de rápida curación anatómica en pacientes cuidadosamente seleccionados [59].

8.3. Radiocirugía estereotáxica

Se puede decir que la radiocirugía estereotáxica (RCE) empieza con el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Konrad Roentgen en 1895, presentado en la publicación «Uber eine neue art von strahlen» («Acerca de un nuevo tipo de radiación»). Posteriormente, en enero de 1896 los rayos X se empezaron a usar para tratar el cáncer de piel con resultados alentadores, que motivaron a los investigadores a seguir adelante con su idea. Con el descubrimiento de la radiactividad por Henri Becquerel en 1896, y del radio por el

matrimonio Curie poco después, se proporcionó información de cálculos de dosis para utilizar la radiación con fines terapéuticos dirigidos a patologías específicas [60].

Las aplicaciones neuroquirúrgicas no tardaron en aparecer. Los rayos X se utilizaron para tratar a los pacientes con adenomas hipofisarios en 1906; sobre la misma época se utilizó la braquiterapia con fines similares. Harvey Cushing, el padre de la neurocirugía estadounidense, tenía una amplia experiencia en tratamientos con rayos X y de braquiterapia, pero era escéptico con la utilidad de estos.

En 1951, Lars Leksell acuñó el término innovador de radiocirugía estereotáxica (RCE) [61]; su objetivo fue el desarrollo de un método para la destrucción no invasiva intracraneal de las lesiones que pueden ser inaccesibles o no aptas para la cirugía abierta. Los primeros procedimientos se realizaron utilizando un tubo de rayos X de ortovoltaje, montado en un modelo básico de lo que hoy se conoce como el marco estereotáxico Leksell, para el tratamiento de pacientes con neuralgia del trigémino. Después de experimentar con haces de partículas y los aceleradores lineales, Leksell y sus colegas, en última instancia, diseñaron el *Gamma Knife* (GK), que contiene 179 fuentes de cobalto en una matriz hemisférica. La primera unidad inició el funcionamiento en 1968. El potencial del GK para tratar las lesiones fue reconocido por Leksell y sus colegas desde el principio. Los neurinomas del acústico fueron los primeros tumores tratados con éxito, ya que podían ser vistos por angiografía o politomografía [62] [63].

Al mismo tiempo, el trabajo continuó en diferentes lugares tratando de utilizar la irradiación con partículas pesadas. Ernest Lawrence, una de las grandes figuras de la física del siglo XX y profesor de la Universidad de Berkeley, California, inventó el ciclotrón en 1929, que le valió la concesión del Premio Nobel en 1939. En la década de 1950, su hermano Juan comenzó la investigación de décadas de duración con el uso de partículas pesadas (haces de protones, luego haces de iones de helio) para el tratamiento de pacientes con tumores de hipófisis y otros trastornos intracraneales. Raymond Kjellberg, neurocirujano en el Hospital General de la Universidad de Harvard, Massachusetts, dirigió el tratamiento con haz de protones [59], agrupando una gran serie de pacientes con malformaciones arteriovenosas y tumores hipofisarios. En California se llevaron a cabo esfuerzos similares con iones de helio. Los haces de partículas tienen la ventaja de depositar su energía en un punto distinto conocido como el pico de Bragg, con dosis mínimas de salida. El coste de la construcción y el mantenimiento de un ciclotrón ha limitado el uso de RCE-partícula pesada a unos pocos centros [64].

Con el advenimiento de la tomografía computarizada (TC) a comienzos de la década de 1970, y la resonancia magnética (RM) unos años más tarde, se abrió la posibilidad de tratamientos dirigidos con mayor precisión hacia los tumores y otros objetivos en el interior del cráneo. La década de 1980 vio la evolución de la RCE, inicialmente disponible en el GK, a tratamientos en aceleradores de partículas pesadas, con el desarrollo posterior de una nueva tecnología emergente que prometía una mayor utilidad.

Como los horizontes de la RCE se ampliaron, otros investigadores fueron capaces de adaptar aceleradores lineales (LINAC) para RCE. Estos dispositivos eran más accesibles y menos costosos que GK o aceleradores de partículas pesadas [65]. De forma independiente, en Buenos Aires, Argentina, y en Vicenza, Italia, respectivamente, Betti y Colombo informaron de la exitosa adaptación de aceleradores lineales para RCE [66] [67]. Lunsford y sus colegas completaron la instalación del primer GK americano en la Universidad de Pittsburgh [68]; este grupo fue fundamental, con publicaciones tanto de la técnica como de las indicaciones clínicas para RCE sobre una base científica sólida. Casi al mismo tiempo, Winston y Lutz describieron el uso de un marco estereotáxico comercialmente disponible para radiocirugía con LINAC [69]. Siguiendo sus pasos, Loeffler y Alexander demostraron como un acelerador lineal dedicado a RCE podría ser una alternativa práctica a un GK [70]. A finales de 1980, Friedman y Bova eligieron no instalar la segunda unidad americana GK, prefiriendo desarrollar un nuevo sistema RCE para acelerador lineal [71]. Otras ventajas de estos sistemas LINAC, además de ser más fáciles de instalar en los diferentes lugares y de menor costo, incluyen la disponibilidad de colimadores con una mayor variedad de diámetros que el GK. La introducción de colimadores con micromultiláminas simplificó el proceso del tratamiento, permitiendo irradiar menos tejido sano, y mejor distribución de la dosis en el PTV. A su vez, estos nuevos sistemas permiten el uso de isocentros individuales al tratar a pacientes cuyos objetivos eran poder tratar MAVC mayores de 18 cm³ de diámetro, que era el mayor tamaño del colimador GK. Sin embargo, de forma simultánea se instalaron varios GK alrededor del mundo. Posteriormente, aparecieron nuevas publicaciones ampliando las indicaciones y surgió un debate sobre los méritos de la RCE GK frente a LINAC. LINAC permite un acceso flexible y fácil al control del haz individualizado, sin limitaciones de tamaño de campo intrínseco. Por lo tanto, es más factible lograr distribuciones de dosis homogéneas para objetivos no esféricos con una o más dimensiones superiores a 25 cm³, en comparación con las obtenidas con la unidad gamma [72]. Numerosas publicaciones demuestran la eficacia de la RCE con escasas o nulas complicaciones a corto plazo y menores costos, lo que llevó a la proliferación de unidades GK y LINAC por todo el mundo.

La RCE como alternativa de tratamiento de la MAVC en lesiones menores de 3 cm, profundas, inoperables, es segura y efectiva, con un tiempo de latencia de 1 a 3 años para

completar la obliteración. La tasa reportada de obliteración con RCE oscila entre el 75 y el 90 % y depende de múltiples factores; el más destacado es el volumen de la MAVC. El volumen ideal para la obliteración es hasta $2,1 \text{ cm}^3$, mientras que las que tienen volúmenes superiores a $5,3 \text{ cm}^3$ suelen fracasar. En cuanto al sangrado posterior a la RCE, el grupo de Florida ha descrito una tasa de sangrado posterior al procedimiento del 1 al 4 %; este se presenta mayoritariamente en los 6 primeros meses posteriores al tratamiento [73].

8.3.1. Fraccionamiento

Los sistemas basados en LINAC también abrieron la posibilidad de RCE sin un marco invasivo. En 1992 se introdujo el marco reubicable Gill-Thomas-Cosman (GTC). Este dispositivo basado en un bloque de fijación dental, moldeado a medida para cada paciente, demostró tener una exactitud estereotáxica de algo más de 2 cm^3 [74]. Aunque no es lo suficientemente exacto y preciso para una sola sesión de RCE, el marco GTC abrió la era de la irradiación estereotáxica fraccionada (FSRT) [75]. Esto, a su vez, comenzó un debate sobre cómo llamar a este nuevo método: radioterapia fraccionada o más bien estereotáxica. Esta cuestión semántica refleja dos puntos de vista diferentes subyacentes a la RCE. El neurocirujano lo ve como un tipo de cirugía mínimamente invasiva, mientras que el oncólogo radioterápico ve la RCE como una técnica de irradiación de pequeño volumen.

Esta controversia llevó a la introducción de nuevos esquemas de fraccionamiento. Por ejemplo, los pacientes con schwannomas vestibulares fueron tratados con 2500 cGy en cinco fracciones. Mientras FSRT fue aceptada como una técnica de tratamiento de referencia utilizando un esquema de fraccionamiento convencional, algunos neurocirujanos y oncólogos radioterápicos insistieron en que no había nada especial en una única fracción. Las nuevas tecnologías hicieron que todas estas opciones fuesen posibles, pero el argumento se perfeccionó con la introducción de un nuevo dispositivo robótico.

John Adler, un neurocirujano que se formó en el Hospital Brigham and Women de Boston, pasó un año con Lars Leksell en 1985. Allí, Adler vio el potencial de la RCE para extenderse a otras áreas del cuerpo. Esto requiere un método de entrega de radiación enfocado sin un marco estereotáxico. Mediante la asociación de ingenieros de la Universidad de Stanford y el respaldo financiero privado, se desarrolló CyberKnife, que entró en vigor en 1994. El CyberKnife ofrece RCE a través de un acelerador lineal de banda X con una potencia de 6 MV. Sin embargo, es lo suficientemente pequeño para ser montado en un robot industrial, lo que permite un número teóricamente infinito de haces para ser dirigidos a la diana. Los tratamientos se forman utilizando un método de planificación inversa; para permitir tiempos de cálculo práctico, el número de orígenes de haz («nodos») y ángulos de robots son

ilimitados. Los estudios publicados en revistas científicas solventes han demostrado la utilidad del CyberKnife [76].

La evolución de la radiocirugía ha puesto de mutuo acuerdo a neurocirujanos y oncólogos radioterápicos, teniendo como base el inmenso aporte de los grandes neurocirujanos del pasado al desarrollo de este tratamiento y el paso lógico a los oncólogos radioterápicos, quienes tienen ahora el reto y la responsabilidad de continuar en la aplicación, investigación y nuevos desarrollos.

8.3.2. Radiobiología

La radiocirugía intracraneal tiene como fundamento la administración de una sola fracción o dosis de radiación, dirigida a un blanco previamente definido. El término «estereotáxica» hace referencia a la localización de forma milimétrica de cualquier lesión dentro del cráneo, debido a su forma esférica y a la escasa movilidad de las estructuras contenidas.

Una vez localizada la MAVC mediante técnicas de imagen como la angiografía o la ARM, se inmoviliza la cabeza del paciente en el interior de un marco estereotáxico quedando completamente inmóvil y permitiendo localizar la lesión en las tres dimensiones. Posteriormente se administra la dosis de radiación de una forma precisa sobre la zona a tratar, reduciendo al mínimo el tejido cerebral sano circundante a la lesión.

El mecanismo de acción de la radioterapia es producir una rotura cromosómica debido al efecto ionizante de una partícula cargada, con la consecuente muerte o alteración celular.

El efecto de la radioterapia fraccionada está directamente influenciado por los 5 principios radiobiológicos que se denominan las 5 R, descritos por Withers en 1975: reoxigenación de células tumorales hipóxicas, reparación de daño por radiación subletal, redistribución de las células en fases del ciclo celular, repoblación de células y radiosensibilidad de los tejidos. Para entender este efecto es necesario hablar del modelo lineal cuadrático LQ. Este modelo proporciona una relación simple entre la supervivencia celular y la dosis administrada: $S = e^{-\alpha D - \beta D^2}$; donde alfa (α) y beta (β) son parámetros que describen la radiosensibilidad de la célula, y D es la dosis a la que está expuesta [77]. Este se utiliza para calcular las dosis de radioterapia y su efecto en diferentes tejidos del cuerpo. Este modelo LQ comprende 2 componentes, alfa (α) y beta (β), los cuales representan los daños reparables y los daños no reparables respectivamente. Este modelo explica que el resultado biológico de la irradiación es directamente proporcional a la dosis total y tamaño de la fracción, y a su vez que la proporción de α/β [78] indica la sensibilidad de los tejidos a los diferentes fraccionamientos utilizados [79].

En la radiobiología de la MAVC se debe tener claro que α/β actúan como un blanco de respuestas tardías, con una radiosensibilidad similar o cercana al tejido cerebral sano, explicado por el modelo lineal cuadrático como un índice α/β bajo. Esto explica la necesidad de dosis altas de radiación y no fraccionadas para generar daño a una lesión vascular.

Los cambios producidos por la radiación ocurren a través de un mecanismo apoptótico a nivel de los cambios del endotelio vascular, evidenciando engrosamiento de la pared vascular que genera estenosis con obliteración de la luz. El proceso se explica por proliferación celular, expansión de la matriz extracelular en la capa íntima, pérdida de la celularidad y transformación hialina hasta llegar a la obliteración total [80].

La exactitud en el tratamiento está directamente relacionada con el tamaño de la lesión; se describe que debe limitarse a volúmenes pequeños, idealmente menores a 2,5 cm³ de diámetro. En el caso de MAVC de gran tamaño puede ser útil realizar más de un procedimiento de RCE, mejorando los resultados [81].

8.3.3. Radiotolerancia

En radiocirugía es necesario que se cumplan las restricciones de dosis establecidas, y también debe considerarse los factores que pueden modificar la toxicidad temprana y tardía, como son el volumen de la lesión a tratar, la dosis total administrada, la dosis por fracción, y en caso de ser varias fracciones el tiempo entre estas y el tiempo total de tratamiento. Los efectos adversos agudos más comunes en radiocirugía incluyen náuseas, vómitos, cefaleas. Los vértigos y las convulsiones son menos frecuentes. Estos síntomas suelen ser transitorios y responden al tratamiento con medicación.

El volumen de tratamiento y la dosis administrada son los principales condicionantes de la radionecrosis, que es el efecto adverso tardío temido del procedimiento. Para determinar de forma precisa la seguridad de los tratamientos con radiación en encéfalo en lesiones malignas, el RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) realizó un estudio de escalada de dosis que buscaba definir la dosis máxima para dianas de diferentes tamaños o volúmenes a nivel cerebral; todos los sujetos habían sido previamente sometidos a irradiación holocraneal. La dosis máxima tolerada para dianas de 31-40 cm³ de diámetro fue de 15 Gy, y para objetivos de 21-30 cm³ de diámetro fue de 18 Gy. Para objetivos menores de 20 cm³, la dosis máxima tolerada fue de hasta 24 Gy. Estos datos son aplicables tanto a lesiones tumorales malignas como a lesiones benignas como la MAVC. De esta forma se ha demostrado que el volumen de cerebro que recibe ≥ 12 Gy se correlaciona con mayor incidencia de necrosis por radiación y con cambios radiológicos asintomáticos [82].

Las restricciones de dosis para órganos sanos en tratamientos intracraneales con radioterapia se han tomado de las recomendaciones realizadas en las publicaciones de Timmerman, la AAPM (Sociedad Americana de Física Médica) y el ensayo clínico del RTOG 0320 [83]. Para el cerebro se conoce una restricción indirecta de precisión y los niveles de aceptación de índice de conformidad (CI). Quantec recomienda que, en radiocirugía de dosis única, el volumen sano del cerebro que reciba 12 Gy sea inferior a 5-10 cm³ ($V_{12\text{ Gy}} < 5-10\text{ cm}^3$), con el fin de disminuir el riesgo de radionecrosis sintomática. Para la vía óptica, la recomendación en radiocirugía de dosis única es limitar la dosis máxima a 8 Gy, con el fin de evitar alteraciones visuales; esto varía según los autores: RTOG define dosis máxima de 8 Gy, Timmerman y AAPM definen 10 Gy como dosis máxima y 8 Gy como dosis umbral administrada a 0,2 cm³ del volumen. Quantec es más generoso y permite como dosis máxima 12 Gy. Para la cóclea, la recomendación de RCE dosis única es dosis máxima de 9 a 12 Gy, mientras que Quantec permite 14 Gy de dosis máxima. En radiocirugía de tres fracciones se aceptan dosis puntuales de 17 y 20 Gy (en fraccionamientos de 5,7 a 6,67 Gy/fracción), y en RCE de 5 fracciones dosis máxima de 25 y 27,5 Gy (en fraccionamientos de 5 a 5,5 Gy/fracción). En tallo cerebral en RCE dosis única, la dosis máxima se limita a 15 Gy, con una dosis umbral de 10 Gy administrados a un volumen entre 0,5 y 1 cm³. Quantec limita la dosis máxima a 12,5 Gy. En la corteza motora, el RTOG 0320 recomienda limitar la dosis máxima a menos de 15 Gy en RCE de dosis única, mientras que Quantec la limita a 12 Gy en cerebro sano en menos de 0,5 a 1 cm³ con el fin de evitar radionecrosis, siendo más estricta en áreas elocuentes, pero no hacen una recomendación puntual para estas áreas cerebrales [84] [85] [86]. En los pares craneales las recomendaciones se han basado en publicaciones con *Gamma Knife*, recomendando dosis máxima de 30 Gy en RCE de dosis única.

El índice de conformidad hace referencia al cociente entre el volumen tratado y el volumen del PTV, cuanto más cercano a uno sea este valor menos tejido sano se está irradiando. El índice de homogeneidad corresponde a la relación entre la dosis máxima absoluta y la dosis de prescripción. Es una medida de gradientes de dosis dentro del blanco, en este caso la MAVC y el valor óptimo de este es entre 1 y 2.

9. Escala de Spetzler-Martin y sistema de calificación de Pollock-Flickinger

El sistema de graduación del riesgo quirúrgico de las MAVC propuesto por Spetzler y Martin, publicado en 1986, es una herramienta simple que predice el riesgo de morbilidad y mortalidad en el tratamiento quirúrgico. Las MAVC son evaluadas según su tamaño, sistema venoso de drenaje y localización neurológica en áreas críticas (áreas elocuentes). Al ser aplicada la escala de forma retrospectiva demostró una correlación directa con la incidencia de complicaciones neurológicas posquirúrgicas.

El tamaño de la MAVC se determina midiendo el nido en angiografías. Según el tamaño se clasifican en pequeña (<3 cm), mediana (3 a 6 cm) y grande (>6 cm). El tamaño de la malformación es responsable de gran parte de la dificultad técnica para extirparla. Cuanto mayor es la MAVC, mayor es la cantidad de tejido neural adyacente normal que se expone a lesión durante la resección microquirúrgica del nido. En MAVC de tamaño grande es usual prolongar el tiempo quirúrgico, aumentando así el riesgo de complicaciones relacionadas con la anestesia. El tamaño está directamente relacionado con la dificultad quirúrgica propiamente dicha. En general, el tamaño de la MAVC determina o está estrechamente relacionado con el número de arterias nutricias, la cantidad de flujo y el grado de robo [88].

El drenaje venoso en la MAVC se determina a partir de la AC. Se considera superficial si todo el drenaje de la MAVC es a través del sistema venoso cortical. Se considera profundo si alguno o todo el drenaje es a través de venas profundas (como venas cerebrales internas y venas basales). En la fosa posterior solo se consideran venas superficiales las venas hemisféricas cerebelosas que drenan directamente en el seno recto o seno transversal. Claramente, el patrón de drenaje venoso está estrechamente relacionado con la accesibilidad quirúrgica de la MAVC. El drenaje venoso profundo, por pequeño que sea, complica aún más la exéresis de la MAVC [88].

Hemos definido previamente lo que son las áreas elocuentes y no elocuentes.

Tabla 1. Clasificación Spetzler-Martin

	Tamaño	Elocuencia	Drenaje
Grado I	<3 cm (1)	No (0)	Superficial (0)
Grado II	<3 cm (1)	Sí (1)	Superficial (0)
Grado III	3-6 cm (2)	No (0)	Profundo (1)
Grado IV	>6 cm (3)	Sí (1)	Superficial (0)
Grado V	>6 cm (3)	Sí (1)	Profundo (1)

Áreas elocuentes: corteza sensitivo-motora, visual primaria, tálamo, hipotálamo, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos, área de lenguaje, cápsula interna, núcleos cerebelosos profundos.

Tabla 2. Clasificación de 3 niveles de MAVC

Clase	Grado Spetzler-Martin	Tratamiento
A	I, II	Resección quirúrgica
B	III	Tratamiento multimodal
C	IV, V	No tratamiento

Fuente: [135]

La RCE se utiliza con frecuencia en pacientes con MAVC de localización crítica para quienes la resección quirúrgica se considera de alto riesgo. Aunque el sistema de calificación de Spetzler-Martin se utiliza con frecuencia para describir las tasas de obliteración después de la radiocirugía, los factores críticos para evaluar la tasa de oclusión exitosa de la MAVC no son inherentes a este sistema de clasificación, limitando así su capacidad para predecir con mayor precisión los resultados del paciente después de la radiocirugía. Por ejemplo, un diámetro en la MAVC de 1 cm tiene un volumen aproximado de 0,6 ml y la tasa de obliteración esperada después de la radiocirugía usando las directrices dosimétricas convencionales sería del 90 %. Por el contrario, un diámetro de la MAVC de 3 cm tiene un volumen aproximado de 14 ml, y la tasa de obliteración prevista sería del 50 %. Sin embargo, ambos se consideran pequeños (3 cm) en el sistema de Spetzler-Martin [89]. Los estudios retrospectivos de casos y controles han demostrado que la morbilidad neurológica es mayor después de la resección de la MAVC comparada con la radiocirugía, mientras que la hemorragia recurrente es más frecuente después de la radiocirugía de la MAVC [90]. Esta metodología es altamente susceptible al sesgo de selección del paciente; por lo tanto, las conclusiones, aunque lógicas, no proporcionan pruebas sólidas de que una técnica sea superior a la otra. En consecuencia, es necesario un instrumento válido capaz de predecir con precisión los resultados después de la radiocirugía de la MAVC y comparar los resultados de la resección quirúrgica y la radiocirugía [91].

Pollock y Flickinger establecieron un sistema de calificación basado en la radiocirugía que se desarrolló para predecir la posibilidad de una obliteración completa de la MAVC sin nuevos déficits, después de un único procedimiento de radiocirugía, sobre la base del análisis multivariado de pacientes sometidos a radiocirugía de la MAVC en la UPMC (University of Pittsburgh Medical Center) entre 1987 y 1992; el pronóstico se calculó utilizando una clasificación de tres niveles de localización: frontal/temporal, el de menor riesgo; parietal/occipital/cuerpo caloso, de riesgo intermedio, y ganglios basales/tálamo/tronco cerebral, de alto riesgo. El cálculo de la puntuación de MAVC para cada paciente se basa en la siguiente fórmula: $\text{puntaje MAVC} = (0,1) (\text{volumen, ml}) + (0,02) (\text{edad, años}) + (0,3) (\text{localización: frontal/temporal} = 0, \text{parietal/occipital/cuerpo caloso/cerebelo} = 1, \text{ganglio basal/tálamo/tallo cerebral} = 2)$. También se puede simplificar la fórmula según la localización en superficial (hemisferios/cuerpo caloso/cerebelar) = 0, y profunda (ganglio basal/tálamo/tallo cerebral) = 1, sin afectar la predicción de los resultados y la fiabilidad de la prueba [89].

Tabla 3. Escala de Pollock-Flickinger

MAVC puntuación	Tasa de oclusión en %	Intervalo de confianza al 95 %
≤1,00	89	79-94
1,01-1,50	70	59-79
1,51-2	64	51-75
>2	46	33-60

Esta escala ha demostrado ser un mejor predictor del resultado de la MAVC después de la RCE en comparación con la escala de Spetzler-Martin; la validación de esta escala se ha realizado en varias series en adultos y niños tratados con LINAC y con GK, donde se encontró que era un determinante significativo del resultado [89].

HIPÓTESIS

Como hemos visto en la introducción, el manejo terapéutico de las MAVC localizadas en áreas elocuentes supone un auténtico reto, tanto desde el punto de vista quirúrgico como mediante la radiología intervencionista, dado el alto riesgo de morbimortalidad que dichas técnicas conllevan, así como la incertidumbre evolutiva de la malformación.

La radiocirugía estereotáxica (RCE) es una modalidad utilizada en el tratamiento de las MAVC con buenos resultados; tiene altas tasas de obliteración y baja morbilidad asociada, si bien no están suficientemente documentados en la literatura científica los resultados en los que la MAVC esté localizada en un área elocuente cerebral.

Nuestra hipótesis de trabajo es que la RCE es útil, eficaz y con efectos secundarios aceptables en el tratamiento de las MAVC localizadas en áreas elocuentes.

El análisis de los resultados obtenidos en el tratamiento con RCE en una serie de pacientes con MAVC en una única institución y bajo un protocolo unificado puede confirmar nuestra hipótesis.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Describir los resultados sobre la eficacia y los riesgos del tratamiento con RCE mediante LINAC en una serie de pacientes con MAVC localizadas, muchos de ellos en áreas elocuentes, tratados todos ellos mediante un mismo protocolo en la misma institución (Onkologikoa), y seguidos al menos durante 3 años.

Objetivos secundarios

1. Estudiar los factores predictivos y pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento con RCE de la MAVC en áreas elocuentes.
2. Descripción de los patrones de respuesta observados en el tratamiento con RCE de la MAVC elocuente.
3. Conocer la evolución de los pacientes tratados que han presentado obliteración completa de la MAVC.
4. Análisis de la radiotoxicidad aguda y tardía del tratamiento con RCE, su manejo y resultados a corto y largo plazo.
5. Describir los resultados del tratamiento utilizando la escala de Pollock-Flickinger y el índice de Spetzler-Martin.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. Pacientes: información demográfica

El estudio se ha realizado en una serie consecutiva de pacientes con MAVC tratadas con RCE con LINAC en el servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Onkologikoa en San Sebastián-Donostia durante 23 años, en el periodo transcurrido desde el 1 de enero de 1993 al 31 de diciembre de 2015. Cabe mencionar que este centro es pionero en este procedimiento con acelerador lineal, y es un centro de referencia para todo el País Vasco. Los pacientes fueron diagnosticados por clínicos (neurólogos, neurocirujanos, etc.) y radiólogos de otros centros y remitidos para que se instaurara el tratamiento.

La revisión de los casos, y la recolección de datos, se llevó a cabo entre enero de 2013 y mayo de 2015.

2. Características técnicas

Las especificaciones técnicas que tienen que ver con los dispositivos utilizados en el tratamiento de RCE son:

- Unidad de megavoltaje
- Manufacturación: Varian Medical Systems
- Tipo: CLINAC
- Modelo: 21 EX
- Fotones-energía (megavoltaje, MV): 6 MV, 18 MV
- Varian Oncology Systems
- 911 Hansen Way, Palo Alto, California 94304, USA

2.1. Colimadores estáticos cilíndricos

Inicialmente con sistema de conos desde 1994 hasta 2001.

Dispositivo de colimador micromultiláminas desde 2001 hasta la actualidad.

- Manufacturación: BrainLAB
- Tipo: M3 Micro-Multileaf-Collimator type III with MLC
- Modelo: 41600-03

- Número de pares de láminas: 26
- Anchura de lámina en isocentro: 3,0, 4,5, 5,5 cm³
- Tamaño de campo (máximo): 10 x 12 cm²
- Velocidad lámina (máxima): 1,5 cm/segundo
- BrainLAB AG
- 85622 Edicendi, Germany

2.2. Sistema de planificación para colimadores estáticos

Sistema de planificación de Fischer desde 1994 hasta 2001.

Sistema de planificación 3D BrainLAB desde 2001 hasta la actualidad.

iPlan RT Image 3.0.1:

- Build 111921 (Release)
- Based on BrainWork 2.2 (Build 67462)
- Copyright 2006 BrainLAB AG

iPlan RT Dose 3.0.2:

- Build 133244 (Release)
- Based on BrainWork 2.2 (Build 64762)
- Copyright 2007 BrainLAB AG

3. Descripción del procedimiento de radiocirugía estereotáxica

Las radiocirugías se realizaron en una sesión única usando acelerador lineal de partículas con ayuda de un arco estereotáxico de Leksell y simulación virtual basada en angioresonancia magnética, arteriografía y angiotomografía. El protocolo consistió en usar dosis de 15 Gy en la isodosis del 80 % ajustada al margen del nido.

4. Seguimiento posterior al tratamiento

El seguimiento de estos pacientes fue semestral hasta un año después de la radiocirugía, y anual posteriormente. Se realizó una RM cerebral con contraste, la mayoría sin contraste con

técnica 3D TOF y 3D PC, previamente a cada visita clínica. En caso de aparición de nuevos síntomas o empeoramiento de déficits preexistentes se realizó además una tomografía computarizada (TC) urgente seguida de una RM. Aproximadamente tres años después del tratamiento se realizó una arteriografía de control con el fin de valorar el cierre de la MAVC, a no ser que el nido se viera claramente patente en otras pruebas de imagen. Si cuatro años después del procedimiento la MAVC seguía abierta, se planteaba una segunda radiocirugía.

5. Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, comparativo y correlacional de datos para conocer la tendencia de cada variable del estudio, así como valores extraños. Todos los análisis se llevaron a cabo con un nivel de significancia del 5 % (*software* utilizado Stata 21).

5.1. Descripción de variables

Para las variables cuantitativas se calcularon las medidas resumen: media, mediana, cuartil 25 y 75; las medidas de dispersión calculadas fueron la varianza y el rango intercuartílico; para las variables cuantitativas, la hipótesis de normalidad se contrastó con la prueba de Shapiro Wilk. Para las variables cualitativas se calcularon tablas de frecuencia para obtener proporciones por grupos.

5.2. Análisis bivariado

Para identificar diferencias estadísticamente significativas de cada variable continua respecto a los grupos independientes de comparación (MAVC rotas, obliteración), se usaron pruebas no paramétricas debido a la falta de normalidad en la distribución de cada variable; se usó el test de Mann Whitney para comparación de dos grupos independientes y el test de Kruskal-Wallis si se comparaban más de dos grupos.

Para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las proporciones de las variables categóricas y respecto a cada grupo de comparación (MAVC rotas, obliteración), se aplicó la prueba Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados en una o más casillas eran inferiores a cinco.

Para estimar la fuerza de asociación de los factores pronósticos, se calcularon OR (razón de probabilidad) y sus intervalos de confianza, considerando como variable dependiente dicotómica la respuesta al tratamiento, obliteración completa y obliteración parcial/sin cambios.

5.3. Análisis multivariado

Aquellos factores pronósticos con una asociación estadísticamente significativa con la respuesta al tratamiento fueron incluidos en un modelo de regresión logística binaria. El proceso de modelación fue el siguiente: se partió de un modelo máximo con las variables que mostraron asociación con la variable respuesta, y después se excluyeron de manera sucesiva las variables que en el modelo múltiple presentaban la mayor de significancia o valor p; este proceso se denomina «selección de variables hacia atrás o *backward*»; el modelo final fue aquel que mantiene las variables con asociación estadísticamente significativa.

Para contrastar la hipótesis de bondad de ajuste del modelo a los datos se utilizó la prueba de Hosmes-Lemeshow; esta prueba se basa en comprobar la bondad de ajuste de los datos a la distribución χ^2 .

Para evaluar la capacidad discriminativa del modelo se calculó su sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva ROC (AUC ROC); esta última permite determinar qué tanto el modelo de regresión logística diferencia las MAVC con obliteración parcial vs. las de obliteración completa. La capacidad discriminante se clasifica de la siguiente manera:

AUC ROC = 0,5 no capacidad discriminante

0,5 < AUC ROC < 0,7 capacidad discriminante débil

0,7 ≤ AUC ROC < 0,8 capacidad discriminante aceptable

0,8 ≤ AUC ROC < 0,9 capacidad discriminante excelente

AUC ROC ≥ 0,9 capacidad discriminante excepcional

RESULTADOS

1. Pacientes

1.1. Descripción general de la muestra

La muestra recogida es de 320 pacientes sometidos a RCE por MAVC; 194 hombres (61 %) y 126 mujeres (39 %). La edad media de los pacientes en el momento del procedimiento fue de 40 años, con un rango de 6 a 76 años y una desviación estándar de 15 años. El 5 % de los pacientes tenían 16 años o menos. La edad media fue similar en ambos sexos, siendo en los varones de $41 \pm 15,6$ años y en las mujeres de $40 \pm 14,5$.

1.2. Signos y síntomas de presentación

La situación clínica fue en general buena. La puntuación mediante la escala de Karnofsky puede verse en la Tabla 4. La mayoría de los pacientes tenían una puntuación de 90 o más en esta escala. 142 pacientes (44,38 %) tenían una situación clínica-funcional normal, sin quejas ni evidencia de la enfermedad (100 en la escala de Karnofsky).

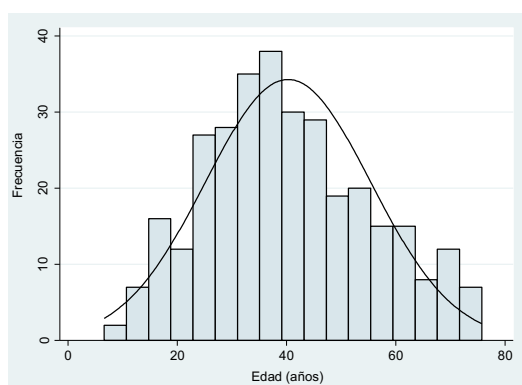


Figura 1. Distribución de la edad

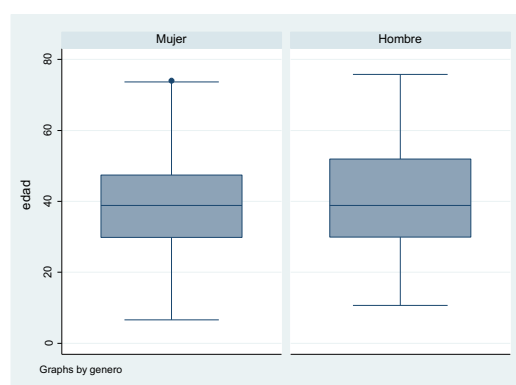


Figura 2. Distribución de edad según sexo

El 28,13 % presentaron algún signo o síntoma leve (90 en la escala de Karnofsky); el mínimo valor presentado de la escala de Karnofsky fue 40 y solo un paciente tuvo este puntaje. Debutaron con hemorragia casi la mitad de los pacientes incluidos (157, 49 %), mientras que en los 163 restantes no hubo evidencia de sangrado.

De los 320 pacientes, 111 habían presentado cefalea (34,7 %), convulsiones: 57 pacientes (17,8 %), alteración visual: 25 pacientes (7,8 %), déficit neurológico sensitivo-motor o lenguaje: 27 pacientes, de los cuales 14 con parálisis (4,4 %) y 13 pacientes con pérdida del conocimiento (4,1 %) (Tabla 5).

Tabla 4. Escala de Karnofsky

Escala de Karnofsky	Frecuencia	Porcentaje
40	1	0,31
50	15	4,69
60	7	2,19
70	25	7,81
80	40	12,5
90	90	28,13
100	142	44,38
Total	320	100

Tabla 5. Síntomas de presentación

Síntomas	N	Frecuencia	Porcentaje
Convulsiones	320	57	17,8
Cefalea	320	111	34,7
Alteración visual	320	25	7,8
Déficit neurológico motor	320	14	4,4
Pérdida del conocimiento	320	13	4,1

1.3. Factores de riesgo cardiovascular

El 13,44 % (43) de los pacientes eran fumadores, el 7,19 % (23) hipertensos, el 5 % (16) consumían alcohol en dosis posiblemente tóxicas, 1,2 % (4) eran diabéticos y el 21 % (66) tenían otros factores de riesgo (valvulopatías, arritmias cardiacas, obesidad, ACV, sedentarismo) (Tabla 6).

Tabla 6. Factores de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo	Otro	Fumador	HTA	Alcohol	DM	N
Otro	-					66
Fumador	9	-				43
HTA	10	4	-			23
Alcohol	5	13	2	-		16
DM	2	1	2	1	-	4
Otro	-					
Fumador	21 %	-				
HTA	43 %	17 %	-			
Alcohol	31 %	81 %	13 %	-		
DM	50 %	25 %	50 %	25 %	-	

1.4. Localización de la MAVC

En 252 pacientes, lo que significa un 78,7 %, las malformaciones se localizaron en áreas elocuentes, mientras que en 68 (21,2 %) en áreas no elocuentes. Dentro de las MAVC localizadas en áreas elocuentes, los territorios más comunes fueron el área del lenguaje, la corteza sensitivo-motora y la corteza visual primaria (Tabla 7).

Tabla 7. Localización de las MAVC

Localización área elocuente	Frecuencia	Porcentaje
Corteza sensitivo-motora	69	27,38
Corteza visual primaria	70	27,78
Tálamo	19	7,54
Tronco cerebral	13	5,16
Área del lenguaje	71	28,17
Cápsula interna	3	1,19
Cuerpo calloso	7	2,78
Total	252	100,00

1.5. Tratamiento de la MAVC

En 266 pacientes (85 %) el tratamiento se hizo con RCE de forma exclusiva. En 34 pacientes se realizó embolización previa a la RCE. En 9 pacientes (3 %) se practicaron varios procedimientos de RCE, y 4 pacientes (1 %) habían sido tratados previamente con cirugía.

1.6. Volumen de la MAVC

El volumen promedio de las MAVC fue de 4,73 cm³, con una desviación estándar de 4,35 cm³. El 25 % de las MAVC tenían un volumen inferior a 1,7 cm³, y la mitad de las MAVC tenían un volumen superior a 3,31 cm³. En la Figura 3 se observa que el volumen en los pacientes tiene una distribución asimétrica, y el test de Shapiro Wilk arrojó un valor p menor al 5 %, por lo que esta variable no sigue una distribución normal.

Tabla 8. Estadísticas volumen

Total pacientes	306
Promedio	4,7
Desviación estándar	4,35
Cuartil 1	1,7
Mediana	3,31
Cuartil 3	6,6

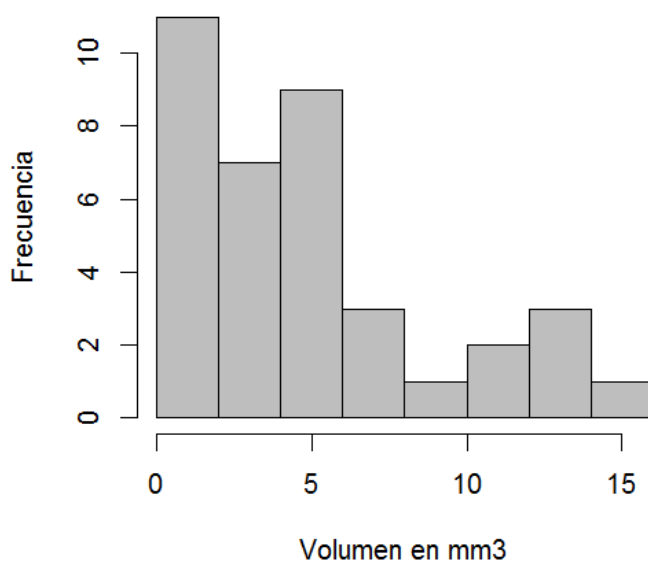


Figura 3. Distribución del volumen de las MAVC

1.7. Volumen de las MAVC que debutaron con hemorragia

Hemos denominado MAVC «rotas» a las que habían sufrido una hemorragia cerebral y en el futuro seguiremos utilizando este adjetivo. El volumen medio de las MAVC rotas fue de 4,2 cm³ y de las no rotas fue de 3 cm³. Estas diferencias en la mediana del volumen de las MAVC

son estadísticamente significativas respecto a la presencia de hemorragia (U de Mann-Whitney $p < 0,001$).

Tabla 9. Hemorragia previa

Hemorragia previa	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
Sí	5,82	4,96	4,2	0,17	28,6
No	3,67	3,35	2,99	0,13	21,5

1.8. Tamaño de la MAVC

Como puede verse en la Figura 4, 211 (66 % de las MAVC) tenían un tamaño inferior a 3 cm³, 100 (31 %) entre 3 y 6 cm³, y 9 (3 %) más de 6 cm³.

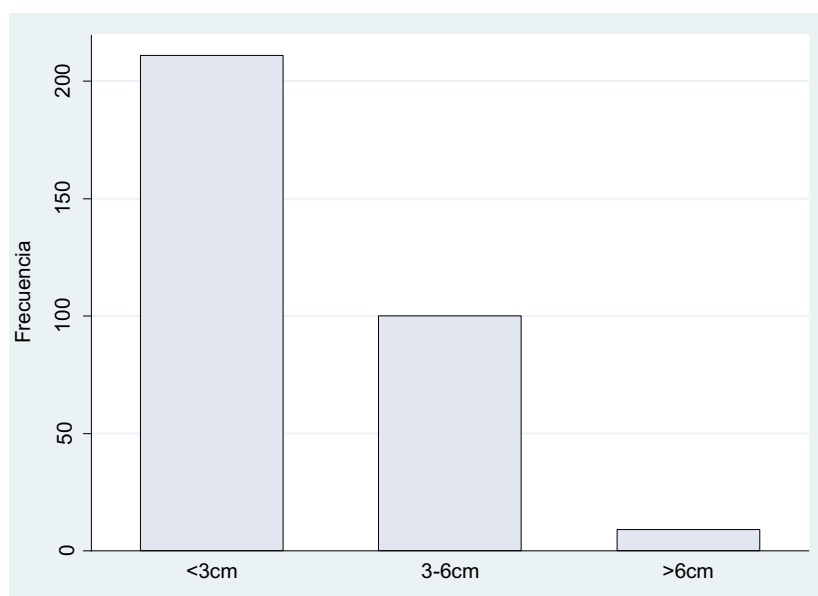


Figura 4. Tamaño malformación Spetzler-Martin

2. Tratamiento

2.1. Dosis de prescripción e índices de conformidad y heterogeneidad

La dosis promedio marginal fue de 14,6 Gy; la mediana de la dosis máxima fue 18 Gy. La dosis al 95 % utilizada osciló entre 9 y 17,1 Gy; la mediana fue de 14,25 Gy. La media de la isodosis de prescripción a PTV fue del 94 % con una desviación estándar del 7,22 %.

El índice de conformidad hace referencia al cociente entre el volumen tratado y el volumen del PTV, cuanto más cercano a uno (1) sea este valor menos tejido sano se está irradiando.

El índice de homogeneidad es una medida de las diferencias de dosis dentro del blanco, en este caso la MAVC; el valor óptimo de este es entre 1 y 2. Al analizar se observó que el índice de conformidad osciló entre 0,2 y 3,3 con una mediana de 1,49. Por su parte, el índice de homogeneidad tuvo una mediana de 1,33.

En la Tabla 10 se presentan las estadísticas descriptivas de las dosis e índices y en las Figuras 5 y 6 la distribución de estas.

Tabla 10. Estadística descriptiva de las dosis

Estadísticas	Total pacientes	Media	D. E.*	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Máximo
Isodosis de prescripción	313	94,32	7,22	15	92	96	98,8	100
Dosis 95 %	263	13,64	1,11	9	13,3	14,25	14,25	17,1
Dosis marginal nominal	319	14,66	0,65	12	14	15	15	18
Dosis máxima	313	19,14	4,42	2,88	16,97	18	19,13	45
Índice de conformidad	72	1,59	0,56	0,2	1,26	1,49	1,86	3,3
Índice de homogeneidad	95	1,58	1,15	0,78	1,2	1,33	1,8	12

* Desviación estándar

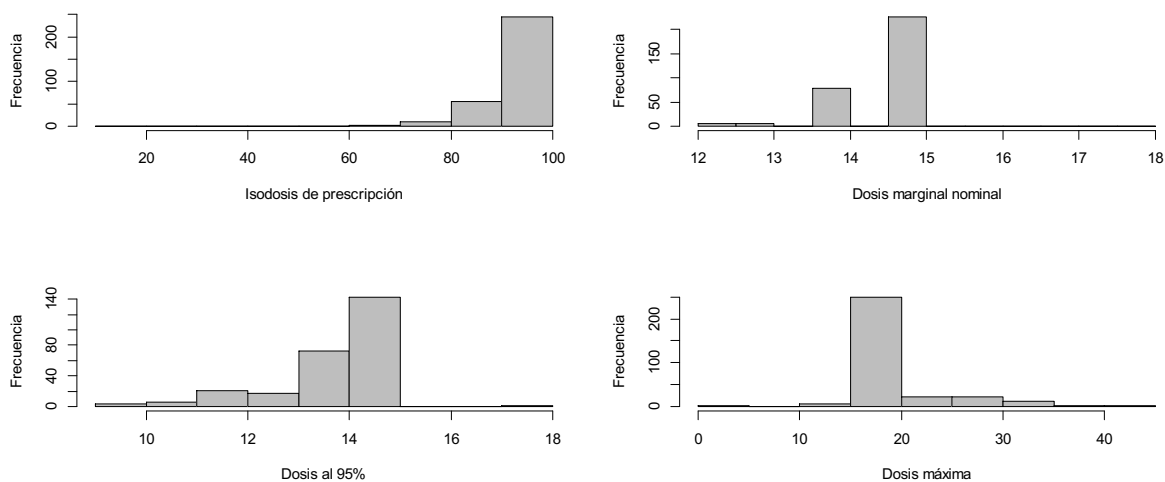


Figura 5. Densidad de las dosis administradas

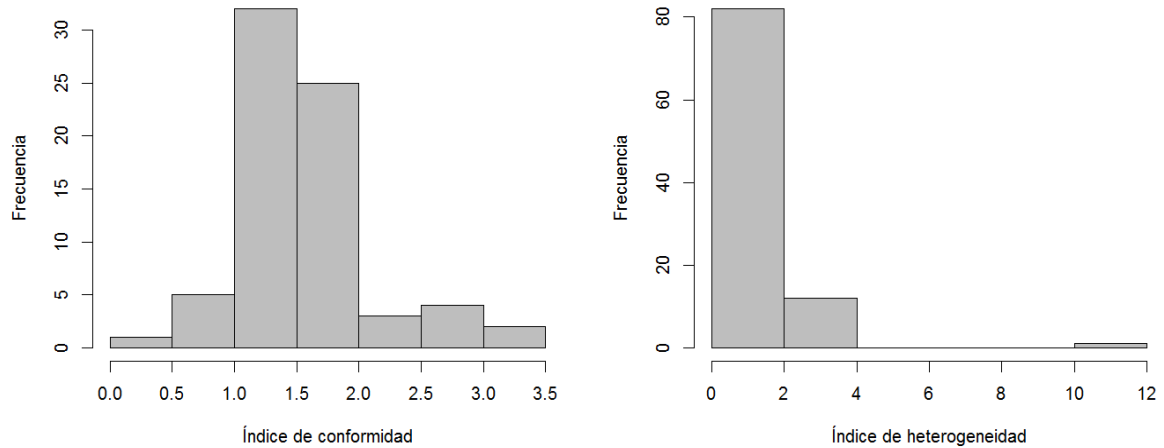


Figura 6. Distribución de índices de conformidad y heterogeneidad

2.2. Resultados del tratamiento

2.2.1. Porcentaje de obliteración

Conocemos el grado de obliteración de la MAVC en 313 pacientes de los 320 pacientes incluidos; de estos, 144 (46 %) presentaron obliteración completa y 150 (48 %) obliteración parcial. No presentaron cambios 19 (6 %) y no se obtuvo confirmación de respuesta en 7 pacientes (Figura 7).

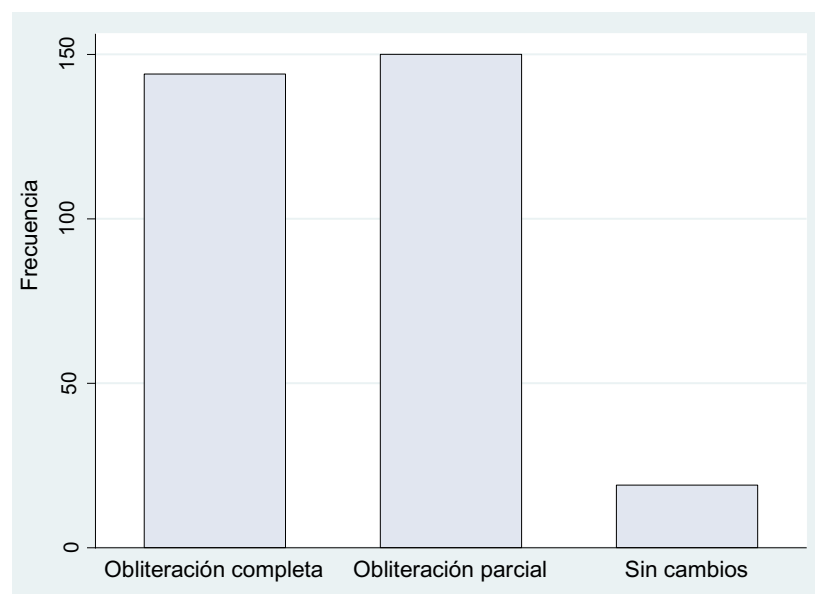


Figura 7. Distribución de pacientes según obliteración

2.2.2. Método de confirmación de la obliteración de la MAVC

De los pacientes que tuvieron obliteración completa, la mayoría fueron confirmadas mediante angiografía. En los pacientes que presentaron obliteración parcial o sin cambios el método de confirmación más utilizado fue angioresonancia (Tabla 11). En 184 MAVC el grado de obliteración se valoró con arteriografía (62,59 %) y en 110 con angioresonancia magnética (37,4 %).

Tabla 11. Porcentaje de obliteración según método de valoración

Respuesta	Arteriografía % (n)	Angioresonancia magnética % (n)	Total
Obliteración completa	90,28 (130)	9,72 (14)	100 (144)
Obliteración parcial	37,32 (53)	62,68 (89)	100 (142)
Sin cambios	12,5 (1)	87,5 (7)	100 (8)
Total	62,59 (184)	37,41 (110)	100 (294)

2.2.3. Obliteración según patrón de tratamiento

Al hacer un análisis de las variables obliteración según dosis, índices de conformidad y heterogeneidad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de las dosis y los índices de conformidad (test de Kruskal-Wallis $p = 0,10$) y heterogeneidad (test de Kruskal-Wallis $p = 0,41$) respecto a la respuesta del tratamiento (Tabla 12).

Tabla 12. Estadísticas resumen de las dosis marginales y máximas según obliteración

Respuesta	Promedio	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Significancia test de Kruskal-Wallis
Dosis marginal						
Obliteración completa	14,7	15	0,53	13	16	0,48
Obliteración parcial	14,6	15	0,77	12	18	
Sin cambios	14,6	15	0,49	14	15	
Dosis máxima						
Obliteración completa	19	18	4,13	15	36,3	0,6
Obliteración parcial	19	17,6	4,85	3	45,0	
Sin cambios	18,8	18	2,86	16	26,7	

2.2.4. Análisis de obliteración según localización área elocuente vs. no elocuente

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el área de localización de la MAVC y la obliteración (test exacto de Fisher $p = 0,038$, test χ^2 $p = 0,064$). Se observa que la mayor diferencia entre el área no elocuente y elocuente se da en las MAVC que no presentaron cambios después del tratamiento; en cambio, en las MAVC con obliteración completa y parcial la proporción de pacientes es similar.

En la Tabla 13 se evidencia que las MAVC sin cambios se encuentran en áreas elocuentes; esto es debido a la localización de estas lesiones, lo cual hace muy difícil administrar la dosis deseada para lograr la obliteración sin generar lesión; al revisar la localización de estas MAVC en particular se ha encontrado tronco cerebral y ganglios basales.

Tabla 13. Respuesta al tratamiento según área elocuente

Respuesta	Área elocuente			Total
	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	
No % (n)	23 (33)	23 (34)	0 (0)	21 (67)
Sí % (n)	77 (111)	77 (116)	100 (19)	79 (246)
Total % (n)	100 (144)	100 (150)	100 (19)	100 (313)

2.2.5. Análisis de obliteración comparando MAVC rotas y no rotas

La presencia de hemorragia previa al tratamiento tiene una relación estadísticamente significativa con la respuesta (test χ^2 $p = 0,022$). Entre los 154 pacientes que debutaron con hemorragia, al realizar la radiocirugía tenían como respuesta más frecuente (83, 54 %) obliteración parcial, y en los 159 pacientes sin hemorragia más de la mitad (85, 53,5 %) presentaron obliteración completa (Tabla 14).

Tabla 14. Porcentaje de obliteración según presencia de hemorragia previa

Hemorragia previa	Respuesta clínica al tratamiento de radiocirugía			Total % (n)
	Obliteración completa % (n)	Obliteración parcial % (n)	Sin cambios % (n)	
Sí	38,3 (59)	53,9 (83)	7,8 (12)	100 (154)
No	53,5 (85)	42,1 (67)	4,4 (7)	100 (159)
Total	46 (144)	47,9(150)	6,1 (19)	100 (313)

2.2.6. MAVC rotas y tratamiento previo

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de hemorragia y el tratamiento administrado (RCE exclusiva, segunda o tercera RCE, embolización y neurocirugía) (test exacto Fisher $p = 0,61$, test χ^2 $p = 0,58$). En la Tabla 15 se presenta la distribución de MAVC según presencia de hemorragia y tratamiento previo.

Tabla 15. Hemorragia previa y tratamiento previo

Tratamiento previo	Hemorragia		Total
	Sí	No	
Radiocirugía exclusiva	50 % (135)	50 % (137)	100 % (272)
Embolización	51 % (18)	49 % (17)	100 % (35)
Neurocirugía	25 % (1)	75 % (3)	100 % (4)
Radiocirugía 2 o 3	33 % (3)	67 % (6)	100 % (9)
Total	49 % (157)	51 % (163)	100 % (320)

2.2.7. MAVC rotas y número de radiocirugías

A la mayor proporción de pacientes que debutaron con hemorragia se les realizó un único tratamiento; esto mismo ocurrió entre aquellos que no tenían hemorragia previa (test χ^2 $p = 0,27$) (Tabla 16).

Tabla 16. Número de radiocirugías y hemorragia previa

Número de radiocirugías	Hemorragia		Total
	Sí	No	
Una	73 % (115)	79 % (128)	76 % (243)
Dos o más	27 % (42)	21 % (35)	24 % (77)
Total	100 % (157)	100 % (163)	100 % (320)

2.2.8. MAVC rotas según área elocuente

De los pacientes que debutaron con hemorragia el 82 % tenían las MAVC localizadas en área elocuente, y entre los que no debutaron con hemorragia el 76 % tenían las MAVC localizadas en área elocuente. Sin embargo, no hay relación estadísticamente significativa entre la presencia de hemorragia previa al tratamiento y el área de localización de las MAVC (test χ^2 $p = 0,23$) (Tabla 17).

Tabla 17. MAVC rotas según área elocuente

Hemorragia	Área elocuente Spetzler-Martin		Total
	No % (n)	Sí % (n)	
Sí	18 (29)	82 (128)	100 (157)
No	24 (39)	76 (124)	100 (163)
Total	21 (68)	79 (252)	100 (320)

2.2.9. Tiempo de respuesta

De los 320 pacientes tratados con radiocirugía, 294 (92 %) tienen información del tiempo transcurrido entre la radiocirugía y la respuesta al tratamiento. En estos, el tiempo promedio a respuesta definitiva fue de 36 meses, el 25 % de los pacientes presentaron respuesta definitiva a los 24 meses, el 50 % a los 36 meses y el 75 % a los 42 meses. El rango de tiempo de respuesta definitiva fue de 11 a 131 meses. Las MAVC de mayor volumen tienen menor respuesta al tratamiento, por este motivo las lesiones más grandes tardan más en presentar obliteración o no lo hacen (Figura 8).

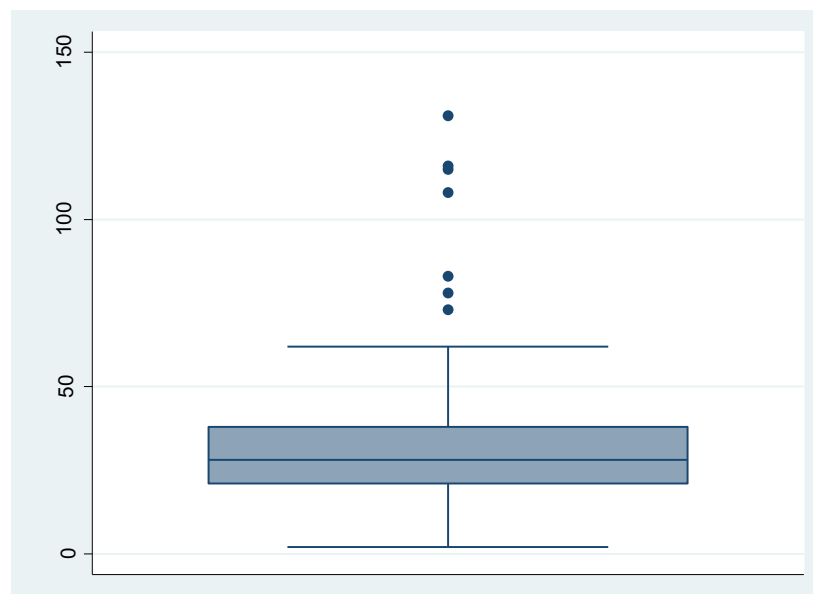


Figura 8. Distribución tiempo de respuesta a obliteración

Al analizar el grupo de MAVC que presentó obliteración completa ($n = 144$), la mediana del tiempo transcurrido entre la radiocirugía y la respuesta es de 42 meses, con un rango entre 11 y 131 meses. El 39 % (56) de los pacientes tenían obliteración completa en menos de 2 años, entre 2 y 4 años el 53 % (77), y el 8 % (11) en más de 4 años.

Al analizar el grupo de MAVC con respuesta parcial, definida como disminución del tamaño del nido, pero con persistencia de flujo (n = 146), se encontró que la mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta es de 42 meses, con un rango de 36 a 116 meses. El 25 % de los pacientes tenían obliteración parcial a los 37 meses, el 50 % la presentaron a los 42 meses, y el 75 % de los pacientes a los 50 meses.

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de respuesta (test de Kruskal-Wallis $p = 0,39$) (Tabla 18).

Tabla 18. Tiempo de respuesta desde radiocirugía según obliteración

Respuesta	Total	Media	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 3	Máximo
Obliteración completa	144	31,4	14,7	27,5	11	23	37	131
Obliteración parcial	146	47	17,2	42	36	37	50	116
Total	290	36	16,9	36	7	24	42	131

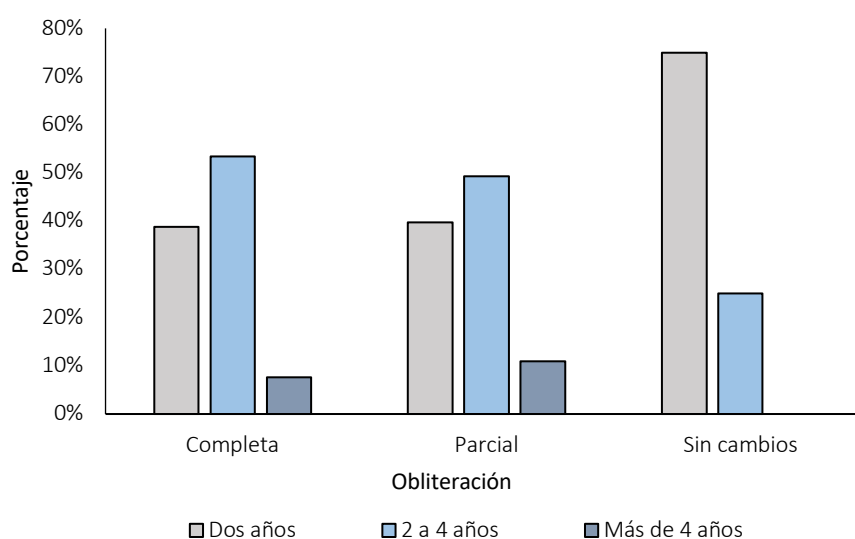


Figura 9. Obliteración de la MAVC según tiempo de respuesta

2.2.10. Tiempo de respuesta según área elocuente

El tiempo de respuesta transcurrido entre la radiocirugía y la respuesta al tratamiento no presentó diferencias estadísticamente significativas entre las localizadas en áreas elocuentes o no elocuentes (test de Kruskal-Wallis $p = 0,18$), siendo la mediana del tiempo en los que tenían MAVC en áreas elocuentes de 30,7 meses y en los de no elocuentes de 32 meses.

Al evaluar si las medianas en el tiempo de respuesta presentaban diferencias respecto al tipo de obliteración cuando la MAVC se localizaba o no en área elocuente, se encontró que:

- En 66 pacientes con MAVC localizadas en área no elocuente (97 % de 68 pacientes), las medianas en el tiempo de respuesta presentaban diferencias estadísticamente significativas respecto a la obliteración (test de Kruskal-Wallis $p = 0,018$); en aquellos con obliteración completa la mediana fue de 25 meses y en los de obliteración parcial de 36 meses (Tabla 19). Esto se puede explicar porque se tarda más en dar por definitiva una respuesta parcial.
- En 228 pacientes con MAVC localizadas en área elocuente, las diferencias en las medianas del tiempo de respuesta no fueron estadísticamente significativas respecto al tipo de obliteración (test de Kruskal-Wallis $p = 0,13$).

Tabla 19. Tiempo de respuesta desde radiocirugía según obliteración en pacientes con MAVC en área no elocuente

Respuesta	Total	Promedio	D. E.*	Mediana	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 3	Máximo
Obliteración completa	33	28,4	9,3	25	14	22	36	48
Obliteración parcial	33	35,7	15,2	36	2	27	47	73
Total	66	32,0	13,0	29,5	2	23	41	73

*Desviación estándar

2.2.11. Obliteración según tratamiento

En los pacientes tratados exclusivamente con radiocirugía la respuesta más frecuente fue la obliteración parcial con un 49 % (131), en los que se les había realizado más de una radiocirugía la respuesta más común fue la obliteración completa con un 67 % (6). En los pacientes tratados previamente a la radiocirugía con embolización la respuesta más frecuente fue la obliteración completa en 18 (53 %), seguida de obliteración parcial en 15 (44 %), y 1 (3 %) sin ningún cambio (Tabla 20).

Tabla 20. Obliteración según tratamiento previo a radiocirugía

Tratamiento previo	Respuesta a la última radiocirugía			Total
	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	
Radiocirugía exclusiva	117	131	18	266
Embolización	18	15	1	34
Cirugía	3	1	0	4
Radiocirugía	6	3	0	9
Total	144	150	19	313

Un total de 243 (75,94 %) pacientes recibieron una radiocirugía, 75 (23,44 %) dos radiocirugías y 2 (0,63 %) tres radiocirugías.

2.2.12. Obliteración según volumen de la MAVC

En las MAVC que presentaron obliteración completa posterior al tratamiento con RCE la mediana del volumen fue de 2,92 cm³, en las que presentaron obliteración parcial la mediana fue mayor, 4,2 cm³ y en las MAVC que no presentaron cambios posteriormente al RCE la mediana del volumen fue de 6 cm³. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los volúmenes según la respuesta al tratamiento (test de Kruskal-Wallis p = 0,0001). En la Figura 10 se observa que en pacientes con obliteración parcial hay mayor variabilidad en el volumen de las MAVC comparados con pacientes con obliteración completa o sin cambios.

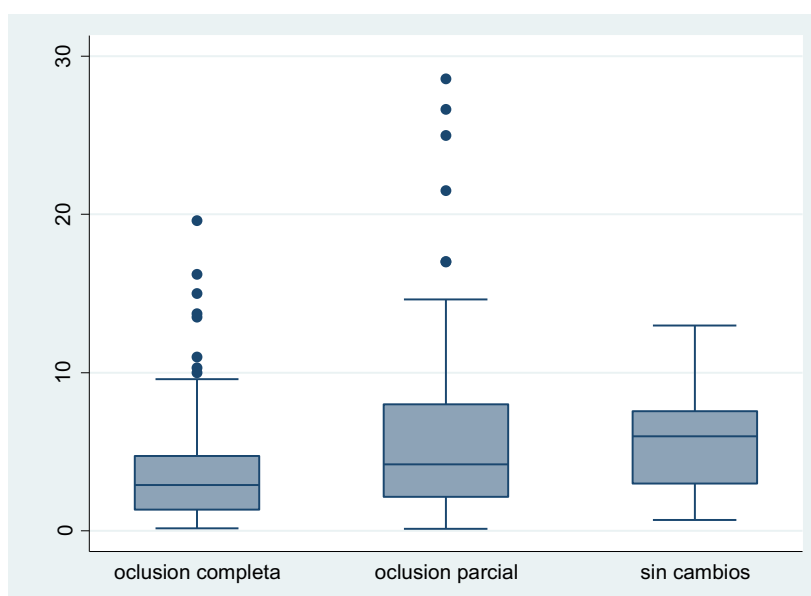


Figura 10. Distribución del volumen según respuesta al tratamiento

2.2.12.1. Volumen de la MAVC según tipo de obliteración en MAVC rotas y no rotas

- MAVC rotas

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del volumen de las MAVC rotas con respecto a la respuesta al tratamiento (test de Kruskal-Wallis $p = 0,0003$). La mediana del volumen para las MAVC con obliteración completa fue de $1,96 \text{ cm}^3$, en el grupo con obliteración parcial fue de $3,6 \text{ cm}^3$ y en el grupo que no presentó cambios posteriormente al tratamiento de RCE la mediana del volumen fue de $6,26 \text{ cm}^3$.

- MAVC no rotas

En las MAVC no rotas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mediana del volumen y la respuesta al tratamiento (test de Kruskal-Wallis $p = 0,34$) (Tabla 21).

Tabla 21. Volumen de las MAVC según obliteración y MAVC rotas

Respuesta al tratamiento	Total pacientes	Promedio	Mediana	Desviación estándar	Significancia test de Kruskal-Wallis
MAVC no rotas					
Obliteración completa	57	5,06	3,9	4,02	0,34
Obliteración parcial	79	6,6	4,9	5,7	
Sin cambios	12	5,3	5,4	3,5	
MAVC rotas					
Obliteración completa	83	2,8	1,9	2,7	0,0003
Obliteración parcial	63	4,5	3,6	3,9	
Sin cambios	7	6,0	6,2	6,2	

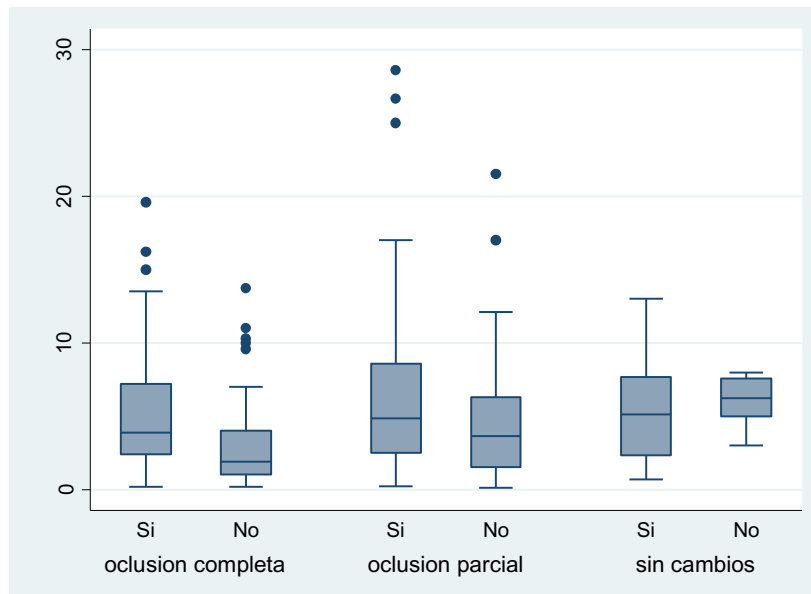


Figura 11. Volumen distribuido por tipo de respuesta de la MAVC

2.2.13. Obliteración según la escala de Spetzler-Martin

Las MAVC grado I de la escala de Spetzler-Martin presentaron un 65 % de obliteración completa y un 35 % de obliteración parcial; las grado II un 51 % de obliteración completa, un 44 % de obliteración parcial y un 5 % no presentaron cambios; las grado III el 45 % presentaron obliteración completa, el 47 % obliteración parcial y un 8 % no presentaron cambios; las grado IV, que representaban una parte minoritaria de la muestra, presentaron obliteración completa el 17 %, obliteración parcial el 72 % y el 11 % no presentaron cambios; y solo se presentó una MAVC grado V con obliteración parcial con el tratamiento (Tabla 22).

No se encontró una relación estadísticamente significativa entre la respuesta clínica al tratamiento y la escala de Spetzler-Martin (test exacto de Fisher $p = 0,067$, test $\chi^2 p = 0,124$). Sin embargo, vemos que hay mejor respuesta a menor grado de la escala.

Tabla 22. Porcentaje de obliteración según grado de la escala de Spetzler-Martin

Escala de Spetzler-Martin	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	Total
Grado I	65 % (15)	35 % (8)	0 % (0)	100 % (23)
Grado II	51 % (41)	44 % (36)	5 % (4)	100 % (81)
Grado III	45 % (35)	47 % (36)	8 % (6)	100 % (77)
Grado IV	17 % (3)	72 % (13)	11 % (2)	100 % (18)
Grado V	0 % (0)	100 % (1)	0 % (0)	100 % (1)
Total	47 % (94)	47 % (94)	6 % (12)	100 % (200)

En pacientes con MAVC de tamaño inferior a 3 cm³ el mayor porcentaje tenían obliteración completa (53 %); en aquellos con un tamaño entre 3 y 6 cm³ fue más frecuente la obliteración parcial, y en el grupo de MAVC mayores a 6 cm³ solo había 9 pacientes con un porcentaje similar de respuesta completa y parcial (Tabla 23). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (test exacto de Fisher $p = 0,008$, test χ^2 $p = 0,010$).

Tabla 23. Obliteración según tamaño

Tamaño Spetzler-Martin	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	Total
<3 cm ³	53 (108)	41 (85)	6 (12)	100 (205)
3-6 cm ³	31 (31)	62 (61)	7 (7)	100 (99)
>6 cm ³	56 (5)	44 (4)	0 (0)	100 (9)
Total	46 (144)	48 (150)	6 (19)	100 (313)

En las MAVC inferiores a 3 cm³ la mediana del tiempo de respuesta fue de 26 meses; en el grupo de 3-6 cm³ se registró mayor tiempo de respuesta siendo la mediana de 34 meses, y así lo podemos observar en la Tabla 24. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis $p = 0,01$).

Tabla 24. Respuesta al tratamiento después de radiocirugía según tamaño de la malformación Spetzler-Martin

Tamaño Spetzler-Martin	Total pacientes	Promedio	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Cuartil 1	Cuartil 3	Máximo
<3 cm ³	194	29,7	26	16,5	2	20	37	116
3-6 cm ³	91	34,5	34	17,7	3	24	42	131
>6 cm ³	9	27,1	24	10,8	13	23	26	47
Total	294	31,1	28	16,9	2	21	38	131

2.2.14. Obliteración según la escala de Pollock-Flickinger

La Tabla 25 muestra que, según la escala de Pollock-Flickinger, en el grupo de MAVC con una puntuación inferior a 1 el mayor porcentaje tenían obliteración completa (60 %); cuando la puntuación es superior a 2 el porcentaje de MAVC con obliteración completa disminuye y aumenta la obliteración parcial. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (test χ^2 $p = 0,001$).

Tabla 25. Porcentaje de obliteración según grado de la escala de Pollock-Flickinger

Escala de Pollock-Flickinger	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	Total
<1	60 % (54)	36 % (32)	4 % (4)	100 % (90)
1,01-1,5	44 % (47)	47 % (51)	9 % (10)	100 % (108)
1,51-2	45 % (28)	50 % (31)	5 % (3)	100 % (62)
>2	15 % (5)	79 % (27)	6 % (2)	100 % (34)
Total	46 % (134)	48 % (141)	6 % (19)	100 % (294)

2.2.15. Drenaje venoso y obliteración

2.2.15.1. Vena de drenaje única y múltiple

En pacientes con única vena de drenaje es más frecuente la obliteración completa y en aquellos con múltiples venas de drenaje es más común la obliteración parcial. No obstante, estas diferencias no son estadísticamente significativas (test exacto de Fisher $p = 0,065$, test χ^2 $p = 0,066$).

Tabla 26. Tipo de vena de drenaje y respuesta al tratamiento

Tipo de vena de drenaje	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	Total
Única	51 (71)	45 (63)	4 (5)	100 (139)
Múltiple	37 (44)	56 (66)	7 (8)	100 (118)
Total	45 (115)	50 (129)	5 (13)	100 (257)

2.2.15.2. Drenaje venoso profundo y respuesta al tratamiento

En la Tabla 27 se presenta la distribución de pacientes según respuesta al tratamiento y presencia de drenaje venoso profundo. No existe una relación significativa entre estas dos variables (test exacto de Fisher $p = 0,72$, test $\chi^2 p = 0,71$).

Tabla 27. Drenaje venoso profundo y respuesta al tratamiento

Drenaje venoso profundo Spetzler-Martin	Obliteración completa	Obliteración parcial	Sin cambios	Total
No	47 % (49)	49 % (51)	5 % (5)	100 % (105)
Sí	47 % (45)	45 % (43)	7 % (7)	100 % (95)
Total	47 % (94)	47 % (94)	6 % (12)	100 % (200)

3. Toxicidad

3.1. Toxicidad aguda

Definida como aquella que se presenta en los 3 primeros meses. Presentaron toxicidad aguda 46 pacientes (14,4 %), de los cuales el 30,43 % (14) tenían cefalea, el 28,26 % (13) convulsiones, el 15,22 % (7) hemorragia, el 15,22 % (7) déficit visual o auditivo, y el 10,9 % (5) déficit focal.

3.2. Toxicidad crónica

Definida como aquella que se presenta posteriormente a los 3 meses del tratamiento. El 12,2 % (39) presentaron toxicidad crónica, de los cuales el 62 % (24) presentaron toxicidad clínica (cefalea, astenia, adinamia), el 21 % (8) tenían toxicidad radiológica evaluada como radionecrosis acompañada con toxicidad clínica, y el 18 % (7) presentaron toxicidad radiológica exclusiva.

3.3. Toxicidad según MAVC rotas

Se identificó que no existe relación entre la presencia de hemorragia previa al tratamiento y la presencia de toxicidad aguda (test $\chi^2 p = 0,89$), ni tampoco entre el tipo de toxicidad aguda (test exacto de Fisher $p = 0,77$, test $\chi^2 p = 0,65$) y toxicidad crónica (test exacto de Fisher $p = 0,31$, test $\chi^2 p = 0,28$) (Tabla 28).

Tabla 28. Distribución de pacientes según MAVC rotas y toxicidad aguda, tipo de toxicidad aguda y toxicidad crónica

MAVC rota			
Variable	Sí	No	Total
Toxicidad aguda			
No	134	140	274
Sí	23	23	46
Toxicidad aguda			
Cefalea	5	9	14
Déficit focal	3	2	5
Hemorragia	3	4	7
Convulsión	7	6	13
Déficit visual	2	1	3
Déficit auditivo	1	1	2
Toxicidad crónica			
Clínica	13	11	24
Radiológica exclusiva	6	1	7
Radiológica y clínica	4	4	8

3.4. Índice de conformidad y heterogeneidad según presencia de toxicidad aguda

Se tiene información del índice de conformidad en 72 pacientes (22,5 %), de los cuales 10 (13,8 %) tenían toxicidad aguda con una mediana del índice de conformidad de 1,40, y la mediana del índice en pacientes sin toxicidad aguda (62) fue de 1,62 (Figura 12). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis p valor = 0,24).

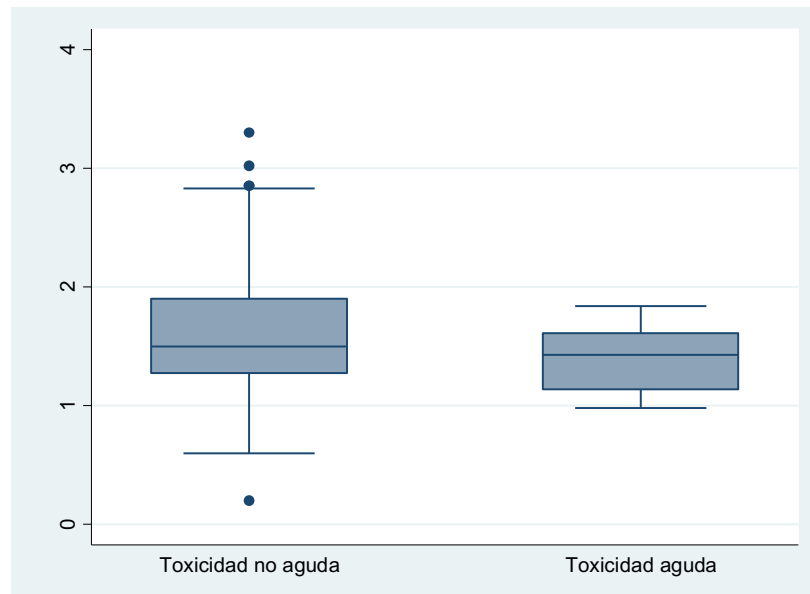


Figura 12. Distribución del índice de conformidad según presencia de toxicidad aguda

Tabla 29. Índice de conformidad

Estadística índice de conformidad	No toxicidad aguda	Toxicidad aguda
Frecuencia	62	10
Media	1,62	1,40
Mediana	1,5	1,43
Mínimo	0,2	0,98
Máximo	3,3	1,84

Respecto al índice de heterogeneidad, se tiene información de 95 pacientes (30 % de 320); de estos, el 14,7 % (14) presentaron toxicidad aguda y el 85,3 % (81) no lo hicieron, en los primeros la mediana del índice fue 1,5 y en los que no tuvieron toxicidad aguda la mediana fue 1,6 (Figura 13). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (test de Kruskal-Wallis p valor = 0,79).

Tabla 30. Índice de heterogeneidad

Estadística índice de heterogeneidad	No toxicidad aguda	Toxicidad aguda
Frecuencia	81	14
Media	1,59	1,51
Mediana	1,30	1,34
Mínimo	0,78	1,13
Máximo	12,0	2,32

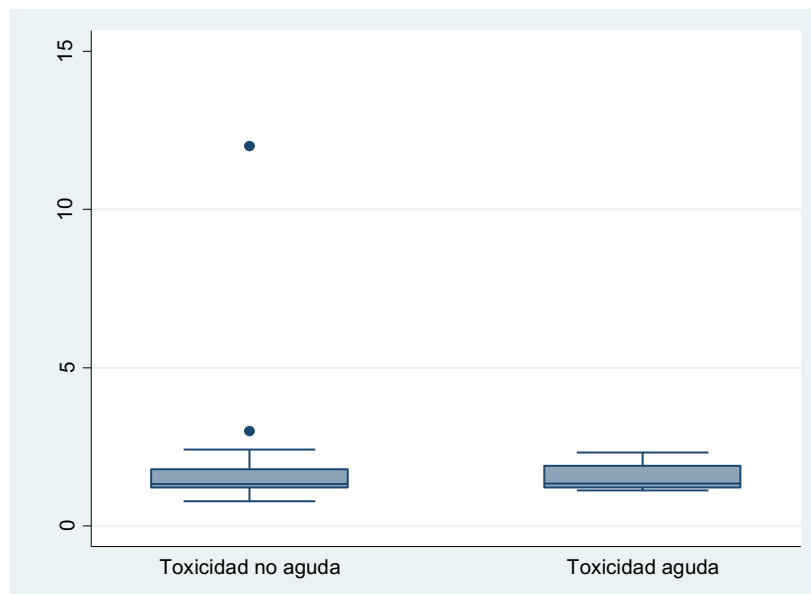


Figura 13. Distribución del índice de heterogeneidad según presencia de toxicidad aguda

4. Análisis bivariante y multivariante

En la Tabla 31 se presentan los valores estimados de la fuerza de asociación obtenidos por medio del análisis bivariado entre las covariables y la respuesta al tratamiento: obliteración completa y obliteración parcial/sin cambios.

Tabla 31. Factores asociados a la obliteración de la MAVC

Análisis bivariado				
Variable	N	OR	95 % IC	p valor
Área elocuente	312	0,85	(0,47-1,51)	0,540
Hemorragia previa	313	0,54	(0,34-0,87)	0,007
Vena drenaje (múltiple)	257	0,57	(0,33-0,97)	0,026
Tamaño Spetzler-Martin (≥ 3 cm ³)	313	0,45	(0,27-0,75)	0,001
Tiempo de obliteración				
Tiempo de obliteración	294	1,002	(0,8-1,02)	0,41
Elocuente no	66	0,95	(0,91-0,99)	0,027
Elocuente sí	228	1,009	(0,99-1,02)	0,22
Volumen				
Volumen	301	0,89	(0,83-0,95)	<0,001
Elocuente no	64	0,83	(0,69-1,001)	0,052
Elocuente sí	237	0,89	(0,84-0,96)	0,002
Hemorragia sí	148	0,94	(0,87-1,01)	0,111
Hemorragia no	153	0,83	(0,73-0,93)	0,001
Toxicidad				
Aguda	313	0,54	(0,25-1,12)	0,08
Tardía	300	1,06	(0,51-2,21)	0,85
Escala de Pollock-Flickinger				
1,01-1,5		0,51	(0,29-0,90)	0,022
1,5-2	294	0,55	(0,28-1,05)	0,072
>2		0,11	(0,04-0,32)	<0,001

El análisis bivariado mostró asociación estadísticamente significativa entre la obliteración y los siguientes factores:

- Hemorragia previa: la posibilidad de tener una MAVC con obliteración completa se reduce un 46 % si esta debutó con hemorragia, comparada con la que tiene una MAVC no rota.

- Vena de drenaje: la posibilidad de que un paciente tenga obliteración completa se reduce un 43 % en aquellos que tienen vena de drenaje múltiple, comparados con los de vena única.
- Tamaño de la malformación Spetzler-Martin: en pacientes con malformaciones mayores a 3 cm³, la posibilidad de obliteración completa se reduce un 55 % comparada con aquellos en que la MAVC es inferior a 3 cm³.
- Tiempo de obliteración en área no elocuente: en pacientes en que la MAVC se encuentra en área no elocuente, la posibilidad de obliteración completa se reduce un 5 % por cada mes adicional después del tratamiento.
- Volumen: la posibilidad de que un paciente tenga obliteración completa se reduce un 11 % por cada cm³ adicional del volumen de la MAVC. En pacientes que presentaron la malformación en área no elocuente, la posibilidad de obliteración completa se reduce un 17 %, y en los de área elocuente la reducción fue del 11 % por cada cm³ del volumen de la MAVC. En MAVC sin hemorragia previa la posibilidad de tener una obliteración completa se reduce un 17 % por cada incremento de 1 cm³ del volumen de la MAVC.
- Escala de Pollock-Flickinger: la posibilidad de encontrar un paciente con obliteración completa se reduce un 49 % si la clasificación según la escala de Pollock-Flickinger es 1,01-1,5, comparado con aquellos que se clasificaron en <1. En pacientes que se encuentran en la escala de Pollock-Flickinger en >2, la posibilidad de obliteración completa se reduce un 45 % comparada con los de grado <1, sin embargo, esta estimación tiene baja precisión.

En la Tabla 32 se presentan las estimaciones del efecto de las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado; estas estimaciones se obtuvieron por medio del modelo de regresión logística binaria. En este análisis multivariante se encontró que ninguno de los factores tenía una relación estadísticamente significativa al ajustarse por las otras variables. Sin embargo, al realizar la selección de variables por el método *forward*, la variable volumen se relacionó con la obliteración de la MAVC.

Tabla 32. Análisis multivariado

Análisis multivariado				
Variable	N	OR	95 % IC	p valor
Hemorragia previa		0,74	(0,42-1,28)	0,28
Vena drenaje (múltiple)	244	0,69	(0,40-1,20)	0,19
Volumen		0,98	(0,89-1,08)	0,73
Toxicidad aguda		0,46	(0,19-1,06)	0,070
Escala de Pollock-Flickinger				
1,01-1,5		0,69	(0,35-1,33)	0,27
1,5-2	244	0,90	(0,39-2,07)	0,81
>2		0,22	(0,043-1,10)	0,06

Al realizar el mismo modelo de regresión incluyendo la variable de tamaño Spetzler-Martin en lugar de volumen, se encontró que esta variable y la presencia de hemorragia previa al tratamiento presentan asociación estadísticamente significativa con la respuesta al tratamiento.

Tabla 33. Análisis multivariado 2

Análisis multivariado					
Variable	N	Coficiente	OR	95 % IC	p valor
Hemorragia previa		-0,522	0,59	(0,37-0,94)	0,026
Tamaño Spetzler-Martin	313	-0,725	0,48	(0,29-0,79)	0,004
Intercepto		0,335	0,24	(0,99-1,97)	0,055

En pacientes con MAVC rotas, la posibilidad de presentar oclusión completa se reduce un 41 % comparada con la posibilidad de los pacientes sin MAVC rotas; este efecto es ajustado por el efecto del tamaño Spetzler-Martin de la MAVC.

La posibilidad de que un paciente con un tamaño de MAVC mayor o igual a 3 cm³ tenga oclusión completa se redujo un 52 % comparada con la posibilidad de un paciente con MAVC inferior a 3 cm³, ajustado por el efecto de la hemorragia previa.

5. Bondad de ajuste y capacidad discriminante del modelo

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow permite contrastar la hipótesis H_0 : el modelo de regresión logística se ajusta a los datos. Para el modelo anterior esta prueba arrojó un valor de $p = 0,98$ ($\chi^2 = 0,03$), lo cual indica que no se rechaza la hipótesis de que el modelo presenta un ajuste a los datos.

Según el área bajo la curva ROC, este modelo no tiene una aceptable capacidad discriminativa de la obliteración de las MAVC; el área fue 0,62 (en la Figura 14 se muestra la curva ROC).

La sensibilidad o capacidad que tuvo el modelo de regresión logística binaria de clasificar correctamente las MAVC con obliteración completa fue del 47,2 %.

La especificidad o capacidad que tuvo el modelo de regresión logística binaria de clasificar correctamente las MAVC con obliteración parcial fue del 71,6 %.

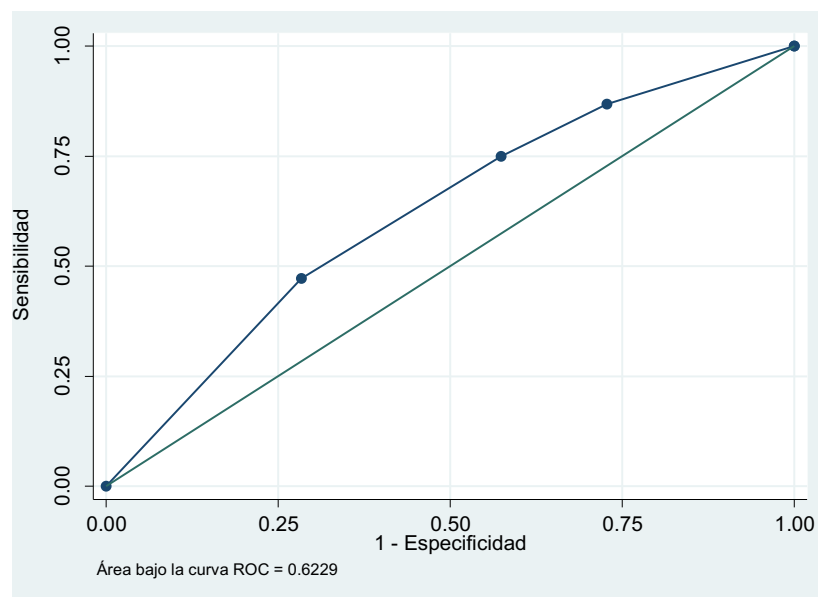


Figura 14. Área bajo la curva ROC del modelo logístico binario

DISCUSIÓN

1. Análisis de la serie

En los 23 años transcurridos entre las fechas del 1 de enero de 1993 y el 31 de diciembre de 2015, se trataron en el servicio de Radioterapia del Onkologikoa 320 pacientes con MAVC procedentes en su mayoría del País Vasco, en especial de Guipúzcoa. Al ser un centro de referencia es difícil darle a este dato un valor epidemiológico en cuanto a incidencia y prevalencia de dichas malformaciones. Se halló una distribución por sexos a favor de los hombres con un 61 %, y una edad promedio de 40 años. Comparados estos resultados con el estudio ARUBA, uno de los trabajos más relevantes en el campo de la investigación de las MAVC, realizado por Wong *et al.* [91], los hallazgos en la distribución por sexos son diferentes, ya que en aquella investigación las mujeres tuvieron mayor incidencia de MAVC. Sin embargo, y a pesar de que el estudio cuenta con una muestra amplia, solo se tuvieron en cuenta para el análisis las malformaciones no rotas, a diferencia del presente estudio, que contempla tanto las rotas como las no rotas.

En cuanto a los signos y síntomas en el momento del diagnóstico, en la cohorte usada para el análisis del presente trabajo se encontró que el índice de Karnofsky fue superior al 90 % en la mayoría de los pacientes que tenían un debut asintomático de la enfermedad, lo que es habitual, ya que el diagnóstico de MAVC suele ser incidental. Algunos estudios, como el de Chung-Po *et al.* [92], describen un curso relativamente benigno de las MAVC no rotas y cuestionan la decisión de tratamiento. Dentro de los síntomas más frecuentes se destaca la cefalea como síntoma predominante, aunque esta no tenía un patrón de presentación característico. Es importante enfatizar el hecho de que, si bien los pacientes con MAVC pueden presentar cefalea, un porcentaje muy pequeño de los pacientes evaluados por cefalea en realidad tienen una MAVC. La cefalea es un síntoma muy prevalente en la población general, al igual que ocurre en nuestra serie de pacientes con MAVC.

Por otro lado, y en menor proporción, se presentaron convulsiones, alteraciones visuales y déficit neurológico asociado a MAVC rotas en el momento del diagnóstico, síntomas habituales tal como señalan Rutledge *et al.* [93].

No se halló ningún factor de riesgo cardiovascular relacionado a la respuesta al tratamiento, al igual que en el estudio de Bhatnagar *et al.* [94]. Ahora bien, estudios como el de Dalyai *et al.* [95] encontraron una reducción significativa en la obliteración en aquellos pacientes con antecedente de gran tabaquismo. En nuestra serie, el número de fumadores fue bajo, y por tanto difícil de establecer una comparación y sacar resultados concluyentes.

Se encontró, como era de esperar, que la localización de las MAVC ocurría con mayor frecuencia en áreas elocuentes, en parte porque habían sido descartados muchos de los pacientes para el tratamiento quirúrgico. Otros estudios, como el de Ding *et al.* [96], encontraron una distribución mayor en área no elocuente, en el que tan solo un 37 % de un total de 232 pacientes presentaban MAVC en áreas elocuentes especializadas. Una razón para este tipo de cifras responde a un número de series dentro de la literatura con relación al MAVC que son mayoritariamente quirúrgicas, y que por tanto seleccionan pacientes con MAVC que cumplen criterios de selección quirúrgica. Dentro de las áreas elocuentes los territorios más comunes fueron el área del lenguaje, la corteza sensitivo-motora y la corteza visual primaria. En realidad, estas son áreas extensas de la corteza cerebral y, por azar, es lógico que un alto porcentaje les afecte.

En el presente estudio, el 85 % de los pacientes se trataron con RCE de forma exclusiva, el 10 % tenían embolización previa al tratamiento con RCE, el 1 % se habían sometido previamente a cirugía, y un 3 % se habían sometido a varios procedimientos previos. Recordamos que estos pacientes fueron seleccionados a partir de que hubiesen recibido RCE. La combinación con otros tratamientos se utilizó en los casos de malformaciones de gran tamaño y de alto flujo.

El volumen medio de las MAVC fue de 4,73 cm³. La distribución de los valores dentro de la variable fue asimétrica, con volúmenes que oscilaron entre 1,7 cm³ y malformaciones superiores a 15 cm³. No es infrecuente encontrar este tipo de valores en otros estudios cuando describen los volúmenes de las MAVC. Estudios, como el de Hankita *et al.* [97] y el de Llyas *et al.* [98], reportaron como, a pesar de que el tratamiento de MAVC menores a 10 cm³ son las mejores candidatas a RCE, las MAVC de mayor tamaño pueden optar por este tratamiento como una alternativa segura, con tasas de oclusión entre el 30 y el 50 % a 5 años, con eventos adversos entre el 11 y el 13 %.

En un análisis más detallado del volumen se determina que en el grupo de MAVC que debutó con hemorragia el promedio fue de 4,2 cm³, y al contrastarlo con el volumen de las MAVC no rotas, se encontró que esta diferencia fue estadísticamente significativa. A mayor volumen mayor riesgo de hemorragia. La correlación que identifica el volumen de la MAVC como un factor de riesgo de hemorragia intracraneal fue hallada en estudios previos [99] [100], dato que resulta lógico. Pero conviene señalar que existen MAVC que llegan a alcanzar un gran volumen sin romperse sin síntomas importantes debido a la masa de la MAVC.

Finalmente, se evaluó el tamaño de las MAVC teniendo en cuenta la escala de Spetzler-Martin, mediante una clasificación en tres grupos. El 66 % de las MAVC evaluadas tenían

un tamaño inferior a 3 cm de diámetro, el 31 % entre 3 y 6 cm, y el 3 % restante de más de 6 cm. Al comparar estos resultados con las series publicadas en la literatura, se encontró que la cohorte usada en el presente estudio tiene tamaños que concuerdan con los reportados por Hofman *et al.* [100], quienes evaluaron la utilidad de la escala de Spetzler-Martin, y donde vieron que una mayoría de las MAVC se encontraban en grado I y grado II, al igual que en nuestra serie. Destacamos que el 3 % de las MAVC analizadas presentaron un tamaño superior a 6 cm³; estas malformaciones son las de mayor dificultad para lograr la obliteración y generalmente requieren embolización o microcirugía previa al RCE.

2. Patrones de respuesta

Las MAVC de la serie usada en el presente estudio recibieron una dosis promedio de 14,6 Gy (la dosis máxima fue 18 Gy), con una media de la isodosis de prescripción del 94 %, cumpliendo así con el protocolo institucional. Para evaluar de forma cuantitativa la calidad del plan de tratamiento, se utilizaron los índices de conformidad y homogeneidad. El primero osciló entre 0,2 y 3,3, con una mediana de 1,49; este índice hace referencia al cociente entre el volumen tratado y el volumen del PTV; cuanto más cercano a 1 sea este valor, menos tejido sano se está irradiando. Por su parte, el índice de homogeneidad, medida de las diferencias de dosis dentro del blanco de tratamiento (en este caso las MAVC), presentó una mediana de 1,33, siendo el valor óptimo entre 1 y 2.

Los estudios clínicos que presentan valores para estos índices son escasos, pero basándonos en las descripciones del procedimiento en textos de consulta, se puede concluir que los valores encontrados en la serie de pacientes usada en el presente estudio estuvieron dentro de lo esperado. Accar *et al.* [101] publicaron un trabajo en el que destacaron la importancia de estos índices en la calidad del plan, y demostraron superioridad de la IMRT en la homogeneidad y las dosis bajas; no así para la técnica 3D, que fue la utilizada en muchos de los pacientes de nuestro estudio.

Se confirmó cierto grado de la obliteración de la MAVC en 313 pacientes de los 320 incluidos, con 3 tipos de respuesta al tratamiento: «obliteración completa», que se refiere a la oclusión total de la MAVC documentada por arteriografía o angioresonancia; «obliteración parcial», que identifica una disminución del tamaño de la MAVC mayor al 50 %, documentada por arteriografía o angioresonancia pero sin llegar a alcanzar la oclusión completa; y «sin cambios», entendida como aquella MAVC en que no se documentó ningún cambio detectable posterior al tratamiento. En los estudios recientes, como el de Tranvinh *et al.* [102], siguen considerando la arteriografía como el estándar de referencia para la evaluación y caracterización de la MAVC, si bien es verdad que la angioresonancia tiene una

fiabilidad del 97 % para detectar la obliteración de la MAVC, como señalan Kondziolka *et al.* [103].

En el presente estudio, un 46 % de los pacientes presentaron obliteración completa, un 48 % obliteración parcial, y el 6 % restante de las MAVC no presentaron cambios. La obliteración completa se documentó y confirmó en su mayoría mediante angiografía, mientras que la obliteración parcial o sin cambios se confirmaron de manera mayoritaria con angioresonancia, técnica menos agresiva.

Al analizar la obliteración con respecto a la dosis de radiación administrada, se encontró que la mediana de la dosis que se utilizó en nuestra serie fue 15 Gy, sin grandes variaciones. Si comparamos la tasa de obliteración obtenida con nuestro protocolo de tratamiento con los datos publicados por Moorthy *et al.* [104], los cuales concluyen que una dosis marginal superior a 18 Gy fue el factor más importante para predecir la obliteración, nos sugieren que dosis mayores a los 15 Gy que hemos utilizado hubieran podido aumentar la tasa de obliteración que hemos obtenido.

Además de describir los tipos de patrones de respuesta, evaluamos la obliteración según la localización de la MAVC, comparando la respuesta de las MAVC localizadas en áreas elocuentes con las MAVC localizadas en áreas no elocuentes. Encontramos que el patrón de respuesta «sin cambios» se localizó exclusivamente en las áreas elocuentes; al hacer un análisis detallado de estas lesiones sin cambios al tratamiento, encontramos que el volumen de estas fue superior a 6 cm³ y que estaban localizadas en el tronco cerebral y ganglios basales, zonas profundas con peor acceso a la irradiación. Fokas *et al.* [105] y Bitaraf *et al.* [106] describieron en sus trabajos que la MAVC de volumen pequeño permite la administración de dosis más altas y por lo tanto se obtienen mejores resultados en la obliteración. Teniendo esto en cuenta, era de esperar que las malformaciones de volúmenes mayores y localizadas en áreas de difícil acceso tuvieran peores resultados.

Igualmente se analizó la obliteración de las MAVC rotas que debutaron con hemorragia y se comparó con la respuesta de las MAVC no rotas. Encontramos que la respuesta más frecuente en el grupo que debutó con hemorragia fue la obliteración parcial, y en el grupo que no debutó con hemorragia la respuesta más común fue la obliteración completa. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, y posiblemente relacionada con el volumen menor, del mismo modo que Ding *et al.* [107] [108], que hicieron un seguimiento a una cohorte de pacientes con MAVC rotas en un estudio independiente y otro de MAVC no rotas. Al igual que ellos, el presente estudio determina que las MAVC rotas condicionarán la respuesta al tratamiento de forma que se obtenga una menor tasa de obliteración. No

obstante, el porcentaje de obliteración no es nada despreciable y deja claro que la RCE sigue siendo un tratamiento razonable en este tipo de lesiones que ya han sangrado.

Así mismo, en nuestra serie no encontramos diferencias estadísticamente significativas dentro del grupo de MAVC que presentó hemorragia en el momento del diagnóstico, al ser comparadas con los diferentes tratamientos administrados previos a la radiocirugía. Otros estudios han documentado como predictores independientes de obliteración en este grupo de MAVC rotas la embolización previa, el menor grado de la escala de Spetzler-Martin y el volumen [108].

Dentro de este marco, también se analizó la respuesta al tratamiento de las MAVC que debutaron con hemorragia y estaban localizadas en áreas elocuentes; se encontró que el 82 % de las MAVC rotas estaban localizadas en áreas elocuentes, pero al analizar la variable de localización y hemorragia al diagnóstico, no se halló una diferencia significativa. Este resultado es compatible con los hallazgos de otros trabajos en los cuales, a pesar de haber una mayor proporción de MAVC rotas en áreas elocuentes, las diferencias no son estadísticamente significativas [108].

Por otra parte, se midió el tiempo de respuesta tomando el periodo transcurrido desde la RCE hasta la obliteración de la MAVC. Para el grupo de pacientes que presentó obliteración completa, la media fue de 31 meses; de estos, el 39 % presentó la obliteración completa en menos de 2 años, el 53 % entre 2 y 4 años, y el 8 % tardó más de 4 años en presentar respuesta. Al tiempo transcurrido desde el procedimiento hasta la obliteración se lo conoce como tiempo de latencia. El intervalo hasta la obliteración después de la RCE puede ser de 1 hasta 4 años e incluso superior. En una serie de 67 pacientes en Australia de Zacest *et al.* [109], el tiempo medio para la obliteración de la MAVC se retrasó hasta 4,2 años, pero observaron también una mayor posibilidad de obliteración de la MAVC dentro de los primeros 3 años tras la RCE.

En el grupo de las MAVC con respuesta parcial se encontró que la media del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 31 meses, con un rango entre 2 y 116 meses. Al comparar los tiempos de latencia de los grupos con obliteración completa y obliteración parcial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En la literatura no se encontraron estudios que comparen estos dos tipos de respuesta.

Complementariamente, se evaluó de forma independiente el tiempo de respuesta en las MAVC localizadas en áreas elocuentes. En estas el tiempo de latencia fue de 30 meses, algo menor que en las localizadas en áreas no elocuentes, donde el tiempo de latencia fue de 32 meses; en este análisis no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre

los dos grupos. Gálvan de la Cruz *et al.* [110] describieron un menor tiempo de latencia para las MAVC localizadas en áreas no elocuentes, con un tiempo desde la RCE hasta la obliteración de 3 años, y sugieren que, de no tener obliteración durante este periodo, se debe contemplar otro tratamiento como complemento de la RCE, incluyendo la reirradiación.

Al hacer un análisis independiente de la respuesta al tratamiento de las MAVC localizadas en áreas no elocuentes, se encontró que había diferencia estadísticamente significativa entre las que presentaron obliteración completa (tiempo de latencia, 25 meses) y las MAVC que presentaron obliteración parcial (tiempo de latencia, 36 meses). Esta diferencia se puede explicar por el hecho de que las MAVC que presentaron obliteración completa tenían un volumen inferior a 3 cm³, y las que presentaron obliteración parcial tenían un volumen entre 4 y 6 cm³.

De igual manera, se analizó el tiempo de respuesta de las MAVC localizadas en áreas elocuentes con respecto al tipo de obliteración, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Con respecto al tipo de obliteración, según el tratamiento utilizado inicialmente para la MAVC, se encontró que en aquellas que recibieron tratamiento exclusivamente con RCE la respuesta más frecuente fue la obliteración parcial. En cambio, aquellas MAVC tratadas con más de una RCE obtuvieron como respuesta más común una obliteración completa (67 %). El uso reiterado del tratamiento de RCE es una opción cuando los pacientes tienen persistencia de la MAVC después de 3 años. Awad *et al.* [111] realizaron una revisión sistemática, en la cual encontraron tasas de obliteración del 66 % en el grupo de retratamiento, valores muy parecidos a los reportados en la serie estudiada en el presente trabajo. Esto sugiere que la dosis de respuesta para la obliteración de la MAVC tratada previamente es similar a la no tratada cuando hay una reducción del volumen del nido después de la RCE inicial. Podría ser posible administrar dosis marginales más altas y eso probablemente facilite la obliteración. Kano *et al.* [112], en la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, han encontrado un aumento en la tasa de obliteración sin tener un aumento de las complicaciones asociadas al tratamiento, concluyeron que las MAVC de menor volumen y que no debutaron con hemorragia responden mejor al retratamiento.

Al analizar de forma independiente las MAVC tratadas inicialmente con embolización, seguida por RCE, la respuesta más común en este grupo fue la obliteración completa (53 %). Merece la pena recordar que este grupo de pacientes fue reducido en nuestra cohorte (n = 34). Esta tasa de obliteración es inferior al compararse con el grupo de RCE exclusivo. La embolización de la MAVC no es curativa, pero disminuye el riesgo de nuevas hemorragias

en el periodo previo a la RCE. Xu *et al.* [113] observaron que la embolización previa a la RCE disminuye la precisión de la delimitación de la MAVC, y posiblemente disminuye por ello la tasa de obliteración.

Las tasas de obliteración de las MAVC tratadas con RCE varían del 35 al 92 % en los diferentes estudios, con una tasa de obliteración completa superior al 70 % en la mayoría de las series [104] [112] [114] [115] [116] [117] [118] [119] [120] [121]. Conviene destacar que la tasa de obliteración para MAVC pequeñas supera en la mayoría el 80 % [122] [123]. Por esta razón, al analizar de forma detenida la dosis administrada en estos estudios, observamos una gran variabilidad desde la dosis media mínima reportada de 15 Gy hasta 30 Gy. Potts *et al.* [108] informaron una tasa de obliteración del 52 % con una dosis mayor a 18 Gy; en contraposición, dosis menores a 18 Gy consiguieron una obliteración de tan solo el 16 %. Para el momento que fueron tratados los pacientes del presente estudio estas series no estaban disponibles. Esto podría explicar por qué se obtuvo mayor obliteración parcial, que sugiere una dosis media de 14,6 Gy, insuficiente para generar en un único tratamiento una obliteración completa [116]. El estudio de Thenier-Villa *et al.* [124] encontró diferencias en la tasa de obliteración y dosis administrada, cuya dosis media con obliteración completa era de 16,87 Gy, y de dosis inferiores a 16,2 Gy en casos de no obliteración.

Una consideración importante con respecto al presente trabajo: las MAVC se localizaron principalmente en áreas elocuentes, esto limita las dosis altas. La publicación de Kano *et al.* [125] evidencia que la MAVC localizada en el tálamo, tallo cerebral, o ganglios basales y tratadas con dosis superiores a 12 Gy tienen mayor riesgo de desarrollar secuelas neurológicas.

Con el objeto de evaluar de forma global la respuesta de las MAVC a la RCE, se analizó el patrón de obliteración con respecto al volumen de la malformación. Encontramos que en el grupo que presentó obliteración completa, la mediana del volumen fue de 2,92 cm³; en el grupo de las MAVC que presentaron obliteración parcial, la mediana del volumen fue de 4,2 cm³; y en las MAVC que no presentaron ningún cambio posterior a la RCE, la mediana del volumen fue de 6 cm³. El análisis estadístico arrojó diferencias significativas de la respuesta con respecto al volumen, pudiendo ser este un factor predictor de respuesta al tratamiento de RCE. Varias series han publicado resultados en los cuales la MAVC de menor volumen tiene tasas de obliteración más altas que la tasa general de obliteración reportada [105] [120] [121] [126]. Las MAVC de volumen pequeño permiten recibir dosis más altas y por tanto se esperaría que tuvieran una mayor probabilidad de obliteración [105].

Vinculado al concepto de obliteración según volumen, se analizaron las MAVC rotas y las MAVC no rotas en el momento del diagnóstico. Se encontró que la mediana del volumen de las MAVC rotas que presentaron obliteración completa fue de 1,96 cm³, y la mediana del volumen en las que presentaron obliteración parcial fue de 3,6 cm³, diferencia estadísticamente significativa a favor de la obliteración completa en MAVC rotas en el momento del diagnóstico con volúmenes inferiores a 2 cm³. Este resultado es acorde con lo presentado en la serie de MAVC rotas de Ding *et al.* [108], en la que las MAVC rotas con volumen medio de 2,1 cm³ presentaron mayor tasa de obliteración.

De igual forma, al analizar las MAVC no rotas durante el diagnóstico encontramos una mediana en el volumen de 3,9 cm³ para aquellas que presentaron obliteración completa, 4,9 cm³ para las que presentaron obliteración parcial, y una mediana de 5,4 cm³ para las MAVC sin cambios. Estas diferencias, sin embargo, no fueron estadísticamente significativas. Un resultado similar se encontró en el estudio de Ding *et al.* [107], donde el volumen en la serie de MAVC no rotas no fue un predictor de oclusión, contando como factores predictores de obliteración la no embolización y el aumento de la dosis.

3. Escalas de Spetzler-Martin y Pollock-Flickinger

La clasificación de Spetzler-Martin se diseñó para evaluar el riesgo de morbilidad relacionado con la intervención quirúrgica de la MAVC. Por este motivo el presente estudio evaluó la obliteración de las MAVC teniendo en cuenta la escala y sus grados. Encontramos que, a menor estadio de la escala de graduación, hubo más casos de obliteración completa. En las malformaciones grado I de la escala, un 65 % presentaron obliteración completa y un 35 % obliteración parcial. Merece la pena destacar que en este grupo se obtuvo un 100 % de respuesta al tratamiento. En el grado II de la escala encontramos 51 % de obliteración completa, 44 % de obliteración parcial y 5 % sin cambios, es decir, pacientes que no obtuvieron respuesta al tratamiento. En el análisis retrospectivo de Ding *et al.* [127], que incluyó 502 pacientes con MAVC grado I y II de la escala de Spetzler-Martin, con un volumen promedio de 2,4 cm³ y tratadas con dosis de RCE de 23 Gy, obtuvieron una tasa de oclusión del 66 % a 40 meses y del 80 % a 10 años. Todos los datos confirman que las MAVC de grado I y II de la escala de Spetzler-Martin responden bien al tratamiento con RCE.

Continuando con el presente estudio, observamos que las MAVC grado III presentaron una obliteración completa del 45 %, obliteración parcial del 47 %, y un 8 % no presentó respuesta al tratamiento. Este grupo de MAVC es muy heterogéneo y las posibilidades terapéuticas con éxito menores. Ding *et al.* [128], en una cohorte de 398 pacientes grado III, tratados en la

Universidad de Virginia durante un periodo de 20 años, con una dosis de 20 Gy, hallaron una tasa de obliteración del 38 % a los 3 años y del 60 % a los 5 años.

Al evaluar las MAVC grado IV de la escala, que representaban un grupo pequeño de la muestra, se encontró una obliteración completa en el 17 % y parcial en el 7 %. Koltz *et al.* [129] reportaron 102 pacientes con MAVC grado IV, tratadas con dosis RCE de 18 Gy, con resultados de obliteración del 54 % con un seguimiento de 81 meses, posiblemente debido a la administración de mayores dosis.

Solo hubo un paciente en el grado V, y este presentó obliteración parcial al tratamiento. Los estudios reportan tasas de 0 % de oclusión en este grupo [129]. Las MAVC que no presentaron cambios formaban parte de un grupo de lesiones con volumen superior a 6 cm³, algunas de ellas localizadas en áreas que no permitían una distribución adecuada de la dosis. En este apartado merece la pena destacar que las MAVC agrupadas en los grados I, II y III presentaron —mayoritariamente— obliteración completa (más del 50 %) sin importar la localización. Al hacer un análisis estadístico con el test exacto de Fisher encontramos una $p = 0,067$, que no fue estadísticamente significativa, pero estuvo muy cercana a la significancia en favor de respuesta favorable al tratamiento a menor grado de la escala. Es posible que con un número mayor de pacientes hubiésemos alcanzado una significación estadística.

Al analizar independientemente el volumen de las MAVC con respecto a la escala de Spetzler-Martin, encontramos que para aquellas con volumen inferior a 3 cm³ la respuesta más común fue la obliteración completa, para las lesiones entre 3 y 6 cm³ la respuesta más frecuente fue la obliteración parcial, y en las mayores a 6 cm³ el porcentaje de respuesta al tratamiento fue inferior; estas diferencias fueron estadísticamente significativas y confirmaron lo encontrado en otras series [127] [128] [129].

Dentro de los objetivos de la presente investigación está la valoración de nuestros resultados con la escala de Pollock-Flickinger, desarrollada para predecir los resultados de la MAVC tratada con RCE. Esta tiene en cuenta el volumen y la localización de la MAVC, dos características que están directamente relacionadas con la prescripción de la dosis y se asocian a la respuesta de la RCE. Hemos encontrado que el 67 % de las MAVC del estudio tenían una puntuación de entre <1 y 1,5. En el grupo de lesiones con puntuación <1 se encontró una tasa de obliteración completa del 60 % y parcial del 36 %; en el grupo con puntuación entre 1,01 y 1,5 se detectó una obliteración completa en el 44 % y parcial en el 47 %; en el grupo entre 1,51 y 2 la tasa de obliteración completa fue del 45 % y parcial del 50 %; los peores resultados se obtuvieron en el grupo de MAVC con resultado superior a 2, estas

diferencias fueron estadísticamente significativas a favor de lesiones con puntuación inferior a 1 para obliteración completa, y en el caso de lesiones con puntuación superior a 2 para obliteración parcial. En el estudio publicado por Wegner *et al.* [130], evaluaron con dicha escala y encontraron en 293 pacientes con MAVC tratadas con RCE a varias dosis, la mayoría superiores a 16 Gy, un 62 % de obliteración en las que tenían una puntuación inferior a 1; una obliteración del 51 % en las que tenían puntuación entre 1,01 y 1,5; obliteración del 53 % para el grupo con puntuación entre 1,51 y 2; y 32 % de obliteración en el grupo con puntuación mayor a 2. Encontraron, además, una relación significativa entre la dosis y la obliteración. De esta forma se evidencia que la escala usada en la serie del presente estudio tiene la probabilidad de predecir la obliteración, y por este motivo debe ser utilizada por los oncólogos radioterápicos a cargo del tratamiento, con el fin de asesorar adecuadamente a sus pacientes sobre los resultados que se pueden obtener con RCE.

Las venas de drenaje y su implicación en la respuesta a los tratamientos han sido un tema debatido y de interés en la literatura referente a las MAVC. Es por esto por lo que en el presente trabajo fueron motivo de estudio. Se encontró que en las MAVC con vena de drenaje única la respuesta más común al tratamiento fue la obliteración completa, y en aquellas con múltiples venas de drenaje la respuesta más común fue la obliteración parcial, con una $p = 0,065$ en el test de Fisher, lo cual no representa una diferencia estadísticamente significativa, pero sugiere una ventaja a favor de las MAVC con vena de drenaje única asociada a obliteración completa. En algunas series se ha informado de resultados positivos en niños y adultos con MAVC tratadas con RCE donde la presencia de una única vena de drenaje ha sido un factor asociado con obliteración [108] [127].

4. Radiotoxicidad aguda y tardía

Se evaluó la toxicidad secundaria al tratamiento con RCE. Denominamos «toxicidad aguda» a los síntomas que se presentaron durante los tres primeros meses posteriores al tratamiento. El 14 % de los pacientes presentaron este tipo de toxicidad; el síntoma más común fue la cefalea, seguido de convulsiones; en otras series publicadas también señalan esta asociación de RCE y convulsiones. Cabe también señalar que, en aquellos pacientes que presentaban convulsiones previo al tratamiento de la MAVC, la obliteración de la MAVC se asoció con la resolución de las convulsiones [131]. Wang *et al.* [132], en sus pacientes con MAVC tratados con RCE utilizando dosis medias de 18 Gy, encontraron que un 30 % de los pacientes sufrieron convulsiones postratamiento. En nuestra serie solo 7 pacientes presentaron este síntoma posterior a la RCE. Probablemente ello es debido a la dosis utilizada.

Como se mencionó previamente, el 49 % de los pacientes analizados en el presente estudio debutaron con hemorragia previo a la RCE, por este motivo uno de los objetivos del tratamiento es evitar una nueva hemorragia. Al evaluar la hemorragia posterior al RCE, en nuestra serie, encontramos que un 2 % de los pacientes presentaron hemorragia tras el tratamiento. Se ha descrito que el riesgo de hemorragia es más alto durante el primer año posterior al tratamiento [132], tiempo en que el número de pacientes con obliteración es menor. Las MAVC periventriculares con múltiples venas de drenaje tienen mayor riesgo de sangrar durante este periodo o en el periodo de latencia [126], posiblemente debido a que las dosis marginales son más bajas. Es difícil explicar el motivo de tan baja incidencia de resangrado en nuestra serie. Una posible explicación es el uso de las dosis bajas aplicadas.

Solo el 12 % de los pacientes presentaron toxicidad crónica y en este grupo el síntoma más destacado fue la cefalea transitoria. Al evaluar la toxicidad radiológica observada mediante resonancia magnética, encontramos que solo 8 pacientes presentaron toxicidad radiológica con radionecrosis acompañada de algún síntoma clínico, y otros 7 pacientes presentaron toxicidad radiológica asintomática. En otras series, los cambios radiológicos asintomáticos se encuentran hasta en el 30 % de los pacientes de 2 a 7 años posteriores a la RCE [102]. Conviene subrayar que la dosis y el tiempo de seguimiento son factores decisivos en la aparición de esta complicación. Yen *et al.* [133] observaron cambios inducidos por radiación en el 33,8 % de los 1426 pacientes que se sometieron a la RCE, confirmados en imágenes a los 13 meses de tratamiento. Estos cambios radiológicos se asociaron a síntomas en el 8,6 % de los pacientes, y se resolvieron en su totalidad a los 2 años.

Del mismo modo, se ha evaluado la posible relación entre toxicidad y las MAVC rotas. No hemos encontrado relación entre las MAVC rotas con la toxicidad aguda ni con la toxicidad crónica. Con el fin de evaluar la toxicidad aguda en función de los índices de conformidad y heterogeneidad, realizamos un análisis estadístico y no encontramos relación estadísticamente significativa entre estas variables.

En general consideramos que la RCE, a las dosis que hemos utilizado en esta serie, es una técnica de baja toxicidad sobre el sistema nervioso, mucho menor que la radioterapia convencional. Probablemente dosis más elevadas hubieran inducido radionecrosis en un mayor número de pacientes.

5. Factores pronósticos que influyen en la respuesta al tratamiento

El análisis bivariado mostró una asociación estadísticamente significativa entre la obliteración y el debut con hemorragia, la presencia de venas de drenaje múltiples, el tamaño, el tiempo de latencia y la localización. Probablemente el factor más importante es el volumen, que de alguna forma condiciona la presencia de hemorragia, el número de venas de drenaje y el tiempo de latencia.

Las MAVC que debutaron con hemorragia tuvieron un 46 % menos de probabilidad de obliteración completa. En las MAVC con venas de drenaje múltiples, la obliteración completa se redujo en un 43 %. Estos hallazgos concuerdan con los ya publicados. Para las MAVC que no debutaron con hemorragia hemos encontrado que cada cm^3 adicional en el volumen redujo en un 17 % la probabilidad de obliteración completa sin importar su localización con respecto a si el área era elocuente o no era elocuente.

Las MAVC menores de 3 cm^3 tienen mayor probabilidad de obliteración completa comparadas con aquellas que tienen un volumen superior. Estos son los pacientes del grupo I de la escala de Spetzler-Martin. En las MAVC localizadas en áreas no elocuentes, la posibilidad de obliteración completa disminuyó en un 11 % por cada cm^3 de volumen. También en las MAVC localizadas en áreas elocuentes la probabilidad de obliteración completa disminuyó en un 11 % por cada cm^3 de volumen adicional.

En las MAVC localizadas en áreas no elocuentes, observamos que por cada mes adicional después del tratamiento se redujo la posibilidad de obliteración completa en un 5 %.

Al analizar la escala de Pollock-Flickinger encontramos que la obliteración completa se redujo en un 49 % cuando la puntuación fue superior a 1 e inferior a 1,5, y en un 45 % cuando fue mayor a 2. Sorprende que los pacientes con puntuaciones mayores tengan mayor probabilidad de obliteración según este modelo, estimación que parece tener una baja apreciación.

CONCLUSIONES

1. De los 320 pacientes con MAVC tratados mediante RCE, el 46 % de los mismos consiguieron una obliteración completa, el 48 % una obliteración parcial, y 6 % no presentaron cambios detectables.
2. La obliteración completa ocurrió preferentemente en pacientes que no habían debutado con hemorragia y en las de menor tamaño.
3. La obliteración completa se consiguió en un menor número de los pacientes que habían debutado con hemorragia, los que tenían venas de drenaje múltiples, una puntuación en la escala de Spetzler-Martin mayor de II y en las MAVC de mayor volumen.
4. De los 246 pacientes con MAVC en áreas elocuentes, el 45 % tuvieron una obliteración completa, el 47 % obliteración parcial, y el 8 % sin cambios, similar a las que estaban en áreas no elocuentes.
5. Esta respuesta se obtuvo tras un tiempo promedio de 31 meses, algo menor en las MAVC en áreas no elocuentes que tuvieron una obliteración completa.
6. Solo el 2 % de los pacientes tratados con RCE han presentado una hemorragia posterior al tratamiento.
7. La radiotoxicidad aguda y crónica en nuestra serie es baja, posiblemente por las dosis utilizadas.
8. La RCE es una medida terapéutica útil en el manejo de las MAVC en áreas elocuentes, con respuesta aceptable, baja toxicidad y morbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

-
- [1] Abecassis IJ, Xu DS, Batjer H, Bendok BR. A and Natural history of brain arteriovenous malformations: A systematic review. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(3): E7.
- [2] Beijnum J van, Worp HB van der, Schippers HM, Nieuwenhuizen O van, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(11): 1213-7.
- [3] Kim H, Su H, Weinsheimer S, Pawlikowska L, Young WL. Brain arteriovenous malformation pathogenesis: A response- to-injury paradigm. *Acta Neurochir*. 2011; (211): 83-92.
- [4] Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain stem. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2704-12.
- [5] Hashimoto T, Lawton MT, Wen G, Yang GY, Chaly T Jr, Stewart CL et al. Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004; 54(2): 410-25.
- [6] Shenkar R, Shi C, Check IJ, Lipton HL, Awad IA. Concepts and hypotheses: Inflammatory hypothesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2007; 61(4): 693-703.
- [7] Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Berenstein A, Nelson PK, Gobin YP et al. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke*. 2003; 34(5): e29-33.
- [8] Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain*. 2001; 124: 1900-26.
- [9] Mohr JP, Kejda-Scharler J, Pile-Spellman J. Diagnosis and treatment of arteriovenous malformations topical collection on stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(2): 1-7.
- [10] Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, McCulloch CE, Higashida RT, Lawton MT et al. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005; 36(10): 2099-104.
- [11] Al-Shahi R. The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia*. 2012; 53 Supl 4: 34-42.

- [12] Garcin B, Houdart E, Porcher R, Manchon E, Saint-Maurice JP, Bresson D et al. Epileptic seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2012; 78(9): 626-31.
- [13] Josephson CB, Leach LP, Duncan R, Roberts RC, Counsell CE, Al-Shahi R et al. Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations Prospective population-based study. *Neurology*. 2011; 76(18): 1548-54.
- [14] Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation of headaches. *Neurol Clin*. 1996; 14(1): 1-26.
- [15] Wade JP. Neurological deficit from an inoperable arteriovenous malformation. An indication for therapeutic embolization? *Arch Neurol*. 1986; 43(5): 508-9.
- [16] Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol*. 2005; 4(5): 299-308.
- [17] Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986; 65(4): 476-83.
- [18] Yamada S, Brauer FS, Knierim DS. Direct approach to arteriovenous malformations in functional areas of the cerebral hemisphere. *J Neurosurg*. 1990; 72(3): 418-25.
- [19] Lee L, Sitoh YY, Ng I, Ng WH. Cortical reorganization of motor functional areas in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2013; 20(5): 649-53.
- [20] Lawton MT, Rutledge WC, Kim H, Stapf C, Whitehead KJ, Li DY, et al. Brain arteriovenous malformations. *Nat Rev Dis Prim*. 2015; 1: 15008.
- [21] Hasegawa H, Hanakita S, Shin M, Shojima M, Koga T, Takahashi W et al. Long-Term Outcomes of Single-Session Stereotactic Radiosurgery for Cerebellar Arteriovenous Malformation, with a Median Follow-Up of 10 Years. *World Neurosurg*. 2017; 98: 314-22.
- [22] Lai LF, Chen JX, Zheng K, He XY, Li XF, Zhang X et al. Posterior fossa brain arteriovenous malformations: Clinical features and outcomes of endovascular embolization, adjuvant microsurgery and radiosurgery. *Clin Neuroradiol*. 2016; 28(1): 17-24.
- [23] Newton TH, Cronqvist S. Involvement of dural arteries in intracranial arteriovenous malformations. *Radiology*. 1969; 93(5): 1071-8.

- [24] Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff CC, Armstrong DC, Krings T. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. *Radiographics*. 2010; 30(2): 483-501.
- [25] Atkinson RP, Awad IA, Batjer HH, Dowd CF, Furlan A, Giannotta SL et al. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke*. 2001; 32(6): 1430-42.
- [26] Stapf C, Mast H, Sciacca RR, EngScD, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, Pile-Spellman J, Mohr JP. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006; 66: 1350-1355.
- [27] Lv X, Wu Z, Jiang C, Yang X, Li Y, Sun Y et al. Angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations with and without hemorrhage. *World Neurosurg*. 2011; 76(1-2): 95-9.
- [28] Choi J, Mast H, Sciacca R, Hartmann A, Khaw A, Mohr J et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2006; 37: 1243-7.
- [29] Ye Z, Ai X, Hu X, Fang F, You C. Clinical features and prognostic factors in patients with intravascular hemorrhage caused by ruptured arteriovenous malformations. *Medicine*. 2017, 96(45): e8544.
- [30] Jellinger KA. *Neuroimaging*. Vols. 1 y 2. edited by William W. Orrison, Jr. Philadelphia: Saunders Company; 2000.
- [31] Yen C, Xu Z, Wintermark M, Sheehan J. The predictive value of magnetic resonance imaging in evaluating intracranial arteriovenous malformation obliteration after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2015; 123(1): 136-44.
- [32] Katti G, Arshiya S, Shireen A. Magnetic resonance imaging - A review. *Int J Dent Clinics*. 2011; 3(1): 65-70.
- [33] Hadizadeh DR, Meyer B, Urbach H, Schild HH, Willinek WA. Cerebral arteriovenous malformation: Spetzler-Martin classification at subsecond-temporal-resolution four-dimensional MR angiography compared with that at DSA1. *Radiology*. 2008; 246(1): 205-13.
- [34] Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain

arteriovenous malformations (ARUBA): a multicenter, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9917): 614-21.

- [35] Barr JC, Ogilvy CS. Selection of treatment modalities or observation of arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 2012; 23(1): 63-75.
- [36] Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES Jr. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2001; 11(5): e1.
- [37] Schaller C, Schracc J, Haun D. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 72(4): 547-54.
- [38] Lawton M, Kim H, McCulloch CE, Mijhaj B, Young W. A Supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010; 66(4): 702-713.
- [39] Spagnuolo E, Lecce-Plaghos L, Revilla F, Quintana L, Antico J. Recomendaciones para el manejo de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. *Neurocirugia*. 2009; 20(1): 5-14.
- [40] Nathal E. Técnica microquirúrgica para resección de malformaciones arteriovenosas. *Arch Neurocién*. 2006; 11(1): 29-40.
- [41] Byrne J. Review of Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms: From Diagnostic Work up to Endovascular Therapy. *Acta Neurochir*. 2005; 147(4): 458.
- [42] Beijnum J van, Worp HB van der, Buis DR, Al-Shahi R, Kappelle LJ, Rinkel GJE et al. Treatment of brain arteriovenous malformations. *JAMA*. 2011; 306(18): 2011-9.
- [43] Hasrman A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM et al. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *American Heart Association. Stroke*. 2000; 31(10): 2361-4.
- [44] O'Donnell JM, Morgan MK, Heller GZ. The risk of seizure following surgery for brain arteriovenous malformations - A prospective cohort study. *Neurosurgery*. 2017; 81(6).
- [45] Mascitelli JR, Yoon S, Cole T, Kim H, Lawton M. Does eloquence subtype influence outcome following arteriovenous malformations surgery? *J. Neurosurgery*. 2018; 131(3): 876-83.

- [46] Jiao Y, Wu J, Chen X, Li Z, Ma J, Cao Y et al. Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: treatment outcomes and risk factor for negative outcome after surgical resection. *J Clin Neurosci*. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.101>
- [47] Lussenhop AJ, Spence. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. *JAMA*. 1960; 72(11): 119-121.
- [48] Plasencia A, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int*. 2012; 3 Supl 2: S90-S104.
- [49] Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang Y et al. Adjuvant Embolization with N-butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations: Outcomes, Complications, and Predictors of Neurologic Deficits. *Stroke*. 2009; 40(8): 2783-90.
- [50] Krings T, Hans FJ, Geibprasert S, Terbrugge K. Partial 'targeted' embolisation of brain arteriovenous malformations. *Eur Radiol*. 2010; 20(11): 2723-31.
- [51] Harrigan, MR, Deveikis JP. Handbook of cerebrovascular disease and neurointerventional technique. 2.^a ed. Nueva York: Springer; 2013.
- [52] Ramesh VJ, Tweedie I, Sacha N. An audit of fluid and heparin administration during interventional neuroradiologic procedures. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006; 18(4): 251-5.
- [53] Fujii Y, Takeuchi S, Koike T, Nishimaki K, Ito Y, Tanaka R et al. Heparin administration and monitoring for neuroangiography. *Am J Neuroradiol*. 1994; 15(1): 51-4.
- [54] Benardete EA, Jabbour PM, Dumont AS, González LF, Rosenwasser RH, Tjoumakaris SI. Endovascular Treatment of Brain Arteriovenous Malformations: Part II — Endovascular Technique. *Contemp Neurosurg*. 2013; 34(17): 1-6.
- [55] Miyachi S, Negoro M, Okamoto T, Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery. *J Clin Neurosci*. 2000; 7 Supl 1: 82-5.
- [56] Frizzel RT, Fisher WS. Cure, morbidity, and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations: a review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery*. 1995; 37(6): 1031-9-40.

- [57] Cockroft KM, Hwang S-K, Rosenwasser RH. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: indications, techniques, outcome, and complications. *Neurosurg Clin NA*. 2005; 16(2): 367-80-x.
- [58] Schumacher M, Horton JA. Treatment of cerebral arteriovenous malformations with PVA. Results and analysis of complications. *Neuroradiology*. 1991; 33(3): 101-5.
- [59] Losif C, Freitas de Lucena A, Abreu-Mattos LG, Espindola VH, El-Ghanam A, Saleme S et al. Curative endovascular treatment for low-grade Spetzler-Martin brain arteriovenous malformations a single - center prospective study. *NeuroIntervent Surg J Neurointerv Surg*. 2019; 11: 699-705.
- [60] Reed AB. The history of radiation use in medicine. *J Vasc Surg*. 2011; 53(1 Supl): S3-S5.
- [61] Leksell L. The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951; 102(4): 316-9.
- [62] Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. *Acta Chir Scand*. 1972; 138(5): 459-64.
- [63] Leksell L. Stereotactic radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983; 46(9): 797-803.
- [64] Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Silverberg GD, Frankel KA, Phillips MH et al. Heavy-charged-particle radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992; 57(1-2): 50-63.
- [65] Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, Pla M, Souhami L, Pike B et al. Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 16(3): 857-65.
- [66] Betti OO, Derechinsky VE. Hypersselective encephalic irradiation with linear accelerator. En Gybels J, Hitchcock ER, Ostertag C, Rossi GF, Siegfried J, Szikla G, editores. *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 6*. Vienna: Springer; 1984. p. 385-90.
- [67] Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chierago G et al. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery*. 1985; 16(2): 154-60.

- [68] Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maitz A. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurgery*. 1989; 24(2): 151-9.
- [69] Winston KR, Lutz W. Linear accelerator as a neurosurgical tool for stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 1988; 22(3): 454-64.
- [70] Loeffler JS, Shrieve DC, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Addesa AE, et al. Radiosurgery for intracranial malignancies. *Semin Radiat Oncol*. 1995; 5(3): 225-34.
- [71] Friedman WA, Bova FJ. The University of Florida radiosurgery system. *Surg Neurol*. 1989; 32(5): 334-42.
- [72] Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo ML. Stereotactic radiosurgery: principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery*. 1993; 32(2): 241-59; discussion 259.
- [73] Heron D, Hug MS, Herman JM. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT). Nueva York: Demos Medical; 2019.
- [74] Gill SS, Thomas DGT, Warrington AP, Brada M. Relocatable frame for stereotactic external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol*. 1991; 20(3): 599-603.
- [75] Andrews DW, Silverman CL, Glass J, Downes B, Riley RJ, Corn BW et al. Preservation of cranial nerve function after treatment of acoustic neurinomas with fractionated stereotactic radiotherapy. Preliminary observations in 26 patients. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995; 64(4): 165-82.
- [76] Chang SD, Murphy M, Geis P, Martin DP, Hancock SL, Doty JR et al. Clinical experience with image-guided robotic radiosurgery (the Cyberknife) in the treatment of brain and spinal cord tumors. *Neurol Med Chir*. 1998; 38(11): 780-3.
- [77] McMahon SJ. The linear quadratic model: usage interpretation and challenges. *Phys Med Biol*. 2018; 64(1): 01TR01.
- [78] Consensus statement on stereotactic radiosurgery quality improvement. 1994; 34(1): 193-5.
- [79] Song CW, Park H, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy. En Levitt S, Purdy J, Pérez C, Poortmans P, editores. *Technical Basis of Radiation Therapy*. Medical Radiology. Berlín: Springer; 2012; p. 51-61.

- [80] Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997; 87(3): 352-7.
- [81] Karlsson B, Lax I, Yamamoto M, Söderman M, Jokura H, Rosen C et al. Calculation of isoeffective doses and the alpha/beta value by comparing results following radiosurgery and radiotherapy for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 2006; 105 Supl: 183-9.
- [82] Lawrence YR, Li XA, Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76 Supl 3: S20-S27.
- [83] Robins HI, O'Neill A, Mehta M, Grossman S. A Phase 3 Trial of Whole Brain Radiation Therapy and Stereotactic Radiosurgery Alone Versus WBRT & SRS With Temozolomide or Erlotinib for Non-Small Cell Lung Cancer and 1 to 3 Brain Metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 August 1; 86(5): 809-810.
- [84] Sperduto PW, Wang M, Robins HI, Schell MC, Werner-Wasik M, Komaki R et al. A Phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with Temozolomide or Erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol.* 2013; 85(5): 1312-8.
- [85] Benedict SH, Yenice KM, Followill D, Galvin JM, Hinson W, Kavanagh B et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010; 37(8): 4078-101.
- [86] Ticceman RD. An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Semin Radiat Oncol.* 2008; 18(4): 215-22.
- [87] Trifiletti DM, Chao ST, Sahgal A, Sheenhan JP, editores. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiotherapy (SBRT). Nueva York: Springer; 2019.
- [88] Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986; 65(4): 476-83.
- [89] Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the Radiosurgery-Based Arteriovenous Malformation Grading System. *Neurosurgery.* 2008; 63(2): 239-43.

- [90] Nataf F, Schlienger M, Bayram M, Ghossoub M, George B, Roux FX. Microsurgery or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations? A study of two paired series. *Neurosurgery*. 2007; 61(1): 39-50.
- [91] Wong J, Slomovic, A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M. Microsurgery for ARUBA trial (A randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformation)-Eligible unruptured brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2017; 48(1): 136-144.
- [92] Yen CP, Ding D, Cheng CH, Starke RM, Shaffrey M, Sheehan J. Gamma knife surgery for incidental cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2014; 121(5): 1015-21.
- [93] Rutledge WC, Ko NU, Lawton MT, Kim H. Hemorrhage rates and risk factors in the natural history course of brain arteriovenous malformations. *Transl Stroke Res*. 2014; 5(5): 538-42.
- [94] Dalyai R, Starke RM, Chalouhi N, Theofanis T, Busack C, Jabbour P et al. Smoking is a negative predictor of arteriovenous malformation posttreatment obliteration: analysis of vascular risk factors in 774 patients. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(3): E3.
- [95] Bhatnagar A, Flickinger JC, Kondziolka D, Niranjan A, Lunsford D. An analysis of the effects of smoking and other cardiovascular risk factors on obliteration rates after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 51(4): 969-73.
- [96] Ding D, Starke RM, Kano H, Mathieu D, Huang PP, Kondziolka D et al. Stereotactic Radiosurgery for a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA)-Elegible Spetzler-Martin grade I and II arteriovenous malformations: a multicenter study. *World Neurosurg*. 2017; 102: 507-517.
- [97] Hanakita S, Koga T, Shin M, Igaki H, Saito N. Application of single-stage stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations >10 cm³. *Stroke*. 2014; 45(12): 3543-8.
- [98] Ilyas A, Chen CJ, Ding D, Taylor DG, Moosa S, Lee CC et al. Volume-staged versus dose-stage stereotactic radiosurgery outcomes for large brain arteriovenous malformations: a systematic review. *J Neurosurg*. 2018; 128(1): 154-164.
- [99] Yu JF, Nicholson AD, Nelson J, Alexander MD, Tse SH, Hetts SW et al. Predictors of intracranial hemorrhage volume and distribution in brain arteriovenous malformation. *Interv Neuroradiol*. 2018; 24(2): 183-188.

- [100] Hofman M, Jamróz T, Kolodziej I, Jaskólski J, Ignatowicz A, Jakutowicz I. Cerebral arteriovenous malformations - usability of Spetzler-Martin and Spetzler-Ponce scales in qualification to endovascular embolization and neurosurgical procedure. *Pol J Radiol.* 2018; 83: e243-e247.
- [101] Accar H, Eldebawy E, Maarouf E, Khalil W, Zaghoul MS. Evaluation of the peripheral dose and the conformity index for three stereotactic radiotherapy techniques: Arcs, noncoplanar fixed fields and intensity modulation. *Cancer Ther Oncol Int J.* 2014; 2(4): 02042.
- [102] Tranvinh E, Heit JJ, Bey, LH, Provenzale J, Wintermark M. Contemporary Imaging of cerebral arteriovenous malformations. *American Journal of Roentgenology.* 2017; 208(6): 1320-30.
- [103] Kondziolka D, Kano H, Yang HC, Flickinger JC, Lunsford L. Radiosurgical management of pediatric arteriovenous malformations. *Childs Nerv Syst.* 2010; 26(10): 1359-66.
- [104] Moorthy RK, Rajshekhar V. Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations: a review. *Neurol India.* 2015; 63(8): 841-51.
- [105] Fokas E, Hanzel M, Witting A, Grund S, Cabillic RE. Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: long-term follow-up I 164 patients of a single institution. *J Neurol.* 2013; 260(8): 2156-62.
- [106] Bitaraf MA, Katoozpour R, Azar M, Nouri M, Mortazavi SA, Amirjamshidi A. Radiosurgery in treatment of cerebral arteriovenous malformation: mid-term results of 388 cases from a single center. *Asian J Neurosurg.* 2018; 12(2): 159-66.
- [107] Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2013; 118(5): 958-66.
- [108] Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for ruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2014; 121(2): 470-81.
- [109] Zacest AC, Caon J, Roos DE, Potter AE, Sullivan T. LINAC radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a single centre prospective analysis and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2014; 21(2): 241-45.

- [110] Gálvan de la Cruz OO, Ballesteros-Zebadúa P, Moreno-Jiménez S, Celis MA, García-Garduño OA. Stereotactic radiosurgery for pediatric patients with intracranial arteriovenous malformations: variables that may affect obliteration time and probability. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 129: 62-6.
- [111] Awad AJ, Walcott BP, Stapleton CJ, Ding D, Lee CC, Loeffler JS. Repeat radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(6): 945-50.
- [112] Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TH, Awan NR et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Part 3: Outcome predictors and risk after repeat radiosurgery. *J Neurosurg*, 2012; 116(1): 21-32.
- [113] Xu F, Zhong J, Ray A, Manjila S, Bambajidis, NC. Stereotactic radiosurgery with and without embolization for intracranial arteriovenous malformations: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2014; 37(3): E16.
- [114] Buis DR, Dirven CMF, Lagerwaard FJ, Mandl ES, Lycklama a Nijeholt GJ, Eshghi S et al. Radiosurgery of brain arteriovenous malformations in children. *J Neurol*. 2008; 255: 551-60.
- [115] Reybs N, Blond S, Gauvrit J, Touzet G, Coche B, Pruvo J, Dhellecces P. Role of radiosurgery in the management of cerebral arteriovenous malformations in the pediatric age group: data from a 100-patient series. *Neurosurgery*. 2007; 60(2): 268-76.
- [116] Potts MB, Sheth SA, Louie J, Smyth MD, Sneed PK, McDermonntt MW et al. Stereotactic radiosurgery at a low marginal dose for the treatment of pediatric arteriovenous malformations: obliteration, complications, and functional outcomes. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14(1): 1-11.
- [117] Cohen-Gadol AA, Pollock BE. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg*, 2006; 104(6 Supl): 388-91.
- [118] Kiran NAS, Kale SS, Vaisha S, Kasliwl MK, Gupta A, Mahapatra AK. Gamma knife surgery for intracranial arteriovenous malformations in children: a restrospective study in 103 patients. *J Neurosurg*. 2007; 107(6 Supl): 479-84.
- [119] Maity A, Shu HKG, Tan JE, Ruffer J, Sutton LN, Tochner Z, Lustig R. Treatment of pediatric intracranial arteriovenous malformations with linear-accelerator-based

- stereotactic radiosurgery: the university of Pennsylvania experience. *Pediatr Neurosurg.* 2004; 40(5): 207-14.
- [120] Matsuo T, Kamada K, Izumo T, Hayashi N, Nagata I. Linear accelerator-based radiosurgery alone for arteriovenous malformations: more than 12 years of observation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(3): 576-83.
- [121] Lecavalier-Barsoum M, Roy D, Doucet R, Fortin B, Lambert C, Moumdjian R et al. Long-term results of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40(2): 182-6.
- [122] Bowden G, Kano H, Caparosa E, Tonetti D, Niranjana A, Monaco EA et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the postgeniculate visual pathway. *J Neurosurg.* 2015; 122(2): 433-40.
- [123] Burrow AM, Link MJ, Pollock BE. Is stereotactic radiosurgery the best treatment option for patients with a radiosurgery-based arteriovenous malformation score <1? *World Neurosurg.* 2014; 82: 1144-7.
- [124] Thenier JL, Galárraga RA, Martínez RM, Lama AR de la, Martínez P, Muñoz V et al. Linear accelerator stereotactic radiosurgery of central nervous system arteriovenous malformations: A 15-year analysis of outcome related factors in a single tertiary center. *World Neurosurg.* 2017; 103: 291-302.
- [125] Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TH, Awan NR et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, part 2: management of pediatric patients. *J. Neurosurg Pediatr.* 2012; 9(1): 1-10.
- [126] Bowen G, Kano H, Yang HC, Niranjana A, Flickinger J, Lunford D. Gamma knife surgery for arteriovenous malformations within or adjacent to the ventricles. *J Neurosurg.* 2014; 121(6): 1416-23.
- [127] Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2014; 121(2): 457-67.
- [128] Ding D, Yen CP, Starke RM, Xu Z, Sun X, Sheehan JP. Radiosurgery for Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2014; 120(4): 959-69.
- [129] Koltz MT, Polifka AJ, Saltos A, Slawson RG, Kwok Y, Aldrich EF et al. Long-term outcome of gamma knife stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations graded by the Spetzler-Martin classification. *J Neurosurg.* 2013; 118(1): 74-83.

-
- [130] Wegner RE, Oysul K, Plock BE, Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A et al. A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 79(4): 1147-50.
- [131] Wang JY, Yang W, Ye X, Rigamonti D, Coon AL, Tamargo RJ, Huang J. Impact on seizure control of surgical resection or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2013; 73(4): 648-56.
- [132] Snyth MD, Sneed PK, Ciricillo SF, Edwards MS, Wara WM, Larson DA et al. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: The University of California at San Francisco experience. *J Neurosurg.* 2002; 97(1): 48-55.
- [133] Yen CP, Matsumoto JA, Wintermark M, Schwyzer L, Evans AJ, Jensen ME et al. Radiation-induced imaging changes following Gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2013; 118(1): 63-73.
- [134] Nicolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, Boudreau E, Jauhiainen S, Rezai Jahromi B. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med.* 2018; 378: 250-261.
- [135] Ponce FA, Spetzler RF. Arteriovenous malformations: Classification to cure. *Clin Neurosurg.* 2011; 58: 10-12.