
TESIS DOCTORAL
ANA MARÍA JORQUES INFANTE
GRANADA 2015

**FACTORES DETERMINANTES
DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL
TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO
CON ACELERADOR LINEAL DE LAS
MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS
INTRACRANEALES**



Universidad de Granada
Facultad de Medicina
Departamento de Anatomía Patológica e Historia de la Ciencia

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Ana Maria Jorques Infante

ISBN: 978-84-9125-596-3

URI: <http://hdl.handle.net/10481/43004>

El doctorando **ANA MARÍA JORQUES INFANTE** y los directores de la tesis **Dr. DAVID AGUILAR PEÑA**, **Dr. PEDRO PABLO ALCAZAR ROMERO** Y **Dr. JOSE MARÍA MARTÍN LINARES**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

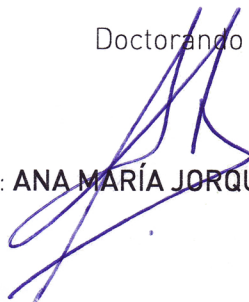
Granada 10 de Noviembre de 2015

Director/es de la Tesis

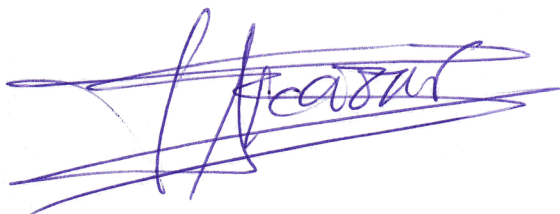


Fdo.: Dr. **DAVID AGUILAR PEÑA**

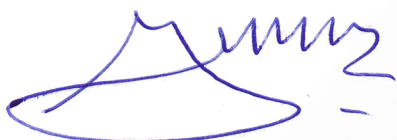
Doctorando



Fdo.: **ANA MARÍA JORQUES INFANTE**



Fdo.: Dr. **PEDRO PABLO ALCAZAR ROMERO**



Fdo.: Dr. **JOSE MARÍA MARTÍN LINARES**

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN _____ 1

1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES _____ 2

1.1. Clasificación de malformaciones vasculares cerebrales	2
1.2. Histopatología de las MAVs cerebrales	3
1.3. Epidemiología de las MAVs cerebrales	8
1.4. Manifestaciones clínicas e historia natural de las MAVs	9
1.4.1. Hemorragia cerebral	10
1.4.2. Epilepsia	12
1.4.3. Fenómenos del robo	12
1.5. Decisión de tratamiento de las MAVs	13
1.5.1. Tratamiento quirúrgico	15
1.5.2. Tratamiento endovascular	19
1.5.3. Tratamiento radioquirúrgico	21

2. RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA _____ 23

2.1. Definición de radiocirugía estereotáctica	23
2.2. Principios básicos de la radiocirugía	23
2.2.1. Aspectos físicos y sistemas de localización	23
2.2.2. Radiaciones ionizantes	27
2.2.3. Depósito de dosis	35
2.2.4. Planificación: Relación dosis-volumen	37
2.3. Fundamentos radiobiológicos de la Radiocirugía	40
2.3.1. Respuesta del Sistema Nervioso Central a la Radiación	42
2.3.2. Radiobiología de las MAVs	43

CAPITULO II: OBJETIVOS _____ 46

1. Objetivo primario	47
2. Objetivo secundario	47
3. Impacto clínico y asistencial	48

CAPITULO III: MATERIAL Y MÉTODO _____ 49

1. Participantes_____	50
2. Tipo de estudio_____	50
3. Recogida de datos_____	51
4. Sistema aplicación de radiocirugía estereotáctica_____	51
5. Variables_____	53
6. Análisis estadístico_____	62

CAPITULO IV: RESULTADOS _____ 63

4.1. Descripción de la muestra_____	64
4.1.1. Características sociodemográficas_____	64
4.1.2. Presentación clínica_____	65
4.1.3. Tratamientos previos a la radiocirugía_____	66
4.1.4. Características angioestructurales_____	66
4.1.5. Dosimetría _____	70
4.2. Resultados_____	72
4.2.1. Resultados radiológicos_____	72
4.2.1.1. Características sociodemográficas_____	74
4.2.1.2. Características angioestructurales_____	75
4.2.1.3. Características dosimétricas_____	86
4.2.2. Resultados clínicos_____	92
4.2.2.1. Control de la epilepsia tras tratamiento radioquirúrgico_____	93
4.2.3. Complicaciones_____	96
4.2.3.1. Complicaciones clínicas_____	96
4.2.3.2. Complicaciones radiológicas_____	98
4.2.4. Resultado final_____	102
4.2.5. Validación de la escala de clasificación de las mavs radioquirúrgicas_____	108

CAPITULO V: DISCUSIÓN	110
5.1. Selección de pacientes	111
5.2. Obliteración tras el tratamiento radioquirúrgico. Factores relacionados con la tasa de obliteración	113
5.2.1. Relación dosis-volumen	113
5.2.2. Tasa de obliteración en malformaciones de localización profunda: ganglios basales, tálamo y tronco	118
5.2.3. Influencia de las características angioestructurales en la obliteración de MAVS	123
5.2.4. Influencia de las características sociodemográficas en la obliteración de MAVS	128
5.3. Resultado clínico y complicaciones	129
5.4. Control de las crisis comiciales tras el tratamiento con radiocirugía	135
5.5. Causas de Fallo	138
5.6. Hemorragia tras el tratamiento con radiocirugía	143
5.7. Validación de las escalas de gradación pronóstica. Validación de la clasificación de Pollock.	147
CAPITULO VI: CONCLUSIONES	150
BIBLIOGRAFÍA	153

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.



CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

1. MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES:

1.1. CLASIFICACIÓN DE MALFORMACIONES VASCULARES CEREBRALES

Las malformaciones vasculares intracraneales representan una entidad heterogénea. Tradicionalmente han sido clasificadas siguiendo distintos criterios. Por su tamaño, en pequeñas, medianas y grandes cuando su diámetro mayor era inferior a 2 cm, con un diámetro comprendido entre 2 y 4 cm o mayor a 4 cm respectivamente. Por su localización, en intracraneales, espinales o múltiples (20, 85) y por sus características morfológicas, clasificación más comunmente utilizada y descrita por primera vez por McCormick a principios de la década de los 60 y posteriormente ampliada por Awad, en teleangiectasias capilares, angiomas cavernosos, angiomas venosos y las verdaderas malformaciones arteriovenosas (MAVs)(128).

La primera descripción anatómica de las malformaciones arteriovenosas fue realizada por Virchow bajo la nomenclatura “angioma racemosum arteriale” y, por primera vez a nivel intracraneal por Steinheil en 1895. Desde entonces y hasta la década de los ochenta, gracias al avance de las técnicas de neuroimagen, existió una gran confusión en cuanto al posible origen tumoral de las malformaciones vasculares, siendo finalmente excluidas de la clasificación de los tumores intracraneales de la World Health Organization (WHO) en el año 1985 (21, 85)

Las MAVs(85)(1), objeto de nuestro estudio, suponen una anomalía vascular que consiste en una o múltiples conexiones entre arterias y venas sin lecho capilar interpuesto. Se consideran anomalías congénitas esporádicas que se desarrollan entre la 4ª y 8ª semana de vida intrauterina aunque su patogénesis no es del todo

conocida. Han sido descritos raros casos de asociación familiar sin poder demostrar la casualidad de los mismos o la verdadera asociación familiar (80, 211)

1.2. HISTOPATOLOGÍA y BIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES.

Las MAVs tienen 3 componentes principales: arterias, nidus y venas de drenaje. La principal característica histopatológica es la ausencia de red capilar y la presencia de conexiones únicas o múltiples entre arterias y venas. Se establece un *shunt* de alto flujo a través de pequeñas arterias produciendo una arterialización del sistema venoso. El componente venoso tiene una fina pared colagenosa mientras que los *feeders* arteriales poseen una pared compuesta de fibras musculares elásticas. Las arterias desarrollan una hiperplasia de la musculatura lisa asociada a elementos de tejido conectivo y fibroblastos.

Esta comunicación arteriovenosa de alto flujo, da lugar a fenómenos hemodinámicos como la presencia de aneurismas en los pedículos aferentes y eferentes (153). Suele existir parénquima en el interior de la MAV pero se trata de un tejido gliótico no funcionante. De manera secundaria a estas conexiones de alto flujo, el tejido cerebral circundante al nido malformativo puede sufrir eventos isquémico, conocidos como "fenómenos de robo", comprometiendo la perfusión regional. Estudios histopatológicos han demostrado la presencia de áreas de gliosis e isquemia crónica perilesionales que, a menudo, se asocian a angiogénesis perinidal y al reclutamiento leptomeníngeo colateral para suplir la MAV de manera indirecta o el tejido cerebral perilesional. La hipoxia cerebral puede conducir a la sobreexpresión de factores de transcripción que aumentarían la producción de los factores de crecimiento endotelial y como consecuencia produciría la angiogénesis (98, 133, 173)

Las MAVs pueden ir asociadas a otras malformaciones vasculares o lesiones intracraneales. Se han descrito formando parte del síndrome Rendu-Osler-Weber o teleangiectasia hemorrágica hereditaria, enfermedad autosómica dominante que más frecuentemente se asocia a las MAVS (145), síndrome de Wyburn-Mason, enfermedad de Sturge Weber o de la enfermedad de Von Hippel-Lindau (87, 162, 217) o bien presentarse de forma conjunta a aneurismas de localización intranidal, en *feeders* arteriales o a distancia de la malformación (75, 132)

Recientes estudios publicados defienden la capacidad de angiogénesis de la propia MAV poniendo en duda el carácter congénito de la misma (3, 83, 97, 106). Se ha propuesto que el desarrollo de las MAVs es el resultado de un defecto genético del desarrollo del endotelio postcapilar, entendiendo a las malformaciones como una enfermedad primariamente venosa que condiciona un reclutamiento posterior arterial (73, 83, 109). Las anomalías en la génesis venosa, favorece el desarrollo durante la infancia o la edad adulta de la MAV. La hipertensión venosa crónica aumenta la presión intraluminal y puede condicionar una hipoxia tisular perilesional que estimula la producción de determinados factores de transcripción y la cascada de la angiogénesis, promoviendo el desarrollo de fístulas arteriovenosas de origen venoso. Esta conexión fistulosa entre arteria y vena, al mismo tiempo condiciona un aumento en la presión intraluminal de la porción venosa lo que da lugar a un ciclo que mantiene y promueve el desarrollo de la MAV (133).

La angiogénesis requiere complejas interacciones moleculares que regulan procesos como la formación de la matriz extracelular, la invasión de la célula endotelial, la migración, proliferación y remodelación de la trama vascular.

Para que se produzca la cascada de la angiogénesis es indispensable que se den las siguientes condiciones:

1. La presencia de una célula angiogénica,
2. Transducción de una señal desde esta células en angiogénesis como la producción de ligandos de factores de crecimiento endotelial (VEGF)
3. Presencia de sistemas de reconocimiento de señal en la membrana de la célula endotelial.
4. Mecanismos intracelulares que respondan de una manera adecuada a la señal.
5. Modulación de la matriz extracelular que permita la génesis vascular a partir de sustancias como las integrinas o las metaloproteinasas.

Se ha demostrado que las células endoteliales, subendoteliales, musculares lisas y adventicias de las MAVs muestran un aumento en la actividad en cada uno de estos pasos de la cascada angiogénica (3).

En situación de hipoxia, a menudo observada en las MAVs, se inicia la vasculogénesis es decir, la neoformación de vasos a partir de células precursoras de la médula ósea, debido a la sobreexpresión del factor de transcripción, HIF-1, que promueve la producción local del factor 1 derivado del estroma, SDF-1, y el factor de crecimiento endotelial A (19).

El factor de crecimiento endotelial vascular es una molécula implicada en la angiogénesis y típicamente suprimida en la vasculatura del adulto normal pero altamente expresada en los niños con malformaciones recurrentes (83).

En los trabajos de Shenkar y Hashimoto se han demostrado más de 70 genes diferentes expresados en las MAVS (72, 182). Distintas mutaciones genéticas condicionan una alteración en determinados factores inflamatorios, angiogénesis, vasculogénesis y de proteínas estructurales. El polimorfismo en los nucleótidos de los factores angiogénicos afectan a la expresión de proteínas glicosiladas extracelulares que suprimen el efecto de las interleukinas (IL) y del TGF- β (transforming growth factor- β) fundamentales en la formación de una MAV (105).

Las angiopoiteinas (ANG) son factores de crecimiento vascular que regulan los pericitos y los precursores de las células musculares lisas. La ANG-2 tiene un papel principal promoviendo el remodelamiento y la desestabilización vascular. Se ha demostrado su sobreexpresión en más del 30% en pacientes portadores de MAV y junto con los factores de crecimiento endotelial (VEFG) trabajan de manera sinérgica en la génesis de la MAV.(100)

Los VEGF son un familia de proteínas íntimamente asociadas a la angiogénesis anormal y al aumento de la permeabilidad vascular. La forman un grupo de moléculas clasificadas desde la A a la E con distintos tipos de receptores, Flt-1, Flk-1 y Flt-4. (23) Los VEGF tiene un potente efecto mitógeno en el endotelio vascular y se ha demostrado que el subtipo más comunmente expresado en las MAVs es el tipo A. (105) Así mismo, los genes, moléculas y proteínas estructurales de las células endoteliales cerebrales se creen que están en íntima relación a la génesis de una MAV.

La interacción celular juega también un papel importante en la crecimiento y la progresión de la malformación. Los receptores de membrana median en la interacción celular y con la matriz mediante la transduccion de señales que regulan funciones celulares vitales (10)

Existe una evidencia creciente que implica a la respuesta inflamatoria en la fisiopatología de las MAVs. Recientes estudios del polimorfismo de los genes de

las citoquinas inflamatorias han incluido la asociación del polimorfismo del promotor de la IL-1 con la susceptibilidad de una MAV (99) y del promotor de la IL-6 con el debut hemorrágico (24) Las células inflamatorias están identificadas en la pared de las vasos que conforman la malformación, lo que apoya la hipótesis de que la respuesta inflamatoria podría inducir la angiogénesis y favorecer el sangrado de la malformación (25). Incluso en ausencia de hemorragia, los macrófagos y los neutrófilos invaden el nido y el tejido perinidal. Esta neutrofilia perilesional y los factores inhibidores de la migración de los macrófagos contribuyen a la inestabilidad de los vasos favoreciendo su apoptosis y posible rotura. La IL-6 contribuye a esta inestabilidad de la pared vascular por el desbloqueo de la matriz de metaloproteasas (MMP) y de la angiopoiteina 4.

La MMP son enzimas proteolíticas que degradan sustancias pericelulares alterando la angiogénesis. La sobreexpresión de MMP-3 se ha asociado a MAVS rotas y se ha demostrado un aumento de los niveles de MMP-9 tras la intervención quirúrgica de las MAVs con un descenso de sus niveles durante el seguimiento (100)

Independientemente de su patogénesis, las MAVs se consideran lesiones dinámicas que evolucionan, pudiendo crecer y regresar en su tamaño de forma espontánea (17). Estos fenómenos de regresión y crecimiento de la malformación se consideran directamente relacionados con procesos moleculares, celulares y fisiológicos. La presión intrarterial, el drenaje venoso y los distintos fenómenos de flujo de la MAVS contribuyen a una compleja fisiología. Conducen a una activación de las distintas vías moleculares en las células musculares lisas y las células endoteliales cerebrales que favorecen la proliferación celular (165).

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS:

Las MAVs representan una patología heterogénea y compleja. Son las malformaciones vasculares sintomáticas más frecuentemente diagnosticadas y se localizan generalmente en las zonas de circulación limítrofe con aferencias de las ramas distales de las arterias cerebrales o cerebelosas. Se distribuyen por igual en hemisferio izquierdo y derecho. El 90% de ellas se localizan supratentorialmente mientras que el resto queda confinado a fosa posterior. El 15% son profundas, afectando a la zona de los ganglios basales, tálamo o tronco. (195)

Suponen el 2% de los ACV hemorrágicos y el 38% de las hemorragias intracraneales en pacientes con edades comprendidas entre los 15-45 años (27, 51) Afecta por igual a ambos sexos siendo una de las principales causas de hemorragia intracerebral no traumática en pacientes jóvenes (<35 años) y la más común de discapacidad neurológica y mortalidad en pacientes menores de 20 años (11).

La prevalencia real de la enfermedad es difícil de estimar debido a la rareza de la misma y la existencia de pacientes asintomáticos. McCormick, a mediados de la década de los 80, presenta los resultados de 5754 autopsias realizadas en la Universidad de Iowa. Detectan 30 MAVs sólo en aquellos casos en los que realizaron el estudio neurológico y calculan una equivalente de 521/100000 personas (171). Jellinger, en Austria, publicó tres diferentes series, dos de ellas realizadas en un centro especializado en enfermedades neurológicas, en las que las MAV fueron detectadas en un número equivalente a una prevalencia de 216-613 por 100.000 personas (85). Se acepta una prevalencia global del 0.2%-0.8% (15, 21).

Uno de los estudios más importantes publicados, basado en población sintomática, fue realizado por Brown *et al.* Presentan un total de 48 MAV diagnosticadas en un periodo de 27 años y, usando las tasas ajustadas a sexo y edad, calculan una tasa de detección de MAVs sintomáticas de 1.1/100.000 hab./año y global de 0.94 por 100.000 hab./año (14, 15). Berman, en el año 2000, publica un trabajo donde realiza un análisis de la literatura publicada hasta el momento para poder estimar la mejor incidencia y prevalencia de la enfermedad, refrendando los datos obtenidos del estudio de Brown. Calcula un ratio de detección de MAV frente a aneurismas saculares de 1:6.5 en EE.UU y de 1:5.3 en Inglaterra. (11)

Estudios más recientes publicados, estiman una incidencia de 1,12 al 1,42 casos por 100,000 persona-año con un 38 a un 68% de nuevos casos diagnosticados por hemorragia cerebral (4, 58, 81, 194)

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS E HISTORIA NATURAL DE LAS MAVS.

El 20%, aproximadamente, de las MAVs son diagnosticadas de manera casual. La presencia de distintos síntomas no relacionados con la enfermedad justifica a menudo la realización de pruebas de imagen, resonancia magnética cerebral (RM) o Tomografía computerizada (TC) craneal, que descubren la malformación de manera incidental (14, 15). Este porcentaje, gracias al avance y disponibilidad de estas técnicas de imagen se podría ver incrementado en las próximas décadas. Desafortunadamente la historia natural de las MAVs es aún desconocida.

Entre las malformaciones sintomáticas, la forma más frecuente de presentación es la hemorragia, seguida de las crisis convulsivas. También se pueden presentar como cefalea o con un déficit neurológico focal secundario al fenómeno de robo.

1.4.1 Hemorragia cerebral.

La hemorragia intracraneal es la forma más frecuente y devastadora de presentación. Dependiendo de la localización de la MAV la hemorragia puede ser subaracnoidea (HSA), intraparenquimatosa, intraventricular o una combinación de ellas.

Un gran número de autores han analizado a lo largo de los años la historia natural de las MAV. Los distintos estudios epidemiológicos han hallado que aproximadamente el 50% de los pacientes portadores de una MAV sufrirían una hemorragia cerebral a lo largo de su vida (4, 195). Una de las series más importantes fue publicada por Ondra *et al.* en la década de los 90. Incluían un total de 160 pacientes con MAV sintomáticas. Durante un periodo de seguimiento de 23,7 años se calculó una tasa anual de hemorragia del 4% con una mortalidad del 1% asociada a cada episodio hemorrágico (148). Esta serie fue ampliada años más tarde por Herniesnemi *et al* con un total de 238 pacientes y un periodo de seguimiento medio de 13.5 años (1 mes- 53.1 años). La tasa anual de sangrado obtenida fue del 2.4%, llegando casi a triplicarse en los cinco primeros años (4,6%) para disminuir en los posteriores (1.6%) (78). En otro estudio realizado por Graf *et al*, el riesgo de sangrado inicial fue del 2% y de resangrado en el primer año del 6%. Al igual que en publicaciones previas, este riesgo se hacía menor al paso de los años, igualando la tasa inicial a los 20 (65).

La mortalidad asociada al primer episodio hemorrágico oscila del 10 al 30% con una morbilidad grave en torno al 20%. La incidencia de un déficit neurológico en cada episodio de sangrado es de un 50% y el riesgo de resangrado, se triplica llegando al 6-18% anual en el primer año. [11]

Debido a la heterogeneidad de la naturaleza de estas lesiones una multitud de factores se han relacionado con el riesgo de rotura y sangrado. Se han establecido distintas características clínicas e histopatológicas que se relacionan directamente con el riesgo de hemorragia asociada a la MAV. El componente venoso se considera uno de las principales condicionantes del debut hemorrágico. Un drenaje venoso exclusivamente profundo, único, o la ectasia venosa se relacionan con un mayor riesgo de hemorragia. No ocurre lo mismo con el aporte arterial ya que la estenosis o la ectasia arterial no se consideran factores asociados a la hemorragia. [133] Así mismo un episodio hemorrágico previo, la asociación de un aneurisma en el *feeder* arterial o intranidal o una fístula arterio-venosa, reflejo de un estado hiperdinámico de la malformación, aumentan el riesgo de sangrado asociado a la misma. Estudios clínicos in vivo, demostraron que las MAVs de menor tamaño tenían un mayor riesgo de sangrado debido a que mostraron una mayor presión en las arterias de aporte [190] y en relación a su menor tamaño también se demostró que presentaban una mayor resistencia al flujo lo que se asociaba a un mayor riesgo de sangrado. [147] Las malformaciones de localización profunda por sus propias características angioestructurales, como se desarrollará más adelante, también condicionan un mayor riesgo de rotura. [193, 199]

1.4.2 Epilepsia

Las crisis comiciales suponen la segunda forma más frecuente de presentación clínica. Su incidencia varía del 18 al 60% (148, 209). Así como el riesgo de sangrado asociado a la MAV ha sido ampliamente estudiado, la historia natural de la malformación en relación a su capacidad epileptogénica y los factores asociados a la misma, quedan aun poco claros. La forma más frecuente es la crisis generalizada tónico-clónica seguida de la parcial simple y la parcial simple secundariamente generalizada.

1.4.3. Fenómenos de robo

Del 1 al 40% de los pacientes portadores de MAV, pueden presentar un déficit neurológico focal no relacionado con el sangrado intracraneal o las crisis. La patogénesis de estos déficits puede ser de origen multifactorial, debido a los fenómenos de robo vascular, hipertensión venosa o ambos (146). Modelos biomatemáticos de la alteración hemodinámica han demostrado que el grado de robo vascular es inversamente proporcional a la resistencia del flujo en el seno de la malformación (116) Las MAV son típicamente lesiones de baja resistencia con conexiones de alto flujo. La existencia de una fístula arteriovenosa de alto flujo puede inducir hipotensión arterial y un bajo flujo cerebral en el tejido perilesional dando lugar al conocido como "fenómeno de robo" (82) Los trabajo de Marks et al, demostraron que el tamaño de la malformación, los cambios angiomasos (desarrollo de vasos aferentes corticales como reclutamiento secundario a la hipoxia cortical) y el drenaje venoso periférico se relacionaban con los fenómenos de robo (124). Modelos biomatemáticos de la alteración hemodinámica demostraron que el grado de fenómenos de robo era inversamente proporcional a la resistencia de la malformación. (123)

Los pacientes portadores de MAVs no solo están en riesgo de muerte por sangrado intracraneal sino también de sufrir crisis convulsivas o déficits neurológicos focales que impliquen su dependencia o una minusvalía permanente, lo que supondría un importante impacto socio-sanitario teniendo en cuenta que habitualmente se trata de pacientes jóvenes en el momento del diagnóstico. Ésto hace de las malformaciones un tema de continuo interés en el ámbito neuroquirúrgico, suponiendo su tratamiento un auténtico reto para el neurocirujano.

1.5 DECISIÓN DE TRATAMIENTO:

A pesar del desarrollo de las diferentes modalidades de tratamiento y el gran avance en las técnicas de imagen, el manejo y tratamiento de elección de las MAVs sigue siendo hoy día uno de los campos más complejos de la neurocirugía.

El conocimiento de la historia natural de las malformaciones arteriovenosas debe ser la base de su tratamiento. La decisión de tratar una malformación es simplemente una comparación del riesgo estimado de cada intervención frente al asociado a esta historia natural. Es importante individualizar en cada paciente analizando el riesgo-beneficio asociado a cada uno de los tratamientos disponibles (45, 67) Recientemente se puso en marcha un ensayo clínico, ARUBA (A Randomized Trial of Unrupture brain Arteriovenous Malformations), (134) en el que se asignaba a los pacientes portadores de MAVs no rotas en dos grupos, uno en los que se seguía un manejo conservador y otro en el que se incluían aquellos que recibían algún tipo de tratamiento, con la finalidad de comparar el riesgo asociado a la propia historia natural de la MAV frente al tratamiento independientemente del tipo. Este estudio fue finalizado tras 33 meses de seguimiento ya que se observó que la morbi-mortalidad era tres veces superior en el grupo de pacientes que había recibido algún tipo de terapia.

Este trabajo ha generado una importante polémica, lejos de la finalidad de este estudio, acerca de la necesidad de tratamiento de las MAVS. Una de las principales limitaciones del mismo es precisamente el tiempo de seguimiento limitado a los 33 meses. Según los estudios realizados por Kim *et al* y Stapf *et al* (101, 195) el riesgo anual de sangrado de una malformación no rota es del 1,3% al 1,4%, con un riesgo acumulado de sangrado a los 20 años del 43% al 56%. Dado que el diagnóstico de las MAVS se suele hacer en pacientes jóvenes, con una esperanza de vida superior a los 40 años, estiman un riesgo de sangrado acumulado de más del 59%. Así mismo en el 33% de los pacientes que presentaron una hemorragia se observó un deterioro funcional de más de dos puntos en la escala de Rankin modificada y en un 18% presentaron hemorragias recurrentes con un 47% de los malos resultados funcionales. Esto nos sugiere que las MAVs no rotas tienen un riesgo considerable de rotura con una morbilidad nada despreciable asociada. Los datos arrojados por el estudio ARUBA deben ser considerados con cautela ya que son a corto plazo y no considera este alto riesgo de sangrado acumulado ni la morbilidad asociada al mismo, lo que motiva la necesidad de tratar una malformación incluso no rota.

Estos datos se apoyan también en los trabajos publicados por el grupo de Helsinki, que demostraron que la mortalidad era mayor en MAVs no tratadas frente a la población normal y el beneficio del tratamiento se demostraba en un periodo de seguimiento mínimo de 5 a 7 años, por lo que estudios con un tiempo de seguimiento menor no son adecuados para demostrar el beneficio del tratamiento (78)

La finalidad del tratamiento es por tanto la exclusión de la malformación de la circulación para anular el riesgo de hemorragia, conseguir el control de las crisis o la mejoría sintomática del paciente. La evaluación y la decisión terapéutica deben ser llevadas a cabo por un equipo multidisciplinario, implicando a neurocirujanos, oncólogos radioterapeutas, radiólogos, físicos y otras especialidades médicas.

La decisión de qué malformación debe ser tratada y su modalidad de tratamiento, de manera individual o con la combinación de varios de ellos, sigue siendo hoy día tema de debate. No existen ensayos clínicos aleatorizados que puedan resolver este dilema. La publicaciones actuales son series de casos (167). La decisión terapéutica es muy variable y debe ser tomada en unidades multidisciplinarias con representación de cada una de estas especialidades implicadas y de manera consensuada con el paciente.

Los tratamientos disponibles son la cirugía, el tratamiento endovascular o la radiocirugía.

1.5.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

Tradicionalmente el tratamiento de las MAVS ha sido la microcirugía. Las MAVs requieren de una técnica microquirúrgica depurada lo que implica un equipo neuroquirúrgico entrenado. La principal ventaja de este tratamiento es la posibilidad de reseca el nido malformativo en un único acto y abolir el riesgo de sangrado de forma inmediata. La cirugía sin embargo, no está exenta de riesgo. La morbilidad varía del 0 al 28% y la mortalidad 0-4% (71). Los riesgos asociados a la misma son la hemorragia intra y postoperatoria, los eventos isquémicos, infecciones o el fenómeno de “*breakthroug*” (164, 192). Con la finalidad de estimar este riesgo, Spetzler y Martin, en la década de los 80, publicaron una clasificación de las MAV en base a su localización, tamaño y el drenaje venoso profundo (189, 191) Tabla 2.

Se asigna a cada categoría un valor, de manera que el grado de cada malformación es el resultado de la suma de los puntos asignados a cada una de ellas. Para analizar el valor predictivo de esta clasificación, analizaron de manera retrospectiva 100 pacientes intervenidos y sus complicaciones categorizadas como déficit neurológico menor, déficit

neurológico mayor y exitus. Las grado I, pequeñas, con drenaje venoso superficial y en áreas no elocuentes, suponían una mínima dificultad técnica, hasta las grado V, de gran tamaño localizadas en áreas elocuentes y con drenaje venoso profundo que se asociaban a un mayor riesgo quirúrgico (191)

VARIABLE	DEFINICIÓN	PUNTUACIÓN.
TAMAÑO	Pequeño (< 3cms)	1
	Mediano (3-6 cm)	2
	Grandes (>6 cm)	3
ELOCUENCIA	No elocuente	0
	Elocuente	1
PATRON DRENAJE VENOSO	Solo Superficial	0
	Profundo	1

Tabla 2. Clasificación Spetzler Martin.

Esta clasificación por su fiabilidad y sencillez en su aplicación, sigue siendo hoy día aplicada y ha sido ampliamente avalada por numerosos centros con experiencia en el tratamiento de la patología vascular (34, 69-71, 77, 155) El éxito de la cirugía está en relación directa al grado de la malformación.

La principal limitación de esta clasificación se encuentra en las grado III ya que representa un grupo heterogéneo de malformaciones que se pueden dividir de manera simple en dos subgrupos, las grandes y superficiales o pequeñas y en áreas profundas y elocuentes.

El autor E. Oliveira, propone una modificación de la clasificación de Spetzler Martin para las grado III. Considera que, en relación al manejo quirúrgico de las mismas, el riesgo de déficit neurológico permanente

postquirúrgico varía ostensiblemente en caso de tratarse de uno u otro tipo. De esta manera, las clasifica en grado IIIA, correspondiente a MAV con un tamaño mayor a 3 cms pero localizadas en áreas no elocuentes y las grado IIIB que serían las de menor tamaño pero localizadas en áreas funcionales y con drenaje venoso profundo (34)

El tamaño de la MAV se considera responsable de importantes limitaciones técnicas en la resección microquirúrgica. Implica más tejido cerebral normal expuesto durante la intervención y un mayor tiempo quirúrgico lo que conlleva más riesgo anestésico. El tamaño del nido se relaciona estrechamente con otros factores que podrían aumentar la dificultad de la resección quirúrgica como en número de arterias aferentes, el mayor flujo intralesional o los fenómenos de robo.

El drenaje venoso está directamente relacionado con la accesibilidad quirúrgica. Un drenaje venoso profundo en la mayor parte de los casos es sinónimo de una localización compleja, profunda, paraventricular, ventricular o basal. La presencia de un drenaje venoso profundo, esto es en la vena cerebral interna, vena de Galeno, vena basal de Rosenthal o cerebelosa precentral, a menudo requiere de abordajes quirúrgicos más complejos para lograr la correcta exposición y control vascular, aumentando la morbilidad asociada a la cirugía.



La complejidad de la intervención está también en relación con la localización de la malformación. La resección de malformaciones en áreas funcionales aumenta la morbilidad asociada a la cirugía. Se consideran elocuentes aquellas áreas en las que, de producirse un daño, abocaría a un déficit neurológico

Se consideran como tal, el área motora y sensitiva, área del lenguaje, corteza visual tálamo, hipotálamo, cápsula interna, tronco, pedúnculo y núcleos profundos cerebelosos [191]

Las malformaciones localizadas en áreas centrales, profundas o paraventriculares a menudo se rodean de pequeños vasos dependientes de arterias perforantes. Estos vasos conocidos como “vasos calientes”, pueden ser responsables de la persistencia del nido de la malformación tras la intervención o de hematomas postquirúrgicos. Carecen de propiedades vasoconstrictoras y soportan bajas presiones debido a los fenómenos de robo por los shunts arteriovenosos de la malformación. Tras la resección del nido, esta presión puede aumentar de forma más o menos abrupta pudiendo producir un edema cerebral secundario, fenómeno conocido como “fenómeno breakthrough” [164, 192]

En líneas generales, para la mayoría de los autores las malformaciones grado I, II y IIIA son consideradas esencialmente quirúrgicas independientemente de su forma de presentación. Los

resultados de este tratamiento son muy satisfactorios con una morbimortalidad de menos del 10% en los centros con mayor experiencia en el tratamiento de las mismas. Las grados IIIB se beneficiarían de tratamientos menos invasivos como la radiocirugía. Las grado IV podrían beneficiarse del tratamiento quirúrgico con embolización previa de los vasos aferentes más profundos en condiciones más especiales como en caso de sangrado y resangrado, déficit neurológico progresivo o crisis comiciales incontrolables, ya que los índices de morbimortalidad son peores que la propia historia natural de la malformación. En las grado V se aboga por un manejo conservador (36, 43, 79, 135, 155, 196)

1.5.2. TRATAMIENTO ENDOVASCULAR.

Desde principio de la década de los 80, el tratamiento endovascular se ha convertido en una alternativa terapéutica para las MAVs. Por sí misma rara vez es curativa habiéndose reportado tasas de obliteración del 10-20% (119, 131, 136, 151) Series recientes con el uso de nuevos agentes embolizantes alcanzan tasa mayores tras múltiples sesiones de tratamiento (96) La terapia endovascular generalmente se realiza conjuntamente al tratamiento quirúrgico o la radiocirugía. A pesar de su menor invasividad no es un tratamiento exento de complicaciones. La morbilidad asociada al procedimiento oscila del 4 al 8% y la mortalidad entre el 1-3% (74, 96, 118, 136, 151, 212, 216) Una de las principales complicaciones asociadas a este tratamiento es la hemorragia intracraneal que puede ser debida al daño directo arterial o bien como consecuencia de los cambios hemodinámicos secundarios a la oclusión venosa. Otras de las complicaciones posibles son la disección arterial, el vasoespasmo o los fenómenos tromboembólicos. El volumen de la

malformación o la vascularización a través de arterias perforantes son factores asociados a un mayor riesgo de complicaciones (216).

La embolización tiene un papel más importante como coadyuvante a la radiocirugía o al tratamiento quirúrgico. Mediante el uso de agentes embolizantes adhesivos, cianoacrilatos, y no adhesivos, copolímero alcohol-vinil etileno, se puede conseguir el cierre de los feeders arteriales más profundos y menos accesibles durante la cirugía, disminuyendo el riesgo de sangrado intraoperatorio, facilitando la hemostasia y la disección del nido (84, 102, 102) La terapia endovascular es una técnica adyuvante importante durante la planificación quirúrgica, en especial en las MAVs grado III y IV. En la mayor parte de las MAVs grado I y II la embolización prequirúrgica no es estrictamente necesaria y podría plantearse el tratamiento quirúrgico directamente.

La embolización prerradiocirugía es estratégicamente diferente. Su finalidad es el tratamiento selectivo de lesiones consideradas con alto potencial de sangrado durante el periodo de latencia hasta conseguir el cierre de la malformación tras el tratamiento radioquirúrgico, como los aneurismas intranidales o las fístulas de alto flujo. Así mismo, permite compactar el nido de las malformaciones de gran tamaño para adecuar su volumen a los límites óptimos para la radiocirugía.

1.5.3. TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO:

En las últimas décadas, y más concretamente en los últimos diez años, la radiocirugía se ha convertido en un pilar fundamental del armamento terapéutico de la neurocirugía. Lejos de convertirse en un rival de la microcirugía, debemos considerarlos como tratamientos complementarios.

Desde el inicio de su aplicación a principio de la década de los 50, por el neurocirujano Prof. Lars. Leksell, con la finalidad de producir lesiones funcionales en el sistema nervioso central, ha ido adquiriendo cada vez más adeptos. Empezando por las malformaciones vasculares, hoy día se considera un tratamiento básico para otras muchas patologías neuroquirúrgicas como los neurinomas, meningiomas del seno cavernoso, tumores hipofisarios recurrentes o patología funcional como la neuralgia del trigémino.

Como parte del arsenal terapéutico para las MAVs, la radiocirugía ha ido experimentando un crecimiento exponencial, sin embargo, a pesar de este incremento en el número de tratamientos realizados a lo largo de estas décadas, se tiene un relativo poco conocimiento acerca de la fisiopatología o la radiobiología de la radiocirugía que nos conduce a su efecto terapéutico o al desarrollo de efectos indeseables.

El objetivo de la radiocirugía en el caso de las MAVs, es producir cambios tisulares, mediante la proliferación endotelial, que conduzcan a la oclusión de los vasos anómalos que la constituyen. Su principal limitación es que la obliteración de la malformación habitualmente se consigue tras un periodo de 2 a 3 años desde la aplicación del tratamiento. Durante este periodo de la latencia, el paciente no estaría protegido frente a la hemorragia. Al igual que el resto de tratamientos, la radiocirugía tampoco está exenta de complicaciones. Los principales factores que condicionan

su éxito son el tamaño del nido de la malformación y la proximidad a los órganos de riesgo, que a su vez condicionan la dosis de prescripción.

El estudio del efecto de la radiocirugía sobre la malformación, la radiobiología de las MAVs, y los factores condicionantes del éxito y las complicaciones de este tratamiento, son el motivo de este trabajo.

2. RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA:

2.1. DEFINICIÓN.

La radiocirugía se define como un sistema de aplicación de una radiación ionizante, generada en una fuente externa, sobre una diana definida en técnicas de imagen en condiciones de estereotaxia, garantizando una exactitud espacial idealmente submilimétrica. La finalidad de este tratamiento, es depositar una dosis de radiación efectiva sobre un volumen delimitado con gran precisión y alto gradiente de dosis, de manera que se minimiza la radiación recibida en el tejido sano adyacente. La radiocirugía es una técnica incruenta que utiliza un sistema de localización estereotáctico colocado en la cabeza del paciente, permitiendo definir con exactitud las coordenadas de cualquier punto intracraneal. [35]

2.2. PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA RADIOCIRUGÍA.

2.2.1. ASPECTOS FÍSICOS Y SISTEMAS DE LOCALIZACIÓN EN RADIOCIRUGÍA:

La radiocirugía se caracteriza por la utilización de altas dosis de radiación en aplicación única sobre volúmenes definidos espacialmente y limitados, lo que la diferencia de la radioterapia convencional en la que se trata volúmenes amplios con esquema de fraccionamiento mayor y menor dosis en cada uno de ellos. Generalmente, la región a tratar es adyacente o se solapa parcialmente con uno o varios órganos críticos, lo que hace preciso un alto nivel de exactitud y precisión espacial. Entendemos como órganos críticos aquellos cuya exposición a la radiación debe minimizarse para no generar complicaciones (Ej: Quiasma o tronco del encéfalo).

La lesión a tratar se detecta mediante las técnicas de diagnóstico neurorradiológico, TAC craneal, RMN y/o angiografía digital, realizados en

condiciones estereotácticas. En el caso de la RMN, por las posibles distorsiones que pueden inducir a error en la localización, hoy día es habitual utilizarla con sistemas de fusión de imágenes con las de TAC.



La inmovilización y la localización de la diana de tratamiento se lleva a cabo mediante marcos firmemente fijados a la cabeza del paciente en 4 puntos bajo anestesia local. (Fig1)

Fig1. Representación del marco Leksell, fijado al cráneo mediante 4 puntos.

Fuente Principles and practice Stereotactic radiosurgery. Lawrence S. Chin 2008.

Se han utilizado diferentes marcos a lo largo de la historia tales como el de Horsley-Clarke, primer modelo de marco conocido, el de Leksell, el de Todd-Wells, primer modelo en producirse y distribuirse, el de Brown-Roberts-Wells, creado a finales de los años 70 fue el primer modelo en introducir el sistema de fiduciales N o sus modificaciones. (Fig2.)

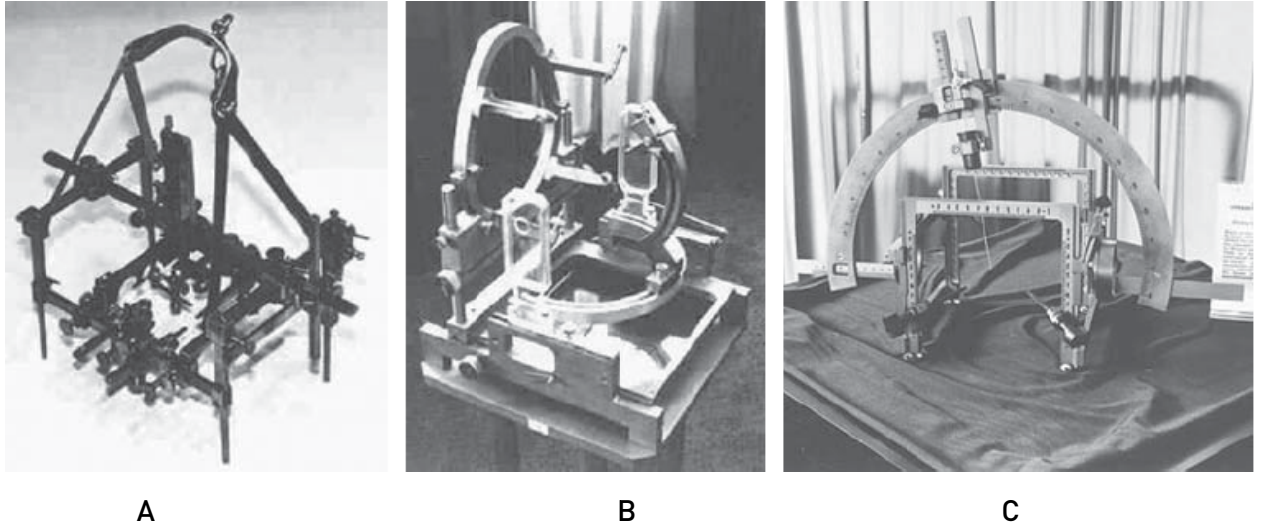


Fig.2 Modelos de marcos de estereotaxia: A) Horsley-Clarke, B) Leksell C) Todd-Wells

Estos marcos llevan un sistema de localización radiopaco que permite localizar las coordenadas de las estructuras intracraneales (x,y,z). Estos sistemas de localización o fiduciales están diseñados con una configuración "N o Z" consistente en 3 puntos radiopacos embebidos en las barras del marco de manera que, en cada corte adquirido en el TC craneal, un conjunto de tres puntos es identificado. A medida que la imagen avanza, el punto central se mueve secuencialmente. La separación de este punto móvil respecto a los otros dos puntos fijos permite calcular la coordenada del punto z en cada corte mediante simples fórmulas geométricas. (Fig.3)

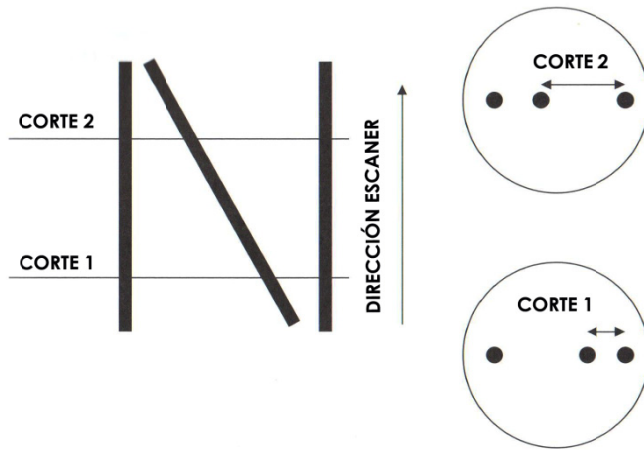


Fig.3

Coordenadas de un punto mediante el uso de la distancia entre fiduciales.

Fuente:
Contemporary stereotactic radiosurgery. Technique and evaluation. B.E. Pollcok 2002

En el caso de angiografía, los sistemas de fiduciales consisten en dos placas cuadrangulares de plástico que contienen 4 marcas cada una de ellas, localizadas en las esquinas de la placa. En cada vista ortogonal adquirida, la marca fiducial de la esquina más cercana a la placa se localizará interior a la más próxima al tubo. El único problema es discernir entre derecha e izquierda y anterior y posterior. (Fig.4)

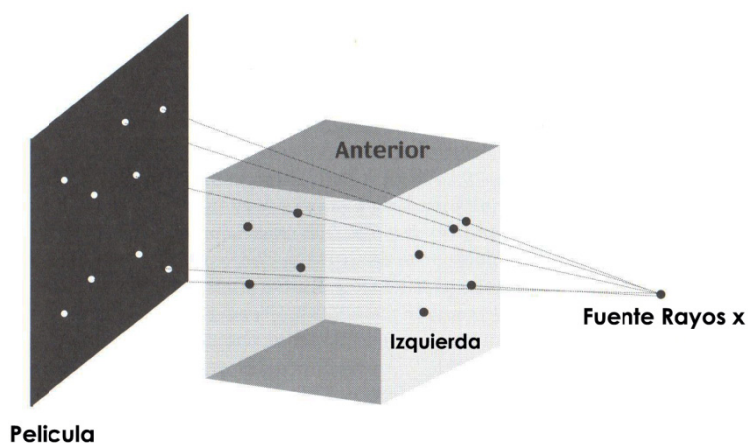


Fig.4 Generación de fiduciales en las imágenes de angiografía.

Fuente: Contemporary stereotactic radiosurgery. Technique and evaluation. B.E. Pollcok 2002

La radiocirugía utiliza la técnica de fuegos cruzados. Se administra una dosis de radiación con múltiples haces finos originados desde diferentes puntos o a lo largo de múltiples arcos de tratamiento, no coplanares, que interseccionan en la posición exacta para administrar la radiación al volumen de tratamiento y así, disminuir la exposición de los órganos críticos colindantes al evitarse el solapamiento de los haces en sus respectivos recorridos hasta la diana (35)

Los haces finos los podemos definir como aquellos con un tamaño menor a un umbral y, desde el punto de vista puramente físico, cuando en su interacción con el medio no se tienen condiciones de equilibrio electrónico, es decir que la suma de la energía de las partículas que entran y abandonan dicho volumen no son iguales. Esta condición de equilibrio electrónico representa una condición ideal que no se da en la práctica habitual (156)

2.2.2. RADIACIONES IONIZANTES:

La radiocirugía fue descrita por primera vez en 1951 por el neurocirujano sueco Lars Leksell, quien utilizó inicialmente rayos X como fuente de energía. El mismo Leksell en el año 1968, diseñó un equipo específico de radiocirugía que utilizaba como fuente el cobalto 60 y al que llamó Gamma Knife. Aproximadamente en las mismas fechas, en la Universidad de Harvard, se estaban utilizando partículas pesadas para hacer radiocirugía. En España, en los años 70, en la Universidad de Valencia, se empezó a hacer radiocirugía, dirigidos por el Dr. Barcia, utilizando como fuente de la radiación un equipo de telecobaltoterapia. Ya en los años 80, muchos centros comenzaron a utilizar sistemas de

radiocirugía que utilizaban los fotones producidos en aceleradores lineales.

Son distintas las fuentes de producción de las radiaciones utilizadas en radiocirugía, cada una de las cuales tiene una serie de particularidades que resumimos a continuación. En nuestra unidad se dispone de un acelerador lineal.

Las radiaciones ionizantes utilizadas en radiocirugía pueden ser:

a) Fotones: Rayos gamma y rayos X.

- Rayos gamma, utilizados en las unidades de Gamma-Knife, son rayos individuales producidos a partir de una fuente de Cobalto 60 (Co^{60}) con una energía de 1.25 MeV (rango 1.17-1.33 MeV). La vida media del Co^{60} es de 5.26 años, es decir tras este periodo de tiempo solo el 50% del material radioactivo inicial perdura, lo que supone el doble de tiempo empleado en cada tratamiento siendo por este motivo preciso el recambio periódico de la fuente de radiación. En el diseño de los modelos actuales 201 fuentes de Co^{60} están dispuestas en el interior de un casco en forma de semiluna con orificios que permiten dirigir la radiación hacia el isocentro. La radiación es depositada en un punto fijo y la posición de la diana es manipulada para crear el volumen de tratamiento. El número de isocentros empleados es variable y depende del tamaño, forma y localización de la diana, generalmente varía entre 8 y 12 por paciente. (Fig. 6 y 7)

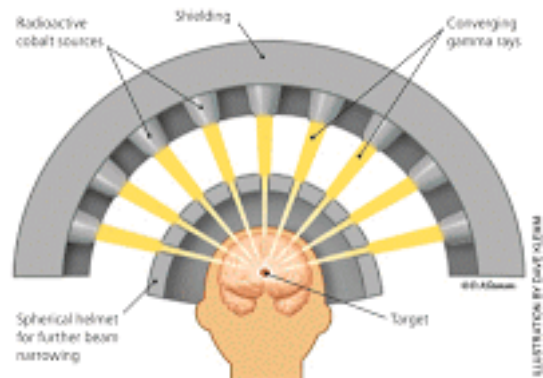


Fig 5. Representación gráfica de una Unidad Gamma-Knife.

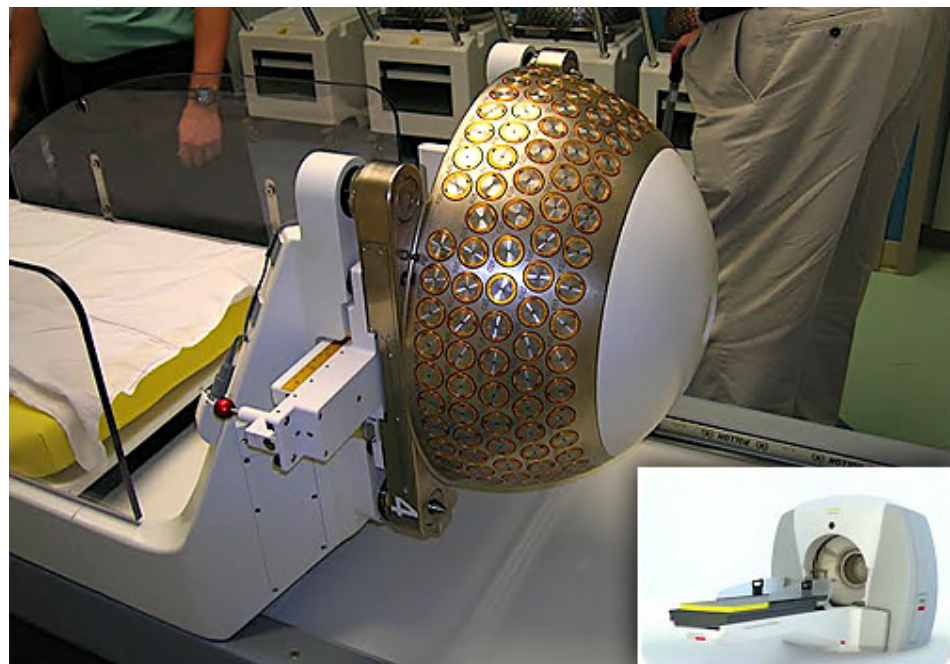


Fig.6. Unidad Gamma-Knife. Colimador en forma de semiesfera.

- Rayos X de alta energía, utilizados por los aceleradores lineales, son rayos continuos. En el acelerador lineal los electrones son acelerados por fuertes campos eléctricos producidos por fuerzas microondas, con un potencial de acción con un rango de energía variable de 4 a 25 MeV.

Estos electrones chocan contra una diana metálica (tungsteno) sufriendo una deceleración brusca. En esta colisión parte de su energía es convertida en fotones de alta energía (fotón de frenado). El haz de rayos X contendrá fotones con energía que van desde el potencial de aceleración nominal, 6 MeV, hasta la energía de corte determinada por el material contenido en la trayectoria entre el objetivo y el paciente para aplanar el haz, generalmente 2 MeV (156). Parte de estos rayos X pasan a través de un colimador para formar un haz dirigido hacia la diana de tratamiento. El acelerador lineal (LINAC) es el más comúnmente utilizado en radioterapia externa y, con la integración de la localización estereotáctica, también es utilizada en radiocirugía (56) (Fig 8 Y 9)

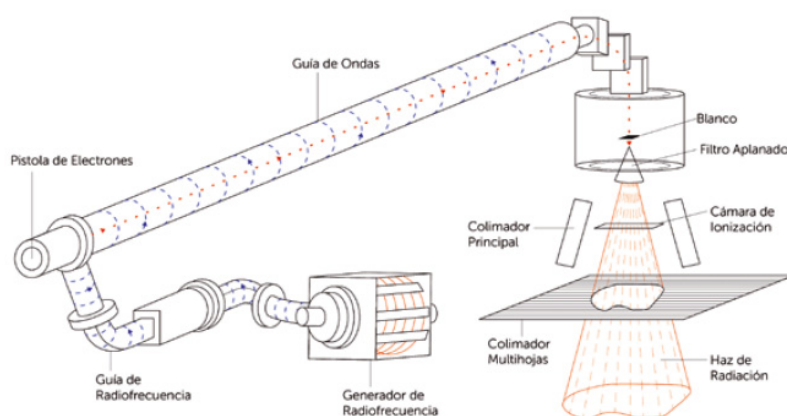


Fig 7. Diagrama de acelerador lineal.



Fig 8. Unidad de acelerador lineal

Al contrario que en la unidad de Gamma-Knife, en el acelerador lineal se produce un único haz de radiación que puede ser posicionado de diferentes maneras hasta crear una buena planificación. La mayoría de los sistemas actuales son no dinámicos, en estos la cabeza del paciente se encuentra fija y es el LINAC el que mueve alrededor de ella. En los sistemas dinámicos, tanto el paciente como el sistema se mueven para delimitar la diana de tratamiento.

El gantry rota en un único plano alrededor del eje horizontal y el uso de los arcos móviles permite minimizar la dosis de radiación en los tejidos sanos perilesionales. Las zonas de entrada y salida de las radiaciones se encuentran diseminadas en un gran volumen de tejido de manera que la dosis en cualquier localización fuera del volumen de tratamiento es pequeña. (Fig.9)

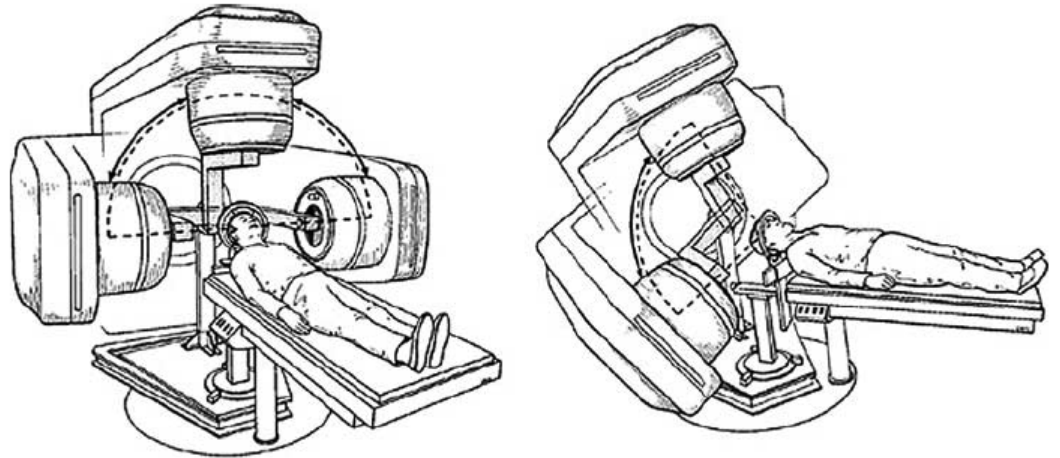


Fig.9 Representación de tratamiento mediante acelerador lineal, los ejes son perpendiculares entre sí e interseccionan en una diana.

En el acelerador lineal, la planificación se puede realizar mediante el uso de colimadores circulares y multiláminas es, decir bien por la sumación de esferas de tratamiento o con la combinación de múltiples arcos de giro. Estos últimos, suponen una mejora en la planificación del tratamiento ya que permiten crear cualquier forma de haz para adecuarlo al perfil de la lesión a tratar. (Fig 11 y 12)

En cada punto de giro del "gantry" se administra la radiación con una forma ajustada y una energía que puede ir variando, siendo posible conseguir una buena conformidad y una distribución homogénea de la dosis en un único isocentro, es decir que la línea de isodosis que cubre la lesión, se aproxime lo más posible al 100%, siempre por encima del 70%.

El colimador circular permite también una buena conformación de la dosis mediante el uso de múltiples isocentros sin embargo esto puede suponer una distribución de la dosis más heterogénea, en general la isodosis que cubre habitualmente la lesión suele ser igual o inferior al 50% por la posible sumación de dosis al utilizar varios isocentros. La

planificación para el acelerador lineal es así muy versátil y adaptable.(30)



Fig 10. Colimadores circulares de diferentes tamaños

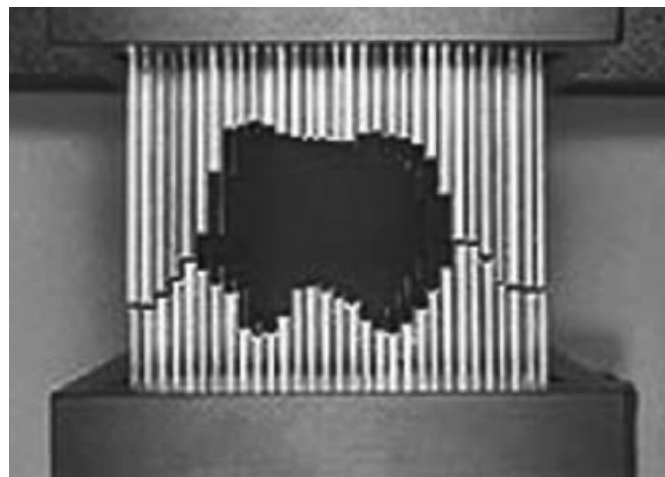


Fig 11. Colimador multiláminas, Cada lámina puede ser modificada para conformar la diana.

Al igual que en las unidades Gamma-Knife, el acelerador lineal, precisa de imágenes de TC y RM en condiciones estereotácticas para localizar la diana de tratamiento. Sin embargo, recientes avances tecnológicos permiten su localización sin el uso del marco, tomando como referencia

imágenes en tiempo real de rayos X (CyberKnife que incluye un acelerador lineal robótico) o de TAC (tomoterapia)

b) Partículas pesadas: Protones.

Las partículas suelen ser iones de helio o protones que son generados en sincrociclotrones. Su efecto radiobiológico consiste en un intenso incremento de la densidad de ionización que tiene lugar al final del trayecto del haz de partículas, depositando así la mayor parte de su energía a una determinada profundidad dentro del tejido, suele ser unos 8-10 cm para protones de 120 MeV, con un rápido decaimiento de la radiación en la periferia de la lesión diana. (Fig 13) Este fenómeno se denomina "Bragg-Peak" (121) y hace que sea el sistema de ideal para tratar lesiones muy próximas a órganos críticos o determinada patología en edad pediátrica. El elevado coste de los ciclotrones y la complejidad de su manejo sin embargo, limitan en la actualidad esta técnica a muy pocos centros en el mundo.

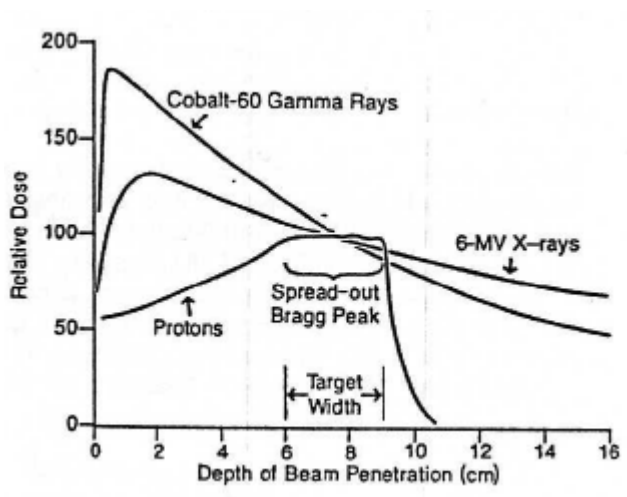


Fig 12.

Esquema de depósito de dosis de las distintas radiaciones para una diana definida a 7.5 cms de profundidad. Los fotones depositan su energía también fuera de la diana, en el caso de las partículas su depósito es exclusivo en la diana.

Fuente:
Contemporary stereotactic radiosurgery.
Technique and evaluation. B.E. Pollcok 2002

2.2.3. DEPÓSITO DE LA DOSIS:

La efectividad del tratamiento radioterápico radica en cuánta energía es depositada en el tumor en comparación con la depositada en el tejido sano adyacente. El depósito de energía ocurre a través de interacciones entre el haz de radiación y el cuerpo a nivel nuclear o atómico.

Los fotones, son partículas que se caracterizan por no poseer masa ni carga, son energía pura en movimiento hasta el punto que no existen fotones en reposo. Son partículas que pueden viajar largas distancias (hasta 30 cm) sin interactuar. La interacción de un fotón con la materia está sometida al azar, de manera que al atravesar un medio material el fotón puede sufrir o no una interacción. El lugar del choque del fotón y la partícula con la que interacciona no pueden ser predeterminados de ninguna manera.

Tras colisionar con la materia, el fotón transfiere parte o toda su energía a un electrón. Si esta energía es suficiente como para compensar la diferencia energética entre el nivel que ocupa y el desocupado inmediatamente superior, este electrón se excitará y pasará a ese nivel superior. Si la energía del fotón es igual o superior a la energía de ligadura, energía de unión del electrón al núcleo, el electrón escapará del átomo, este electrón es el denominado electrón de retroceso o electrón Compton (Fig 14). Su trayectoria y su energía dependerán del fotón incidente. Estos electrones darán lugar a ionizaciones secundarias.

El resto de la energía del fotón dará lugar a un nuevo fotón, conocido como fotón dispersado, con una trayectoria diferente de la inicial y capaz de producir nuevos electrones por el efecto de dispersión.

La energía del fotón dispersado depende de la dirección que tome. Será mínima si el fotón sigue una trayectoria con un giro de 180° , dirección inversa al fotón primario, y si continúa con la misma dirección que el primario tendrá la misma energía que él.

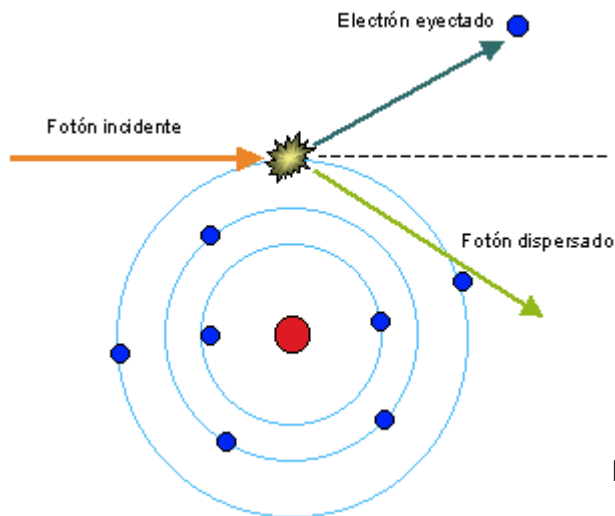


Fig. 13 Efecto Compton.

La probabilidad de aparición del efecto Compton, es pequeña para energía muy baja, pero para 25 KeV ya representa el 50% de los fenómenos de interacción en los tejidos biológicos y para energías entre 100 KeV y 2 MeV supone prácticamente el 100%, por lo que es el tipo de interacción más importante de los fotones usados en radiocirugía.

Exactamente igual ocurre con los nucleones, salvo que las energías implicadas son mucho mayores.

Una vez que el fotón entra en el medio interactúa de la manera descrita anteriormente, perdiendo parte o toda su energía. Esta energía perdida es absorbida por el medio donde se produce la interacción, se conoce como la dosis de radiación, y tiene como unidad de medida el gray (Gy). Por tanto el mecanismo de absorción de energía durante la interacción del fotón se da en dos pasos, (1) la energía transferida al electrón que abandona el átomo y (2) la energía que este electrón eyectado transfiere al medio (163)

Una vez depositado el haz de radiación, su distribución es característica y puede ser representada (Fig 14.). En esta representación, se identifica la zona correspondiente al 50% de la dosis del centro del haz de irradiación, así como la caída de dosis al borde de la curva. Esta caída de dosis es conocida como la zona penumbra que se describe como la distancia en que la dosis decae

del percentil 80 al 20 del valor central de la dosis. En radiocirugía, esta zona penumbra debe ser lo menor posible para minimizar la exposición a radiación de los tejido perilesionales (213)

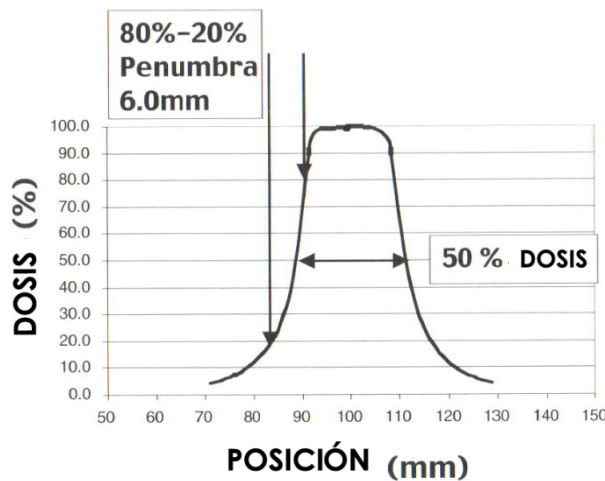


Fig. 14
Representación gráfica de la distribución de dosis en un único isocentro.

Fuente: Contemporary stereotactic radiosurgery. Technique and evaluation. B.E.Pollcok 2002

2.2.4. PLANIFICACIÓN. RELACIÓN DOSIS- VOLUMEN.

La planificación es la parte más importante del procedimiento radioquirúrgico. Se define el volumen de tratamiento y los órganos de riesgo y, con ayuda de un complejo software, se desarrolla un plan de tratamiento de manera que se asegura que la dosis de radiación adecuada se aplique sobre la diana de manera homogénea mientras que se minimiza la radiación fuera del área de tratamiento. La distribución de la dosis en el isocentro, o diana, tiende a tener una forma circular o elíptica.

Para crear las planificaciones de dosis los diferentes sistemas pueden usar colimadores de diferentes tamaños, así el sistema Leksell Gamma-Knife puede usarlos de 4-8-14 y 18mm y el sistema de acelerador lineal puede usar colimadores circulares desde 5 a 35mm y colimadores multiláminas. Sin embargo, para minimizar el riesgo de complicaciones

derivadas del tratamiento, en la actualidad se tiende a usar isocentros de pequeño tamaño (35)

Tras la adquisición de datos de imagen y de los parámetros físicos, los sistemas de planificación permiten visualizar cualquier punto en el espacio definido en condiciones de estereotaxia. Permiten la representación geométrica en 2D y 3D de las distintas estructuras anatómicas y de la diana de tratamiento, definir su volumen y calcular distancias.

Tras dibujar la diana y las estructuras vecinas, el software crea un volumen tridimensional objetivo del tratamiento. Posteriormente, se selecciona uno o varios isocentros, o punto donde convergen los haces de radiación. Cuando el volumen de tratamiento es pequeño y esférico esta selección es sencilla, sin embargo ante volúmenes grandes e irregulares en las planificaciones con acelerador lineal se puede requerir el uso de más de un isocentro y con gamma knife, para volúmenes con un diámetro mayor de 17 mm es imprescindible el uso de más de uno.

Posteriormente se calculan las curvas de isodosis. Es importante definir la isodosis que cubre el margen de la lesión para así asegurar una adecuada cobertura.

La utilización de múltiples isocentros, a menudo requiere que la isodosis a los márgenes de la lesión no supere el 50% de la dosis total recibida en el interior, ya que existe un solapamiento de la misma entre los distintos isocentros.

Por normal general, la dosis recibida en el interior de la lesión puede ser muy alta si la comparamos con la dosis marginal, lo que tiene gran importancia en volúmenes más grandes por el riesgo de producir toxicidad. Es fundamental analizar el gradiente de dispersión de la dosis en las zonas perilesionales. La separación entre las líneas de isodosis se hace cada vez mayor a medida que nos alejamos del 100% de la dosis. Estos gradientes de

dispersión puede ser reducidos mediante la modificación del tamaño de los colimadores.

Desafortunadamente no todas las dianas de tratamiento tienen un volumen esférico, lo que dificulta el depósito de dosis marginal uniforme. Mediante los histogramas dosis-volumen, se estima la eficacia de la irradiación en relación al riesgo de toxicidad de la zona tratada.

A partir de los primeros estudios realizados en la década de los 50 sobre el efecto de la radioterapia, se acuñó el concepto que el aumento independiente de la dosis y el volumen de tratamiento aumenta la probabilidad de generar lesiones más severas y en más corto periodo de tiempo. En radiocirugía la relación dosis-volumen es el factor más importante determinante del riesgo. Así como en la radioterapia fraccionada el volumen no es tenido en cuenta para la decidir la dosis de prescripción, en radiocirugía la relación dosis-volumen cobra una vital importancia.

En general, no existe consenso sobre la dosis óptima de tratamiento para las MAVs. Sin embargo, existe unanimidad en que a mayor dosis mayor índice de cierre pero también mayor riesgo de complicaciones radioinducidas [53].

De la misma manera, se acepta que cuanto mayor es el volumen irradiado mayor es la probabilidad de necrosis. Cuando los volúmenes expuestos a más de 12 Gy superan los 5-10 cm³, la toxicidad aumenta rápidamente, manifestada como cambios radiológicos asintomáticos o radionecrosis con repercusión clínica. En áreas elocuentes como el tronco del encéfalo o el quiasma, se requieren límites más estrictos ya que dosis subclínicas pueden provocar algún tipo de afectación neurológica [110]

El grupo de Oncología Radioterápica (ROTG) realizó un estudio con el fin de determinar la dosis admisible en función del tamaño de la diana. Así para

lesiones con un diámetro menor a 20 mm la dosis máxima era de 24 Gy, entre 21 y 30 mm 18 Gy y para dianas de 31 a 40 mm 15 Gy (180)

En general, una lesión de más de 35 mm de diámetro en más de dos dimensiones, en territorio supratentorial, no se considera óptima para el tratamiento con radiocirugía en dosis única.

2.3. FUNDAMENTOS RADIOBIOLÓGICOS DE LA RADIOCIRUGÍA:

La interacción de las radiaciones ionizantes sobre la materia viva produce, a través de los radicales libres, una serie de alteraciones en las moléculas que conduce a un efecto biológico manifestado a lo largo del tiempo. En radiocirugía se utilizan dosis altas de radiación para volúmenes pequeños, basándose en el principio radiobiológico de que pequeños volúmenes de tejido normal pueden ser resistentes a dosis más altas cuando se utilizan haces que entran desde diferentes direcciones.

La finalidad de la radiocirugía es:

1. La exposición del tejido diana a dosis altas de radiación que se traducen una respuesta tóxica radiobiológica.
2. Destrucción de la población celular de la diana, tumoral o no, sin daño al tejido sano adyacente.

La respuesta biológica de un tejido a la radiación y al fraccionamiento de dosis ha sido teorizada de muchas maneras. El modelo lineal cuadrático, es el más usado y define la respuesta biológica de un tejido en términos de fracción de supervivencia celular frente a una dosis administrada. La muerte celular a consecuencia de una radiación responde a dos mecanismos: (68)

1. Daño directo sobre el ADN como consecuencia de dos rupturas de un cromosoma. Supone un daño celular irreparable ya que imposibilita la división celular. Es el componente α .
2. Daño indirecto o componente β , consecuencia de la interacción de diferentes partículas cargadas que producirían su efecto sobre la molécula de agua, y de ahí un daño en la molécula de ADN. Supone un daño reparable y la muerte celular se produciría por un acúmulo de daño subletal.

La relación de estos dos componentes define el índice α/β de un tejido y expresa la dosis en la que estos dos componentes de muerte celular son iguales. El efecto biológico es proporcional a $\alpha D + \beta D^2$ (91, 169) El componente α es proporcional a la dosis y el β al cuadrado de la misma.

Esta fracción de supervivencia celular puede ser representada en una gráfica. (Fig 16)

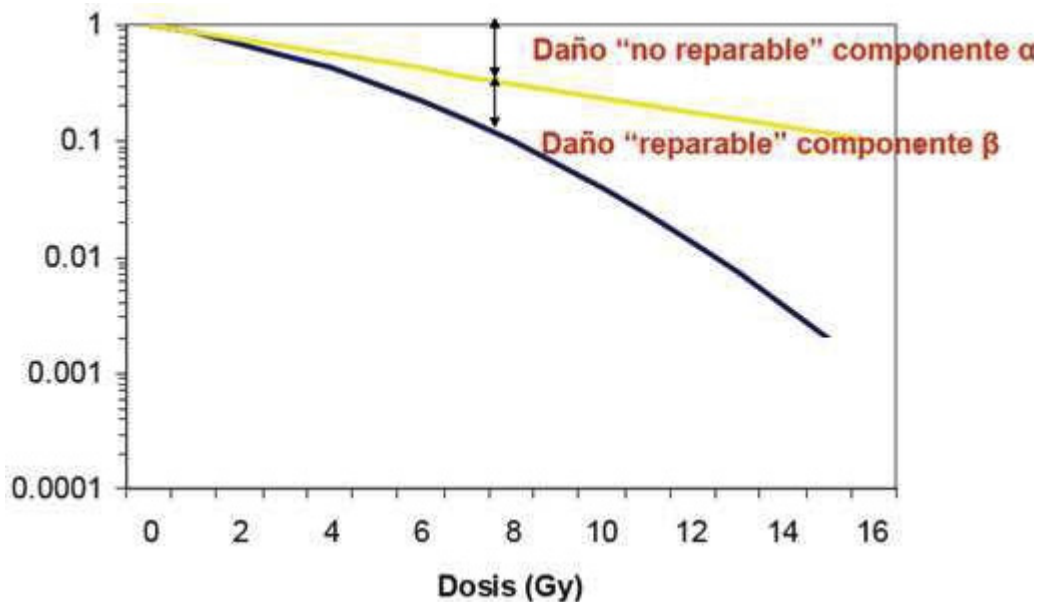


Fig. 15 Curva de supervivencia celular. El componente α representa la pendiente inicial de la curva y el β la pendiente final.

El modelo lineal-cuadrático representa el efecto de la radioterapia en función de los distintos esquemas de fraccionamiento. El valor del coeficiente α/β caracteriza cuanto tejido o tumor es afectado por los distintos fraccionamientos de dosis (91, 144). En base a este modelo los tejidos pueden ser clasificados en:

1. Tejidos de respuesta temprana, aquellos cuya relación α/β es alta, aproximadamente 10 Gy. Son tejidos con una alta tasa de recambio celular y baja capacidad de reparación celular.
2. Tejidos de respuesta tardía, con relación α/β baja, aproximadamente 2 Gy. Son tejidos con baja tasa de división celular y mejor capacidad de reparación del daño subletal. El sistema nervioso de incluiría dentro de este grupo con una ratio de 2 en el caso del parénquima cerebral y la médula 3 para la médula cervical (169)

2.3.1. RESPUESTA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL A LA RADIACIÓN:

La base de los conocimientos radiobiológicos generados en las décadas pasadas choca con las particularidades del Sistema Nervioso Central (SNC). Es evidente un alto nivel de complejidad en la respuesta del SNC a la radiación. La fisiopatología del daño por las radiaciones no es del todo conocida y la dificultad lógica para obtener muestras histológicas de tejido neural humano, hace que los estudios con correlación histopatológica sean escasos. El efecto de la radiación es complejo pero se cree que intervienen numerosos componentes celulares y vasculares, que conducen finalmente a una necrosis (44)

Los cambios iniciales parecen deberse a una alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) con un aumento del filtrado, que precede a los cambios celulares en los oligodendrocitos por efecto directo y se relaciona con la sobreexpresión de determinados factores de crecimiento endotelial y de otras citoquinas inflamatorias. La alteración de la BHE suele verse inicialmente entre la 2^o y 4^o semanas y puede reaparecer a los 4-6 meses del tratamiento. Posteriormente se produce un impacto vascular que afecta principalmente a los vasos de pequeño calibre y a los capilares (9). Se produce un daño endotelial con una pérdida celular por apoptosis, que da lugar a un mecanismo de reparación que conlleva el depósito de colágeno y una hialinización subendotelial, expresión de las moléculas de adhesión celular y un estado procoagulatorio que desemboca en una respuesta inflamatoria crónica que lleva a la aterosclerosis temprana y la oclusión vascular. Rara es la afectación a las arterias grandes que conforman el polígono de Willis. Todos estos cambios conducen, en un periodo desde los 6 meses hasta los 3-4 años, a la necrosis de sustancia blanca que ha recibido altas dosis de radiación.

2.3.2. RADIOBIOLOGÍA DE LAS MAVS.

La radiobiología de la radiocirugía puede ser caracterizada de acuerdo a si el blanco es de respuesta tardía o temprana o si contiene tejido normal

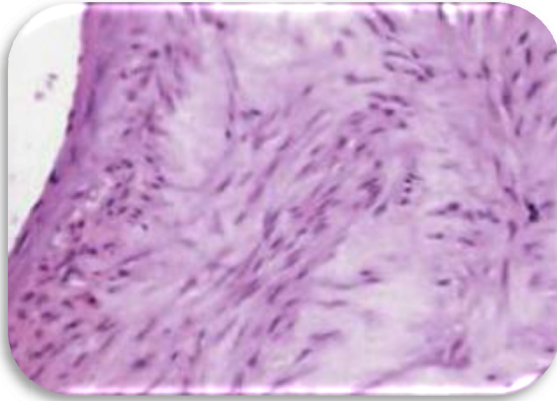
1. Categoría I: Blanco de respuesta tardía incluido dentro de tejido normal de respuesta tardía. En esta categoría se incluirían las MAVs. El índice α/β es pequeño, el efecto radiobiológico es similar en ambos.
2. Categoría II: Blanco de respuesta tardía rodeado de tejido de respuesta tardía, ejemplo, los tumores benignos como los

- meningiomas. Existe un efecto radiobiológico grande dentro del volumen blanco sólo en el tejido anormal.
3. Categoría III: Contiene un blanco de respuesta temprana incluido en un tejido de normal de respuesta tardía, ejemplo, astrocitomas de bajo grado, donde las células tumorales se encuentran dentro del volumen blanco. En este caso la relación d/β es igual a 10 para el blanco y 2 para el tejido normal. Ambos están expuesto a la misma dosis de radiación pero el efecto radiobiológico de la radiocirugía es experimentado más intensamente en el tejido normal que en el tumoral.
 4. Categoría IV: Contiene un tejido de respuesta temprana rodeado de un tejido de respuesta tardía, ejemplo, metástasis cerebrales o glioma de alto grado. En esta categoría las células experimentan un gran efecto radiobiológico dentro de la diana, tejido anormal, y un efecto menor en el tejido normal que lo rodea.

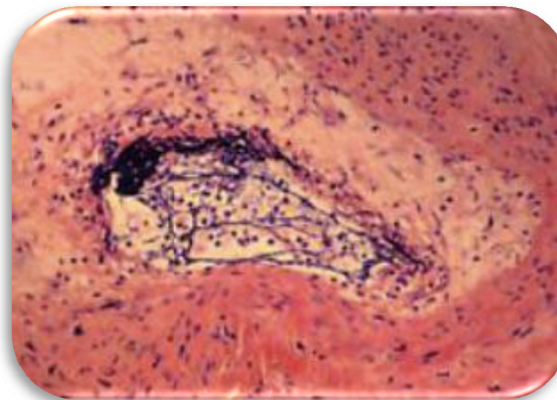
En las dos primeras categorías, el índice de curación/complicaciones es independiente del fraccionamiento (91).

En las MAVs los cambios histopatológicos secundarios a la radiación se dan en la íntima. Se produce un edema y vacuolización endotelial. Posteriormente hay una proliferación de las células endoteliales y un depósito de lípidos produciendo un estrechamiento concéntrico de la luz del vaso y finalmente la trombosis, fibrosis y necrosis vascular (2, 175, 206) Estudios histopatológicos y de microscopía electrónica en MAV operadas y previamente radiadas han demostrado una proliferación de las células escamosas en el estroma del tejido conectivo y en subendotelio de los vasos previamente radiados (206, 207) Este proceso llega a durar meses. La radiocirugía requiere una media de unos 24 meses para lograr la obliteración de las MAVs cerebrales (218)

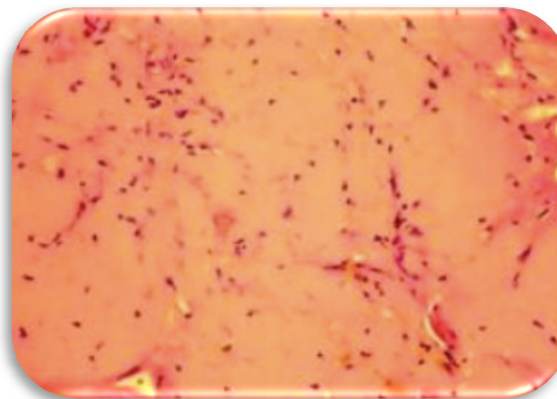
CAMBIOS HISTOLÓGICOS EN MAVS TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA (143)



a) Proliferación de las células escamosas subendoteliales en MAV no obliterada.



b) Obliteración de la luz vascular por trombosis.



c) Tejido cicatricial en los vasos que conforman un MAV obliterada.

CAPITULO II: OBJETIVOS.



CAPITULO II: OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

1. OBJETIVO PRIMARIO:

Conocer la eficacia y seguridad del tratamiento mediante radiocirugía con acelerador lineal (LINAC) de las MAV intracraneales, así como determinar los factores implicados en el resultado clínico y radiológico.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

A. Determinar la influencia sobre la eficacia en la obliteración de las MAV y en desarrollo de efectos secundarios del tratamiento de los siguientes factores:

1. Características angioarquitecturales de la MAV.
2. Localización y tamaño de las MAV.
3. Características clínicas del paciente, en especial la edad, la forma de presentación clínica y el momento de tratamiento
4. Selección de la diana de tratamiento y características dosimétricas del tratamiento radioquirúrgico.
5. Tratamiento previo con otras modalidades terapéuticas como cirugía o tratamiento endovascular.

B. Determinar los factores predictivos para conseguir un resultado excelente, para una mejor selección de pacientes.

CAPITULO II:Objetivos del Estudio.

- C. Conocer la historia natural de las MAV tratadas, en especial en lo referido al *resangrado*.
- D. Conocer la influencia del tratamiento radioquirúrgico en la epilepsia de los pacientes con MAV.
- E. Validar de forma retrospectiva las clasificaciones pronósticas utilizadas en la actualidad

3. IMPACTO CLÍNICO Y ASISTENCIAL.

1. Mejorar la selección de los pacientes, estableciendo de acuerdo a los factores predictivos de resultado y de efectos secundarios, la probabilidad de curación y la morbilidad asociada al tratamiento de cada paciente.
2. Establecer guías de tratamiento basadas en la evidencia, determinando la modalidad terapéutica o la combinación de ellas (cirugía, endovascular, radiocirugía) más apropiada para cada paciente.
3. Mejorar el resultado clínico y la calidad de vida de pacientes con MAV.

CAPITULO III: MATERIAL Y MÉTODO.



CAPITULO III: MATERIAL Y METODO.

1. PARTICIPANTES.

Se incluyen en el estudio todos aquellos pacientes portadores de MAV intracraneales tratados con radiocirugía estereotáctica en dosis única en la Unidad de Radiocirugía del Hospital Universitario Virgen de las Nieves desde el año 1996 a 2006, que cumplieran los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

3. Paciente con edad mayor de 18 años.
4. Diagnóstico mediante técnicas de imagen, RM craneal y/o arteriografía, de MAV intracraneal.
5. Completado seguimiento mínimo clínico y radiológico de veinticuatro meses.

Criterios de exclusión:

1. Tratamiento previo con radiocirugía realizado en otro centro.
2. Edad menor a 18 años.

2. TIPO DE ESTUDIO.

Se realiza un estudio longitudinal retrospectivo descriptivo.

3. RECOGIDA DE DATOS.

Se recogen las características socio-demográficas y clínicas a través de entrevista personal. Tras la realización de estudio de RM craneal y arteriografía cerebral quedan registradas las características angioestructurales de las MAV intracraneales. Todas ellas grabadas en una base de datos confeccionada a tal efecto.

Se realizan revisiones clínicas y de imagen de forma semestral durante los tres años siguientes al tratamiento con radiocirugía y hasta la realización de la angiografía que confirme el estado de la misma tras el tratamiento. Se registran la evolución clínica del paciente, las posibles complicaciones clínicas y radiográficas derivadas del tratamiento, evolución natural de la propia MAV y la evolución radiológica de la misma.

Una vez concluido un periodo mínimo de tres años desde el tratamiento, se realiza una nueva arteriografía cerebral, o a los dos años en caso de demostrar la obliteración de la malformación en la RM cerebral, que concluye el resultado radiológico del tratamiento sobre la malformación. Si la angiografía cerebral muestra la obliteración del nido malformativo, se continúan con revisiones anuales en nuestras consultas con RM craneales seriadas para detectar posibles complicaciones tardías derivadas del tratamiento radioquirúrgico o nuevos sangrados intracraneales. En caso de persistencia de la MAV, se plantea la posibilidad de un nuevo tratamiento con radiocirugía.

4. SISTEMA APLICACIÓN DE RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA.

El día del tratamiento se coloca al paciente, con cuatro puntos de fijación al cráneo bajo anestesia local, la guía estereotáctica Brown-Roberts-Wells. Posteriormente se realiza arteriografía biplanar y a continuación una TAC craneal en condiciones de estereotaxia. Se obtienen imágenes en cortes de 1mm. Estas imágenes son procesadas y transferidas a la estación de trabajo.



Fig 16. Paciente portadora de MAV, con marco de estereotaxia y localizador colocados para la adquisición de imágenes de arteriografía biplanar.

La planificación es llevada a cabo utilizando el software BrainLab. En un primer tiempo, tras la fusión de imágenes de TC y arteriografía, el neurorradiólogo define el nido malformativo y los órganos de riesgo y posteriormente se planifica el tratamiento por un equipo multidisciplinario formado por oncólogos radioterapeutas, físicos y neurocirujanos. El tratamiento se realiza mediante acelerador lineal (Varian LINAC con fotones de 6MeV). Desde el años 1996 hasta el año 2000 se utilizaron colimadores circulares (Acelerador Saturno Radionics) y desde entonces a la actualidad colimadores micromultiláminas dinámicos (M3 BrainLab)

CAPITULO III:Material y Método.

Se define el volumen del nido y se establece el número de isocentros, habitualmente uno, y el número de arcos. Una vez aprobado el plan de tratamiento se extraen los histogramas. (Fig. 18 y 19)

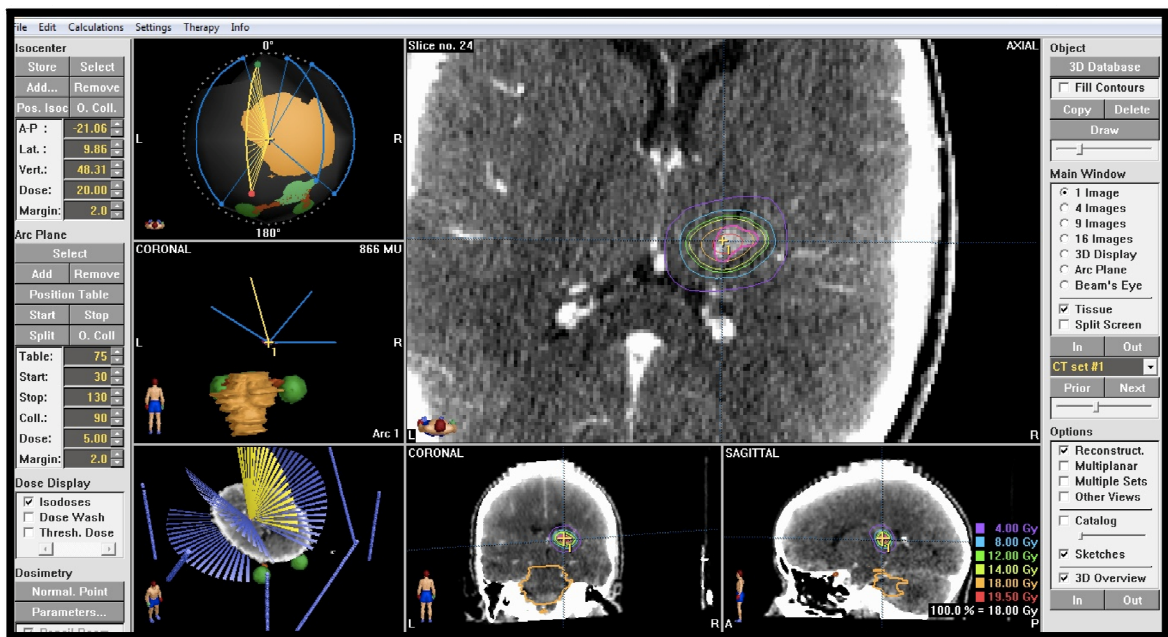


Fig. 17: Ejemplo de planificación. MAV talámica tratada con dosis marginal de 18 Gy y prescrita de 19.5Gy

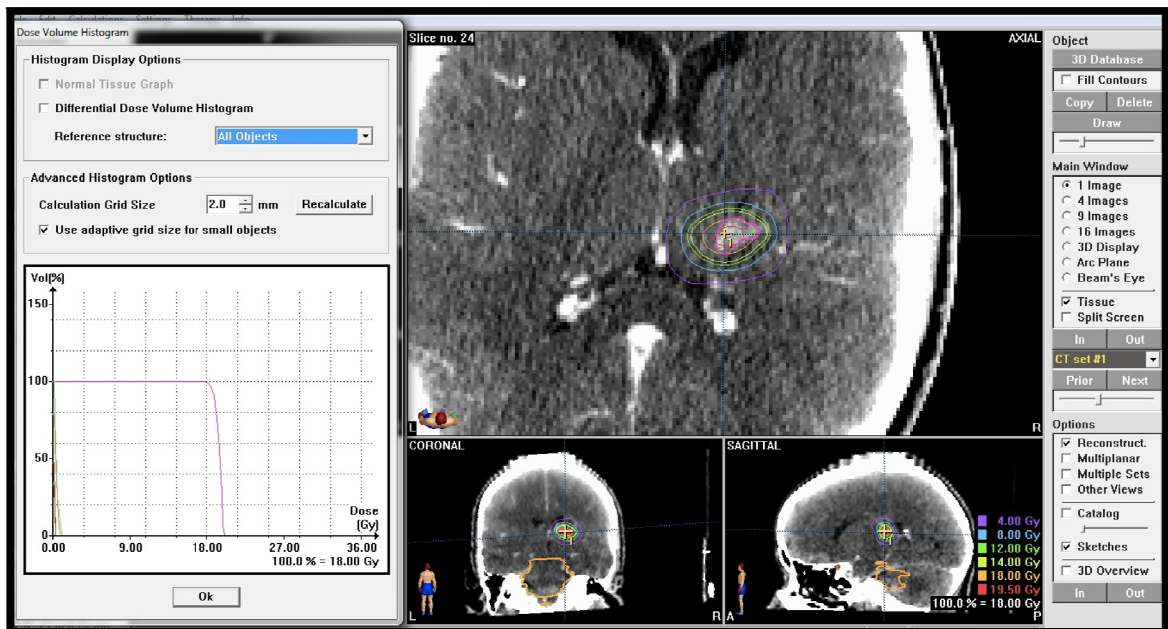


Fig. 18. Planificación anterior. Se muestra la relación dosis/volumen en el histograma de la lesión y órganos críticos

5. VARIABLES:

5.1. Variables independientes:

- A. Características socio-demográficas: Edad y sexo.
- B. Antecedentes personales.
- C. Presentación clínica: Hemorragia, crisis epiléptica, cefalea, fenómeno de robo o asintomática (hallazgo casual).
- D. Características angioestructurales de la MAV definidas por RM y angiografía. Las variables angioestructurales se definen en base a la clasificación propuesta por el grupo de trabajo y publicada en *"Reporting terminology for brain arteriovenous malformations clinical and radiographics features for use in clinical trails"* (Tabla 1).
- E. Gradación de la MAV según la clasificación Spetzler- Martin y Pollock. (Tabla 2 y 3)
- F. Tratamiento previo a la radiocirugía: Embolización y/o cirugía.
- G. Tratamiento radioquirúrgico:
 - 1. Volumen de prescripción o volumen del nido que va a recibir la radiación (cm³)
 - 2. Dosis máxima prescrita (Gray, Gy)
 - 3. Dosis de cobertura o dosis marginal. (Gy).
 - 4. Isodosis.
 - 5. Número total de isocentros.
 - 6. Número de arcos.
 - 7. Análisis de las curvas de distribución de dosis, tanto para el nido como para los órganos de riesgo. Histograma dosis-volumen (DVH).

5.2. Variables dependientes:

A. Resultado:

1. Clínico: Se recogen datos clínicos, en cuanto a estabilidad en sus déficit neurológicos previos, mejoría o empeoramiento de los mismos, control de crisis comiciales según la clasificación de Engel (Tabla 4) o posible sangrado durante el periodo de latencia.
2. Radiológico: Se recoge, mediante la realización de RM craneal seriadas, la evolución radiológica de la MAV así como posibles complicaciones derivadas del tratamiento. Tras tres años del mismo, se realiza una arteriografía cerebral que confirma el estado del nido malformativo, clasificado en cuatro categorías, según la definición realizada por Steiner y aceptada por la mayoría de los centros con práctica radioquirúrgica:(202)
 1. Obliteración completa, se considera cierre completo de la malformación cuando no se evidencia resto del nido de la malformación ni vena de drenaje precoz
 2. Ausencia del nido malformativo pero persistencia de una vena de drenaje precoz.
 3. Reducción del tamaño del nido.
 4. Persistencia del mismo, sin cambios en su tamaño.

B. Complicaciones derivadas del tratamiento:

1. Clínicas:

1. Grado I: Cefalea, alopecia, astenia y/o mareo.
2. Grado II: Déficit neurológico leve, que no modifica sustancialmente el estado funcional del paciente (ej.: ataxia leve), y/o crisis comicial de novo.
3. Grado III: Déficit neurológico grave, que modifica el estado funcional del paciente (ej.: afasia o hemiparesia severa), y/o requiere hospitalización.
4. Grado IV: Exitus.

2. Imagen:

1. Radionecrosis
2. Formación quistes.
3. Tumores radioinducidos. Se define como aquellos localizados en un área previamente radiada, no existente antes del tratamiento, histológicamente diferente al tumor primario si existiera, sin predisposición genética a tumores malignos o progresión tumoral y con un periodo de latencia largo, generalmente 5 años [181]

C. Resultado final:

1. Excelente: Obliteración del nido y no nuevo déficit neurológico.
2. Bueno: Obliteración completa del nido con déficit neurológico menor.
3. Regular: Obliteración completa del nido con déficit neurológico mayor.
4. Sin cambios: Persistencia de la MAV y no nuevo déficit neurológico
5. Malo: Persistencia de la MAV y aparecen nuevos déficits neurológicos.
6. Exitus

Tabla 1. Características angioestructurales de las MAVs.

VARIABLE	VALORES POSIBLES	DEFINICIÓN
Número feeders	1,2,3,4,5 o más	Número de arterias nutricias.
Tipo de aporte	Superficial/Profundo/Mixto	Superficial: Ramas piales de convexidad. Profundo: Ramas perforantes de base cráneo Mixto: Superficial y profundo.
Aneurismas feeder	Si/No	Aneurismas directamente relacionados con un feeder de la MAV.
Aneurismas del Polígono Willis	Si/No	Aneurismas no relacionados con el feeder y localizados en el Polígono de Willis.
Características del nido. [227]	Compacto/Intermedio/ Difuso	Compacto: Lesión bien delimitada sin tejido cerebral interpuesto. Intermedio: Lesión con márgenes peor definidos y con cerebro sano interpuesto. Difuso: Lesión con márgenes no definidos que se extiende sobre el tejido sano adyacente.
Aneurisma intranidal	Si/No	Formación aneurismática claramente definida en el interior del nido de la MAV.
Angiogénesis [227]	Si/No	Reclutamiento de aportes arteriales en zonas adyacentes al nido que se detectan en angiografía como vascularización de aspecto desfleado rodeando al nido o en TAC como numerosos vasos de pequeño tamaño que rodean al nido.
Número de venas de drenaje.	1,2,3,4,5 o más.	Número de venas de drenaje.
Tipo de drenaje venoso	Superficial/profundo/Mixto	Superficial: Drenaje venoso a sistema cortical. Profundo: Drenaje venoso, en parte o todo, a venas cerebrales internas, vena de Galeno, basales de Rosenthal o cerebelosa precentral.

CAPITULO III:Material y Método.

VARIABLE	VALORES POSIBLES	DEFINICIÓN
Restricción venosa	Si/No	Presencia de estenosis venosa o estancamiento de flujo de drenaje venoso de la MAV.
Ectasia venosa	Si/No	Presencia de dilatación de estructuras venosas.
Localización en área elocuente	Si/No	Localización en área que tiene función neurológica identificable, y cuya lesión produce un déficit permanente incapacitante. Se consideran como tal: áreas motora y sensitivas, del lenguaje, visual, ganglios basales, tálamo e hipotálamo, cápsula interna, tronco cerebral, pedúnculo cerebeloso, núcleos cerebelosos profundos (188, 188)
Localización periventricular	Si/No	La MAV se encuentra en íntimo contacto con el sistema ventricular.

CAPITULO III:Material y Método.

Tabla 2. Clasificación Spetzler-Martin para MAV.


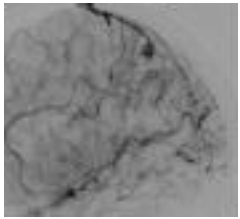
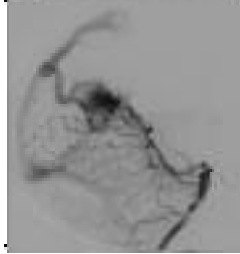
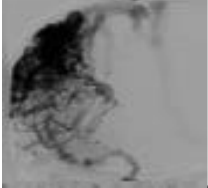
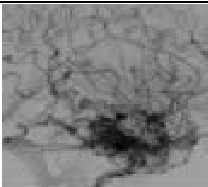
GRADO	Tamaño	Elocuencia	Drenaje	Ejemplo
I	<3 cms 1	No 0	Superficial 0	
II	< 3cms 1	Si 1	Superficial 0	
	< 3cms 1	No 0	Profundo 1	
	3-6 cms 2	No 0	No 0	
III	<3 cms 1	Si 1	Profundo 1	
	3-6 cms 2	Si 1	Superficial 0	
	3-6 cms 2	No 0	Profundo 1	
	>6 cms 3	No 0	Superficial 0	
IV	3-6 cms 2	Si 1	Profundo 1	
	>6 cms 3	Si 1	Superficial 0	
	>6 cms 3	No 0	Profundo 1	
V	>6 cms 3	Si 1	Profundo 1	

Tabla 3. Puntuación pronóstica de Pollock para MAVs.

Puntuación: $0.1 * \text{Vol (cc)} + 0.02 * \text{edad (años)} + 0.5$ (localización, hemisférica/cuerpo calloso/cerebelar=0 y ganglios basales/tálamo/tronco=1)

Tabla 4. Engel Seizures Frequency Scoring System

Frecuencia de crisis	Score
Libre de crisis, no toma FAEs	0
Libre de crisis, necesidad de FAEs desconocida	1
Libre de crisis requiere FAEs para control	2
No desconexión, sólo crisis parciales simples	3
No desconexión, sólo crisis nocturnas	4
Desconexión en número variable	5
1-3 al año	6
4-11 al año	7
1-3 al mes	8
1-6 a la semana	9
4-10 al día	10
>10 al día	11
Status epiléptico	12

#

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables. Para las variables cualitativas se han obtenido las frecuencias absolutas y relativas y para las cuantitativas la media y desviación típica o mediana y cuartiles, según normalidad de los datos.

Tras el análisis descriptivo, se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si los datos se ajustan a una distribución normal, con el fin de utilizar test paramétricos o no paramétricos.

Para comprobar que variables están asociadas a la obliteración o al buen resultado se han realizado contrastes de hipótesis, para las variables cualitativas se ha empleado el test de la chi-cuadrado o Fisher, según corresponda y para contrastar la hipótesis de igualdad de medias, se ha utilizado la t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney, según la normalidad de los datos.

Por último se ha realizado un modelo multivariante de regresión logística, como variable dependiente resultado (Excelente y no excelente) y como independientes todas las variables que han resultado estadísticamente significativas, según la variable resultado. El método empleado para la introducción de variables es de pasos hacia adelante.

El poder predictivo del modelo se determinó mediante el área bajo la curva ROC.

Para todos los contrastes se considerará un nivel de significación de 0.05. El análisis se realizará con el software IBM SPSS Statistics 19.

CAPITULO IV: RESULTADOS



CAPITULO IV: RESULTADOS

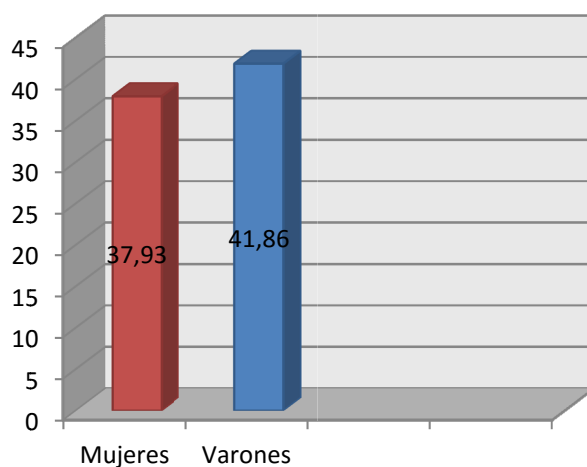
4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

4.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

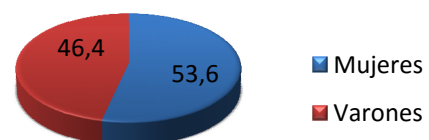
En la Unidad de Radiocirugía del H.U. Virgen de las Nieves, son tratados un total de 268 pacientes portadores de MAVs intracraneales entre los años 1996 a 2006 de los cuales, 220 se incluyen en nuestro estudio suponiendo un total de 275 tratamientos. 118 son mujeres (53,6%) y 102 hombres (46,4%), con una edad media de 39.88 años (rango 18-81). Se excluyen 48 pacientes en los que no se completa el seguimiento clínico y radiológico mínimo de 36 meses. Una vez confirmada la persistencia o resto de nido malformativo mediante arteriografía cerebral, se realiza un segundo tratamiento en 55 pacientes.

Doce pacientes reciben el tratamiento con radiocirugía según esquema de fraccionamiento de volumen. Este grupo de pacientes, por las características específicas del tratamiento, no se incluye en los resultados globales del tratamiento convencional en dosis única objeto de este estudio.

Se realiza un seguimiento medio de 55,3 meses (36-144 meses, P₅₀ 48 meses).

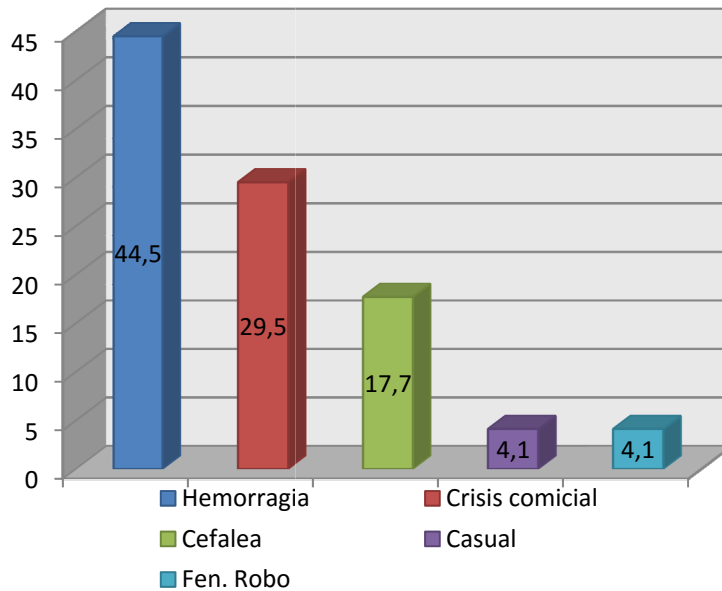


Graf. 1 Edad ajustada a sexo



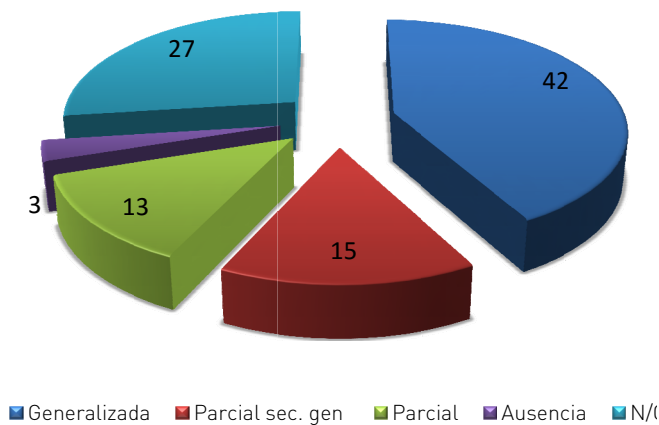
Graf. 2 Distribución por sexo.

4.1.2.PRESENTACIÓN CLÍNICA.



Graf.3. Distribución según debut clínico.

La sintomatología de debut predominante fue la hemorragia, 98 pacientes (44.5%), seguida de las crisis epilépticas, 65 pacientes (29,5%), cefalea en 39 (17,7%), fenómeno de robo en 9 pacientes (4,1%) y como hallazgo casual en 9 (4,1%).



Graf. 5. Tipos de crisis como forma de presentación clínica

El tipo de crisis comicial más frecuente como forma de debut fue la generalizada tónico-clónica, 27 pacientes (42%), seguida de la parcial, 10 pacientes (15%), parcial secundariamente generalizadas, 8 pacientes (13%) y de ausencia, 2 pacientes (3%).

4.1.3 TRATAMIENTOS PREVIOS A LA RADIOCIRUGÍA.

Del total de pacientes, 154 (70%) recibieron la radiocirugía como único tratamiento, 49 (22,3%) habían sido sometidos a embolización parcial del nido malformativo previo al tratamiento con radiocirugía, 9(4,1%) intervenidos con resección subtotal de la MAV y 8 recibieron un tratamiento combinado de embolización y cirugía previo al tratamiento radioquirúrgico.

El tiempo medio transcurrido desde el tratamiento endovascular o quirúrgico hasta la aplicación de la radiocirugía varía ampliamente desde el primer mes hasta los 10 años.

4.1.4 CARACTERÍSTICAS ANGIOESTRUCTURALES

a) Volumen

El volumen medio de tratamiento fue de 5.87cm^3 ($P_{50}4,22\text{cm}^3$). Del total de MAVs tratadas, 109 tenían un volumen menor a 4 cm^3 (49,5%), 69 entre 4 y 10 cm^3 (31,4%) y 42 mayor a 10 cm^3 (19,1%).

b) Localización

Por su localización, 26 (11,8%) de las malformaciones se situaban en profundidad, entendiendo como tal aquellas localizadas en tálamo, ganglios basales o tronco, 25 de las cuales tenían una localización periventricular.

En 180 de los pacientes (81.8%) el área donde asentaban era considerado como elocuente, en base a la descripción realizada por Spetzler-Martin (191)

CAPITULO IV:Resultados

c) Angioarquitectura.

Las características angioestructurales se resumen en la siguiente tabla

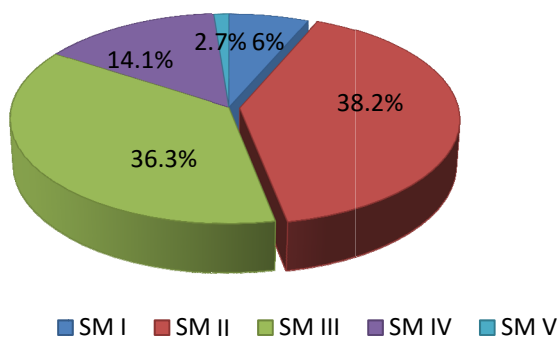
CARACTERÍSTICA		FRECUENCIA	PORCENTAJE
TAMAÑO	Grande >6cm	8	3,6
	Mediana 3-6 cm	62	28,2
	Pequeña <3 cm	150	68,2
VOLUMEN	<4 cm ³	109	49,5
	4-10 cm ³	69	31,4
	>10 cm ³	42	19,1
LOCALIZACIÓN	Corticales	194	88,2
	Profundas	26	11,8
MORFOLOGÍA DEL NIDO	Compacto	99	45
	Difuso	121	65
CARACTERÍSTICA DRENAJE VENOSO	Superficial	116	52,7
	Profundo	104	47,3
APORTE ARTERIAL	Superficial	153	69,7
	Profundo	36	16,4
	Mixto	31	13,9

CARACTERÍSTICA		FRECUENCIA	PORCENTAJE
ANEURISMAS ASOCIADOS	Ninguno	173	78,8
	No relacionado	16	7,1
	Proximal(feeder arterial)	13	6,1
	Intranidal	18	8
Nº DE APORTES ARTERIALES	<5	213	96,8
	>5	7	3,2
Nº VENAS DRENAJES	Único	130	59,4
	Múltiple	90	40,6
ECTASIA VENOSA	Si	89	10,5
	No	131	59,5
ESTENOSIS VENOSA	Si	58	26,4
	No	162	73,6
ANGIOGÉNESIS	No	172	78,2
	Si	48	21,8

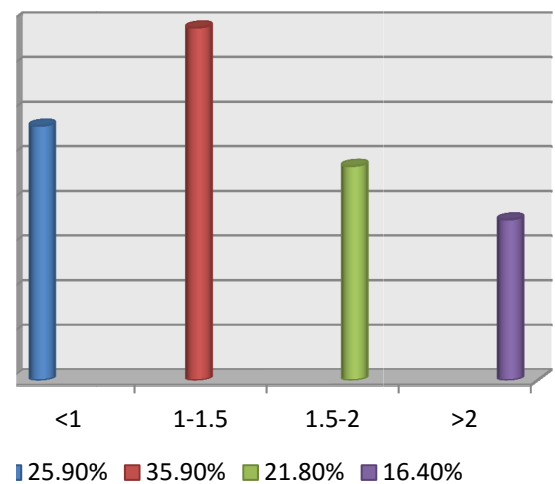
Según la clasificación de Spetzler-Martin, 13 MAVs se incluyen en las tipo I, 84 MAVs en las tipo II, 80 en el grupo de las tipo III, 31 pertenecen a las tipo IV y 6 al tipo V.

Según la puntuación pronóstica modificada de las MAVs (157) tratadas con radiocirugía, en nuestra serie se obtiene un valor medio de 1,41 (rango 0,41-3,44). Cincuenta y siete pacientes puntúan por debajo de 1 (25.9%), setenta y nueve lo hacen entre 1 y 1.5 (35.9%), cuarenta y ocho por encima de 1.5 y hasta 2 (21.8%) y treinta y seis por encima de 2 (16.4%).

Graf. 6 Distribución de la muestra según la clasificación Spetzler-Martin.



Graf. 7 Distribución de la serie según puntuación Pollock



4.1.5. DOSIMETRÍA.

La dosis de tratamiento se determina de manera individualizada en función del volumen del nido malformativo, la localización, la proximidad a órganos de riesgo, el número de isocentros o si ha recibido un tratamiento con radiocirugía previo. Se emplean dosis menores para volúmenes mayores o en aquellas malformaciones localizadas próximas a órganos críticos con el fin de minimizar la toxicidad y complicaciones derivadas de la radiación.

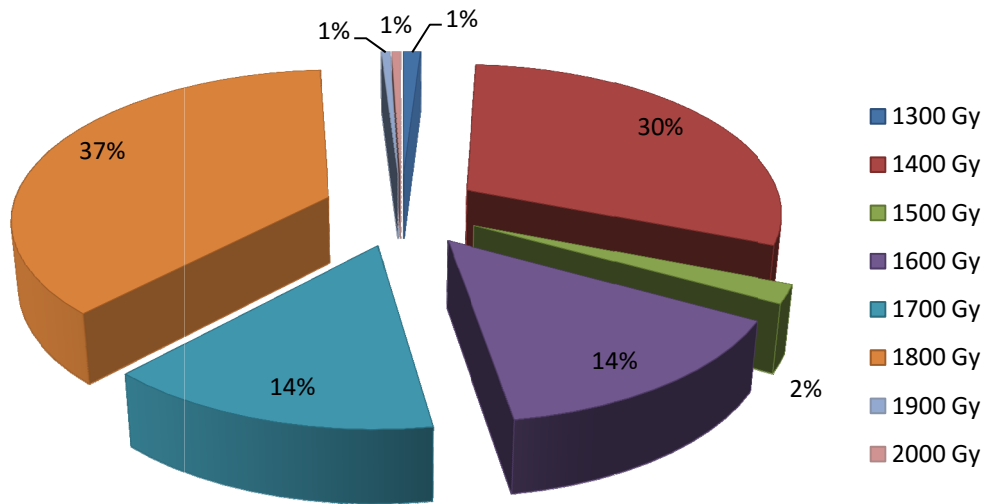
Se administró una dosis media de cobertura de 1631 Gy (rango 1300-2000 Gy), con una media de dosis prescrita de 1815 Gy (rango 1350-2250 Gy), para la isodosis media de 90 (rango 65- 97.3). En el grupo de malformaciones de menor tamaño, con un volumen menor a 4cc, la dosis de cobertura media administrada fue de 1673 Gy (rango 1400 Gy-2000 Gy), en el grupo con un volumen comprendido entre los 4 y los 10 cm³ esta dosis era menor con 1504 Gy (rango 1300-1800 Gy) de la misma forma que en las malformaciones más voluminosas, con volumen superior a 10 cm³, cuya dosis de cobertura media era de 1510 Gy (1300-1800 Gy). [Gráfica 1 y gráfica 2.].

En los primeros años desde el inicio del tratamiento mediante radiocirugía en la patología vascular en nuestro centro, se trataron en su mayoría los pacientes con dosis de cobertura de 1400 Gy (30% de nuestra serie). Esta tendencia, cambió en los últimos años empleando dosis de cobertura más altas.

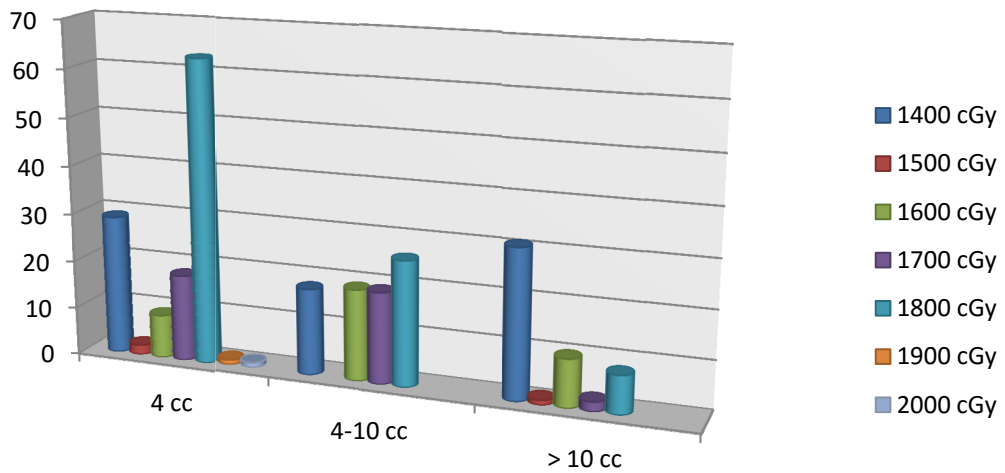
Se administró una dosis de cobertura de 1800 Gy en el 37% de la serie. La dosis de cobertura para MAV de localización profunda (tálamo, ganglios de la base o tronco encéfalo) fue menor con una media de 1541 cGy (1400-2000 cGy) y la media de la dosis prescrita en este grupo fue 1693 Gy (1500-2200 cGy).

CAPITULO IV:Resultados

En 181 pacientes (97.8%) se realizó la planificación con un solo isocentro, en dos pacientes (1.1%) se precisaron dos isocentros, en un paciente (0.5%) tres y se utilizaron cuatro isocentros en un solo paciente (0.5%). En el histograma la relación dosis – volumen (DVH) obtiene un valor medio de 88.06 (rango de 60-100).



Gráfica 8. Distribución de la muestra según dosis de cobertura.



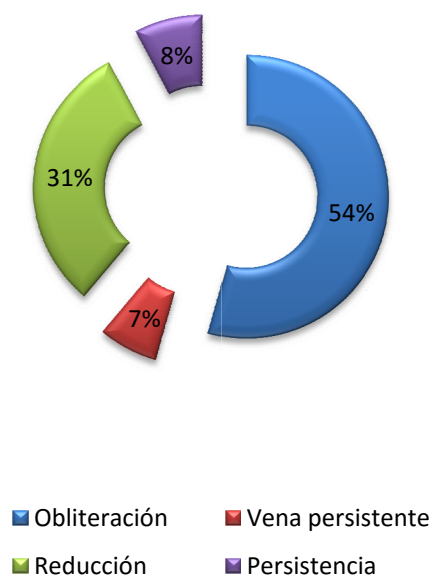
Gráfica 9. Distribución de dosis según volumen

4.2 RESULTADOS.

4.2.1 RESULTADOS RADIOLÓGICOS.

Los pacientes sometidos a tratamiento con radiocirugía siguen un control de imagen, mediante RM craneales sin y con contraste de manera semestral en nuestras consultas. Finalizado un periodo de seguimiento mínimo de tres años, se propone al paciente la realización de arteriografía cerebral que nos permita concluir el resultado del tratamiento. En nuestra serie, esta conclusión se basa en los hallazgos de angiografía en 157 pacientes. En los 63 restantes no se pudo realizar la arteriografía por negativa del paciente a la misma. En 88 pacientes (78.6%) de los que se concluye la obliteración del nido malformativo, se hace por angiografía. El resto es en base a los resultados de RM craneal sin y con contraste.

Gráfica 10. Resultados radiológicos.



De manera global, se consigue la obliteración completa de la malformación en 112 pacientes (54.4%), se oblitera el nido pero persiste en arteriografía una vena de drenaje precoz sin evidenciar conexión anómala entre arteria y vena, lo que se denomina suboclusión de la malformación, en 14 pacientes (6.8%), se reduce el tamaño del nido malformativo en 64 pacientes (31.1%) y persiste sin cambios en 16 (7.8%).

CAPITULO IV:Resultados

Se realiza un segundo tratamiento en 55 pacientes. Uno de los pacientes no concluye el seguimiento a los 3 años. Se constata la obliteración en 24 pacientes, la persistencia de una vena de drenaje precoz pero ausencia de nido en 3 pacientes, en 20 pacientes se reduce el tamaño del nido y en 7 persiste sin cambios.

La tasa global de cierre de la malformación en nuestra serie, incluidos los retratamientos, es del 61,8% (136 pacientes).

Se analiza la influencia de las distintas variables anteriormente expuestas en la obliteración radiológica del nido malformativo. Para evaluar el índice de cierre se definen dos categorías:

1. Obliteración completa, considerada como la desaparición del nido de la malformación en pruebas de imagen.
2. Persistencia, supone la reducción o la demostración del nido malformativo sin cambios en pruebas de imagen de control.

4.2.1.1.CARÁCTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

La única variable que influye de manera positiva en el cierre de la malformación es la hemorragia como sintomatología de debut($p=0.002$). En nuestra serie el sexo no influye en la obliteración de la malformación ($p=0.097$). La edad media en aquellos pacientes en los que se demuestra la obliteración es de 38.04 años frente a 40.05 años como media de los que persiste. ($p=0.308$ $\sigma=13,305$)

CARACTERÍSTICA SOCIODEMOGRÁF.	% OBLITERACIÓN (n)	% PERSISTENCIA (n)	
Sexo	Mujer 66.7% (76)	33.3% (38)	NS
	Hombre 54.3% (50)	45.7% (42)	NS
Sintomatología	Hemorragia 74.5% (70)	25.5% (24)	$p=0.002$
	Casual 77.8%(7)	22.2% (2)	NS
	Fen.Robo 62.5% (5)	37.5% (3)	NS
	Cefalea 54.8% (17)	45.2% (14)	NS
	Crisis 45%(27)	5% (33)	NS

Tabla 6. Características sociodemográficas asociadas al índice de cierre.

Los pacientes que habían sido tratados mediante embolización previa a la radiocirugía, alcanzan una menor tasa de obliteración. El tratamiento endovascular se asocia con una respuesta negativa al tratamiento de forma estadísticamente significativa ($p<0.001$). Se consigue el cierre de la malformación en el 31.8% (14 pacientes) de los pacientes sometidos a ambos tratamientos y en el 68.9% (125) de los tratados de forma exclusiva con radiocirugía.

4.2.1.2.CARÁCTERÍSTICAS ANGIOESTRUCTURALES.

Las tasas de cierre estratificadas según las características angioestructurales son las siguientes:

Según su tamaño, se establecen dos categorías:

- a. Tamaño menor o igual a 3 cms, con una tasa de obliteración de 71.9%.
- b. Tamaño mayor a 3 cms , con una tasa de obliteración de 33.3%

La tasa de obliteración fue mayor en las MAVs de tamaño menor a 3 cms. En estos resultados se halló la diferencia significativa estadísticamente ($p < 0.001$).

Por su volumen, se definen tres categorías:

- a. Volumen menor a 4 cm³, en este grupo se alcanza la obliteración en el 78.8%.
- b. Volumen mayor a 4 cm³ y menor a 10 cm³, donde se alcanza la obliteración en el 48.8%.
- c. Volumen mayor a 10 cm³, con una tasa de obliteración del 32.4%.

La tasa de obliteración fue mayor en las malformaciones con un volumen menor a 4 cc, con una diferencia significativa. ($p < 0.001$)

Volumen (cc)	Obliteración (%)	Persistencia
<4	82 (78.8%)	22 (21.2%)
4-10	30 (48.4%)	25 (51.6%)
>10	12 (32.4%)	25 (67.6%)

Tabla 7. Relación volumen con la tasa de obliteración.

CAPITULO IV:Resultados

La localización, tanto en regiones profundas como superficiales y elocuentes o no elocuentes, no son variables asociadas a la obliteración radiológica del nido. La morfología del nido, compacto o difuso, y el aporte arterial, superficial o profundo tampoco se asocian a la obliteración. (Tabla 7 y Tabla 8) El número de feeders arteriales influye de manera significativa en el cierre de la malformación. En las MAVs en la que se alcanza la obliteración, la media de feeders arteriales es de 1,93, frente a aquellas que permanecen permeables con una media de 2,48 ($p=0,002$).

VARIABLE	SE	OBLITERACIÓN (%)	PERSISTENCIA (%)
LOCALIZACIÓN			
Superficial	p=1	111(61.3%)	70 (38.7%)
Profunda		15 (60%)	10 (40%)
Elocuente	p=0.413	99 (59.6%)	67 (40.4%)
No elocuente		26 (68.4%)	12 (31.6%)
MORFOLOGÍA NIDO			
Compacto	p=0.478	54 (62.8%)	32 (37.2%)
Difuso		56 (56.6%)	43 (43.4%)
APORTE ARTERIAL			
Superficial	p=1	81 (60%)	54 (40%)
Profunda		31 (59.6%)	21 (40.4%)

Tabla 8. Relación de la localización, morfología y aporte arterial del nido malformativo con la obliteración radiológica.

CAPITULO IV:Resultados

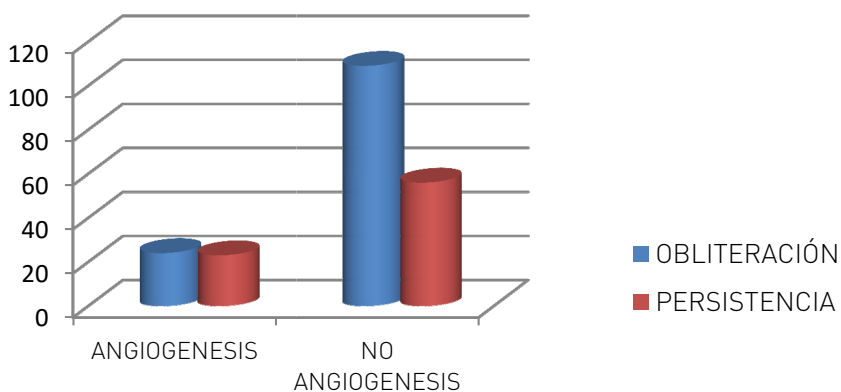
Así mismo la presencia de aneurismas de flujo, condicionan una menor de tasa de obliteración de manera estadísticamente significativa en comparación con los aneurismas de otras localizaciones.

ANEURISMA	Obliteración (%)	Persistencia (%)	SE
INTRANIDAL			0.008
FEEDER	2 (16.7)	10 (83.3)	
ARTERIAL	5 (35.7)	9 (64.3)	
NO RELACIONADO	93 (59.6)	63 (40.4)	
NINGUNO			

Tabla 9. Tipo de aneurismas en relación a la obliteración.

La presencia de angiogénesis influye de manera negativa en el índice de cierre alcanzando la significación estadística ($p=0.007$). Se demuestra la persistencia de la malformación en el 58.5% si se asocian a angiogénesis.

Angiogénesis	Obliteración (%)	Persistencia (%)	SE
SI	23 (41.5)	24 (58.5)	0.007
NO	109 (66.1)	56 (33.9)	
TOTAL	126 (61.2)	80(38.8)	



Graf.11 Asociación de la angiogénesis al cierre de la MAV

CAPITULO IV:Resultados

En relación a las características del drenaje venoso, se obtiene para las MAVs con una vena única de drenaje una tasa de obliteración del 67.3% y en aquellas que no presentan ectasia venosa este porcentaje de cierre alcanza el 73.8%. Ambas variables, se relacionan de manera significativa, $p=0.012$ y $p<0.001$ respectivamente. Sin embargo, la presencia de estenosis venosa o el tipo de drenaje venoso, superficial o profundo, no alcanzaron la significación estadística (tabla 10.)

VARIABLE	SE	OBLITERACIÓN (%)	PERSISTENCIA (%)
NUMERO DE VENAS DE DRENAJE			
Único	P=0.012	76(67.3%)	37 (32.7%)
Múltiple		32 (47%)	35 (53%)
ECTASIA VENOSA			
No	P<0.001	96 (73.8%)	34 (26.2%)
Sí		30 (39.5%)	46 (60.5%)
ESTENOSIS VENOSA			
No	p=0.181	97(64.2%)	54 (35.8%)
Sí		29(52.7%)	26(47.3%)
DRENAJE VENOSO			
Superficial	P=0.748	66 (62.9%)	39 (37.1%)
Profundo		57 (60.6%)	37 (39.4%)

Tabla 10. Características del drenaje venoso asociadas a la obliteración de la malformación.

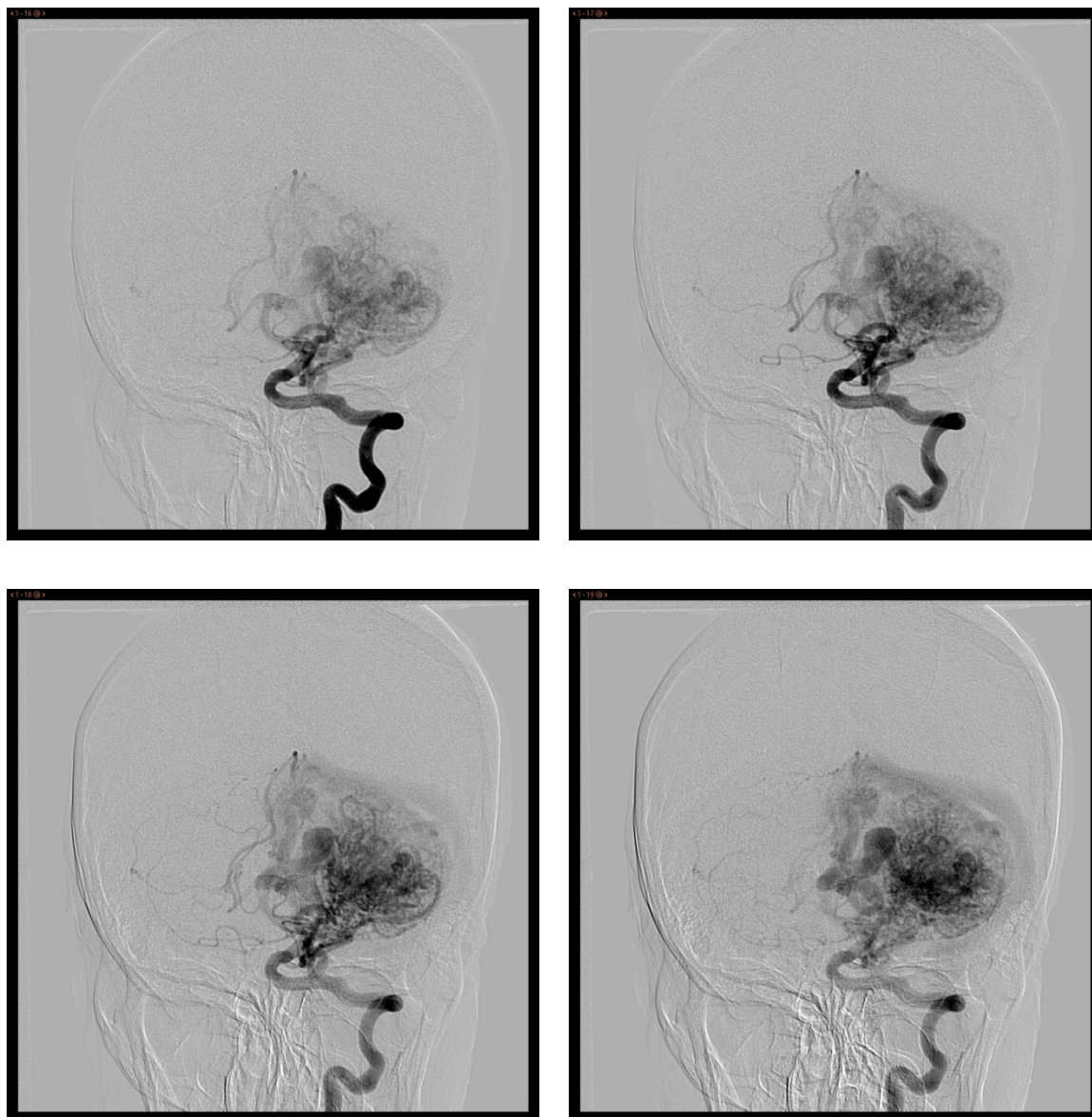


Fig. 19. Ejemplo 1. Voluminosa MAV tratada con RC. Secuencias AP de DSA. Localizada en fosa posterior. Volumen de 25 cm³. Drenaje venoso mixto y nido compacto. Tratada inicialmente con 14 Gy. Recibe un segundo tratamiento 4 años tras el primero para un volumen residual de 6.3 cm³ con una dosis marginal de 17 Gy.

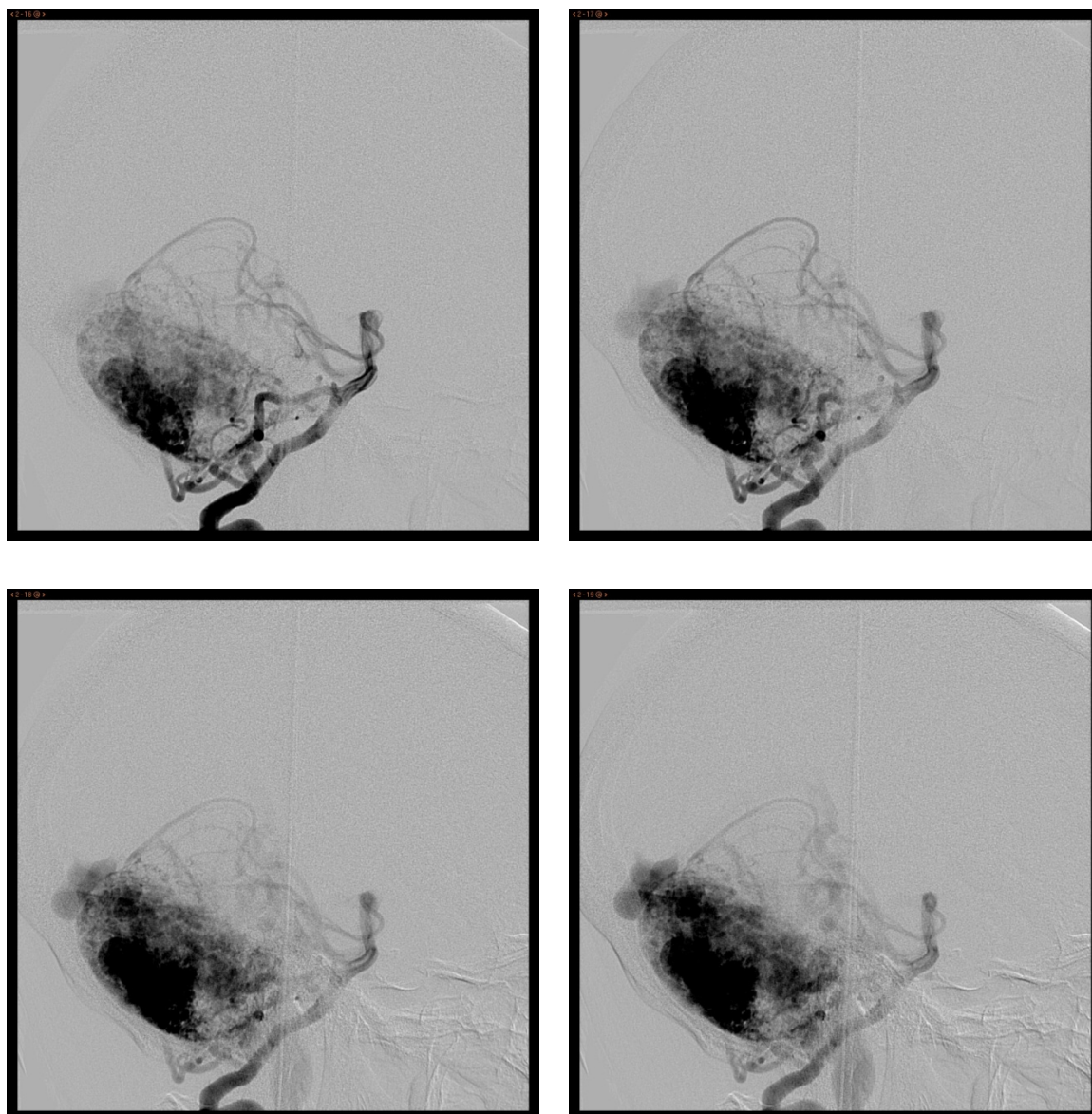


Fig 20. Secuencia lateral de DSA de la MAV anterior. (Ejemplo 1)

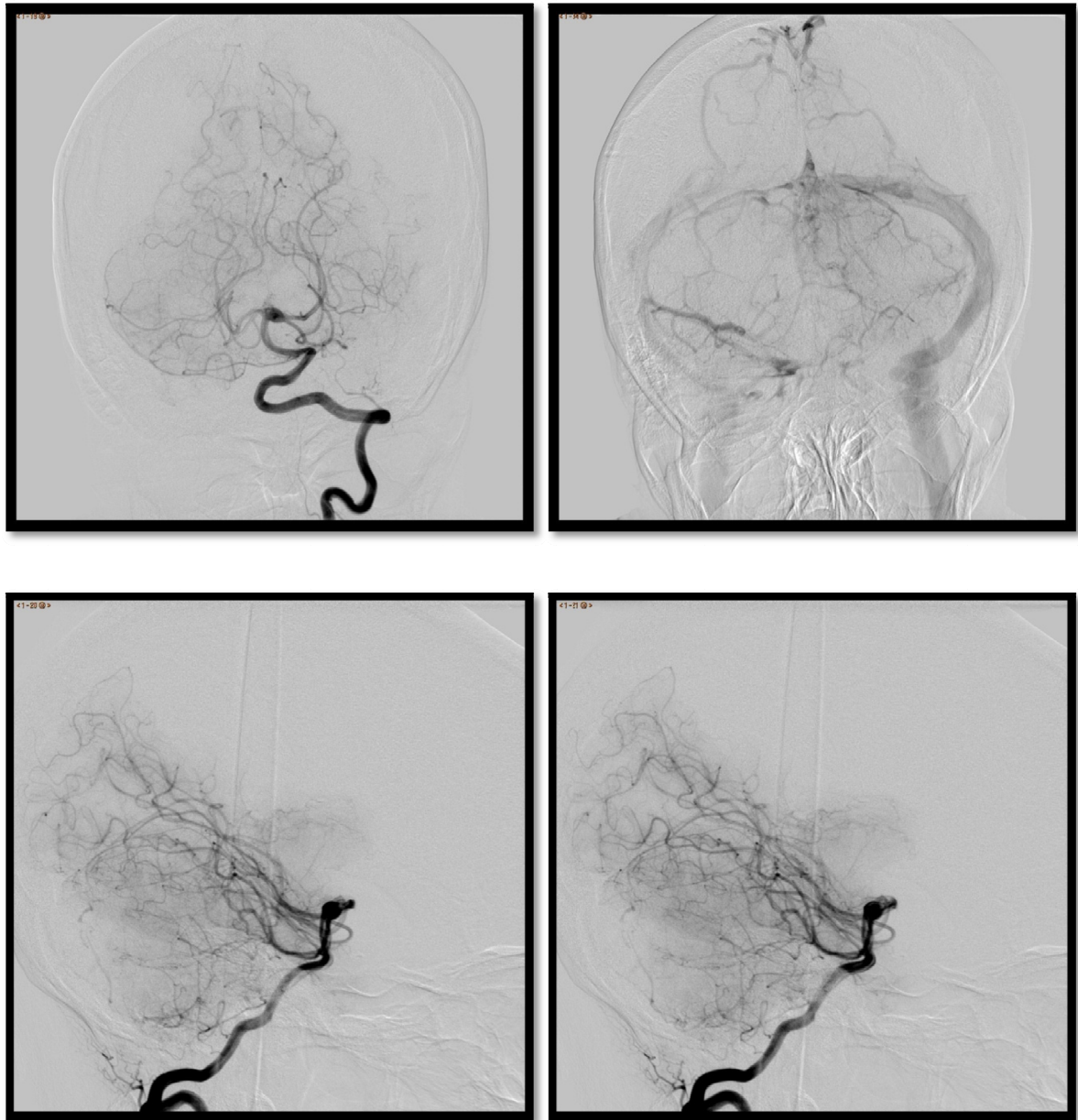


Fig. 21. Estudio de arteriografía, secuencias AP y lateral, que confirman la obliteración de la malformación tras el segundo tratamiento. (Ejemplo 1).

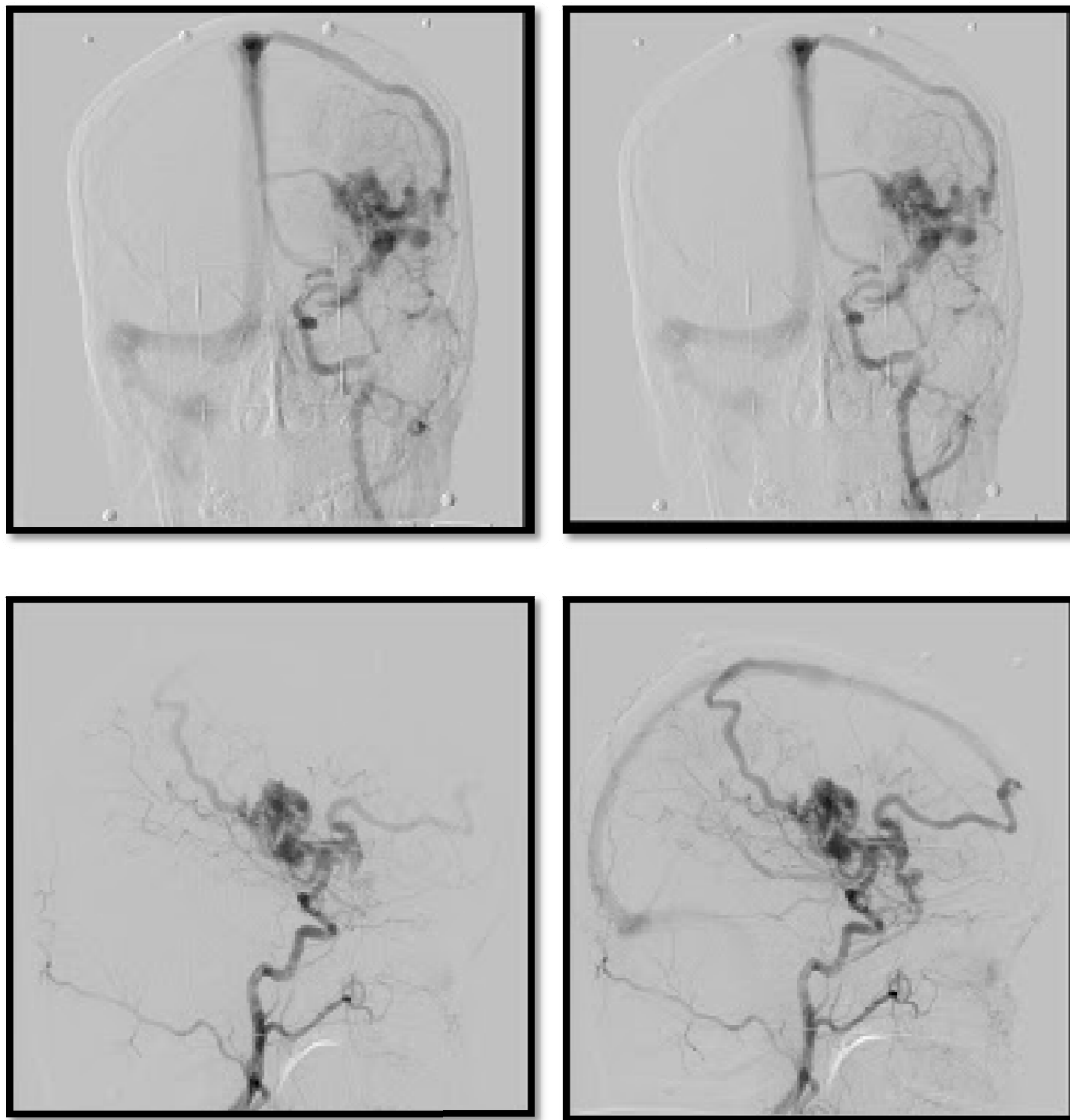


Fig.22. Ejemplo 2. MAV Silviana izquierda, con drenaje venoso superficial y nido compacto. Recibe dosis marginal de 18 Gy.

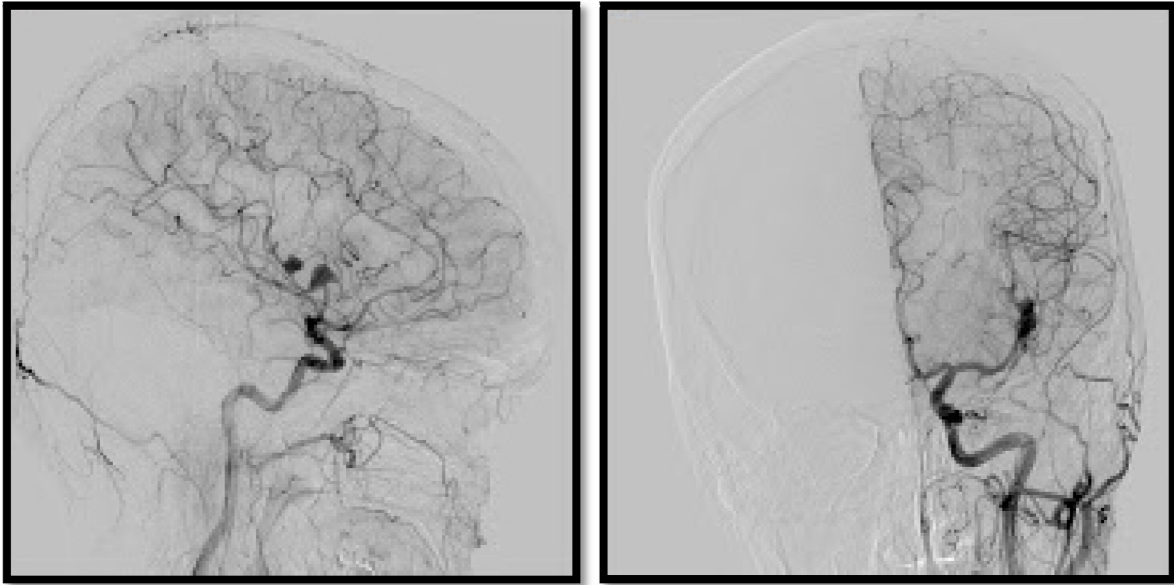


Fig. 23. Arteriografía de control tras 36 meses del tratamiento con radiocirugía del ejemplo anterior (ejemplo 2) que muestra la obliteración completa.

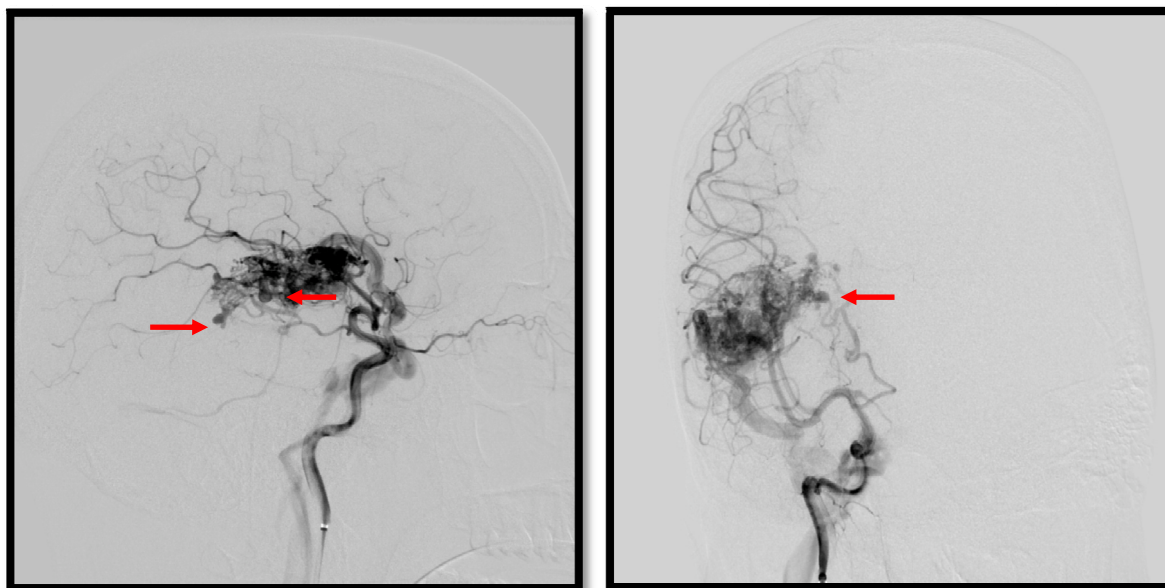


Fig. 24. Ejemplo 3. MAV silviana derecha asociada a 3 aneurismas en arterias de aportes, dos dependientes de la art. coroidea anterior y el 3º en la art. cerebral media. (flechas)

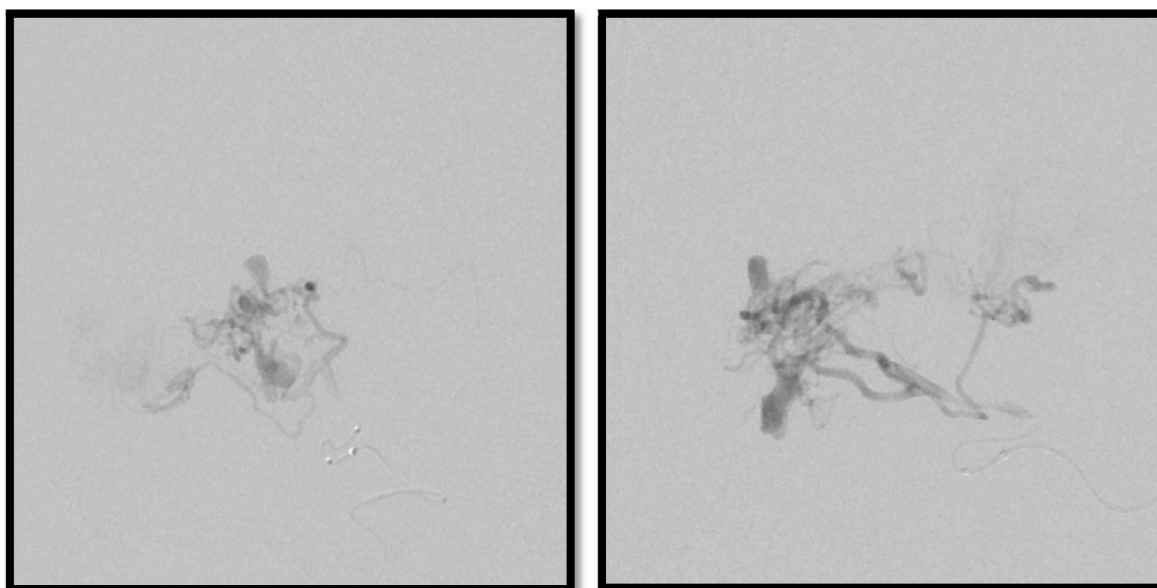


Fig. 25. Arteriografía supraselectiva del ejemplo anterior que demuestra la presencia de los aneurismas en los *feeders*. (Ejemplo 3)

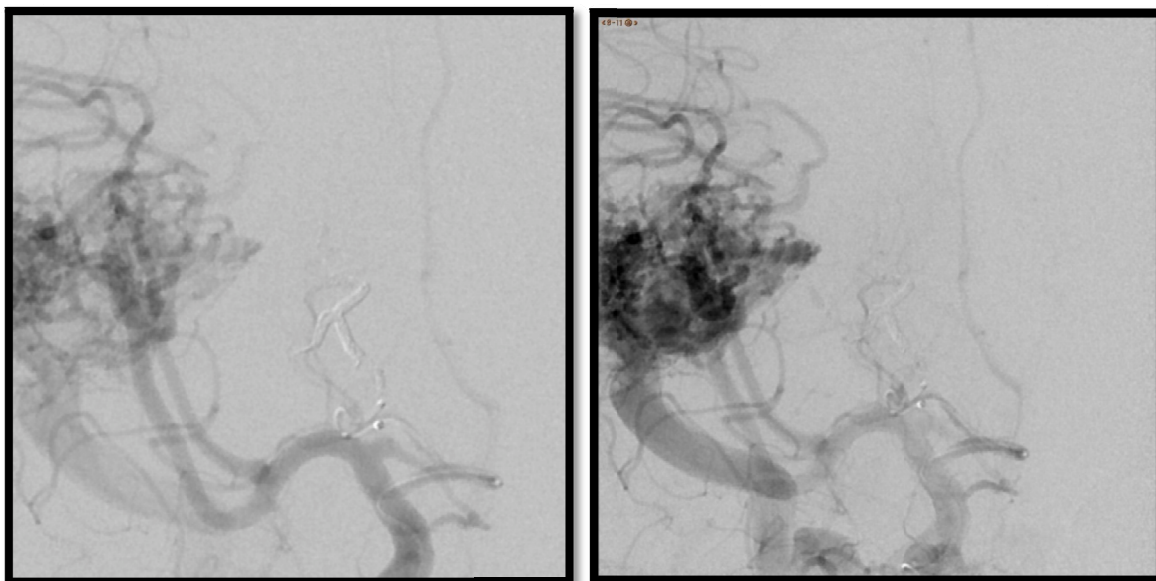


Fig. 26. Secuencias DSA AP con resultado final tras la embolización de los aneurismas del ejemplo anterior (Ejemplo 3). Se realiza la embolización previa al tratamiento con radiocirugía.

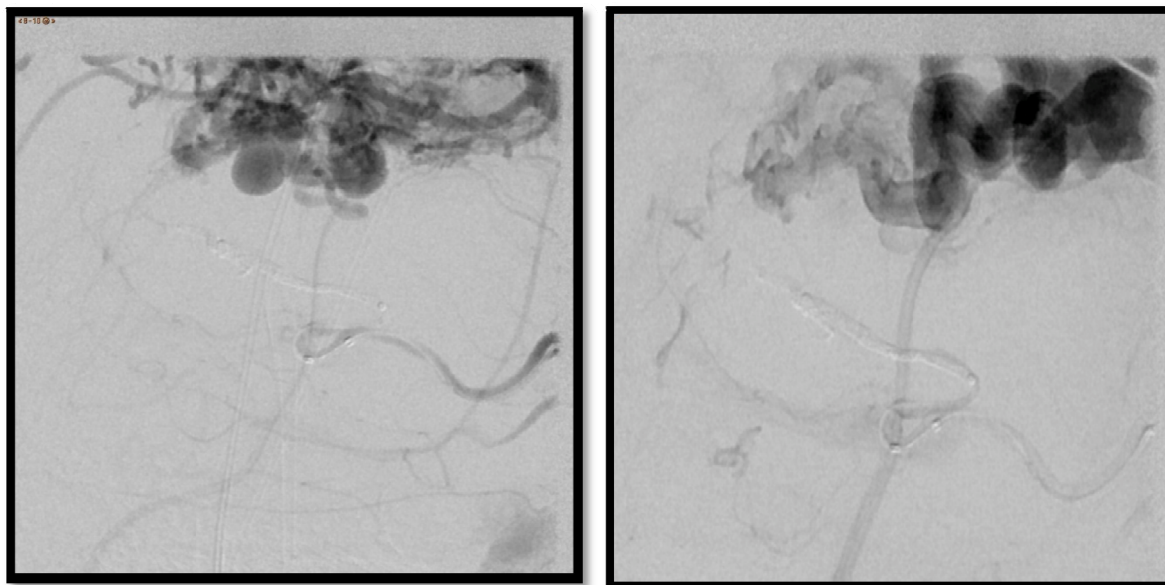


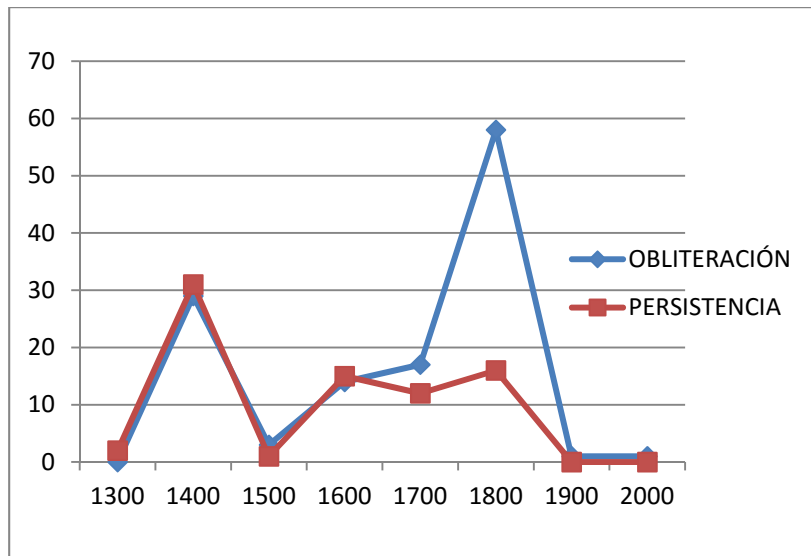
Fig. 27. Secuencias DSA lateral con resultado final tras la embolización de los aneurismas del ejemplo anterior (Ejemplo 3).

4.2.1.3.CARÁCTERÍSTICAS DOSIMÉTRICAS.

Se analiza la tasa de obliteración según la dosis de cobertura y la dosis prescrita. En el grupo en el que se consigue la obliteración del nido, la dosis de cobertura media es de 1664.63 cGy ($\sigma= 166.907$) frente al grupo en el que se evidencia la persistencia de la MAV en el que la dosis media es de 1569.48 cGy ($\sigma= 167.638$). Estos resultados alcanzan la significación estadística ($p<0.001$). Igualmente se hallan diferencias significativas ($p=0.001$) en los resultados según la dosis prescrita. En el grupo en el que persiste la malformación la dosis prescrita media es de 1755,75 cGy ($\sigma=199.501$) frente al que se confirma el cierre de la MAV en que la dosis media prescrita es de 1848,30 Gy ($\sigma=190.503$). La tasa de cierre fue mayor en pacientes tratados con dosis de cobertura iguales o mayores a 18 Gy. En los resultados analizados según la dosis de cobertura se halló una diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 11.)

DOSIS (cGy)	OBLITERACIÓN N (%)	PERSISTENCIA A(%)	SE
1300	0	2 (100%)	<0.001
1400	29 (48.3%)	31 (51.7%)	1
1500	3 (75%)	1 (25%)	
1600	14 (48.35)	15 (51.7%)	
1700	17 (58.6%)	12 (41.4%)	
1800	58 (78%)	16 (22%)	
1900	1 (100%)	0	
2000	1 (100%)	0	

Tabla 11. Tasa de obliteración según dosis de cobertura



Graf 12. Tasa de obliteración y persistencia según dosis marginal.

El número de isocentros y el número de arcos empleados en el tratamiento no influyen de manera significativa en el índice de cierre de la malformación. La media de isocentros empleados en las planificaciones de las MAV en las que se alcanza la obliteración es de 1,05 frente a 1,06 como media de los usados para los tratamientos de las MAVs que se demuestran permeables ($p=0.776$). Así mismo la media de arcos empleados en los tratamientos son de 3,84 y 3,77 en las MAVs obliteradas y las patentes respectivamente ($p=0.754$).

La isodosis de planificación tampoco muestra diferencias estadísticamente significativas, la media cuando se consigue el cierre es de 89,97 frente a 85,53 en las MAVs no obliteradas.

El valor medio de DVH cuando se consigue la obliteración de nido es 88,06 ($\sigma=25,580$) mientras que su valor es de 88,88 ($\sigma= 24,374$) en aquellas que permanecen permeables, no hallándose una diferencia estadísticamente significativa.

CAPITULO IV:Resultados

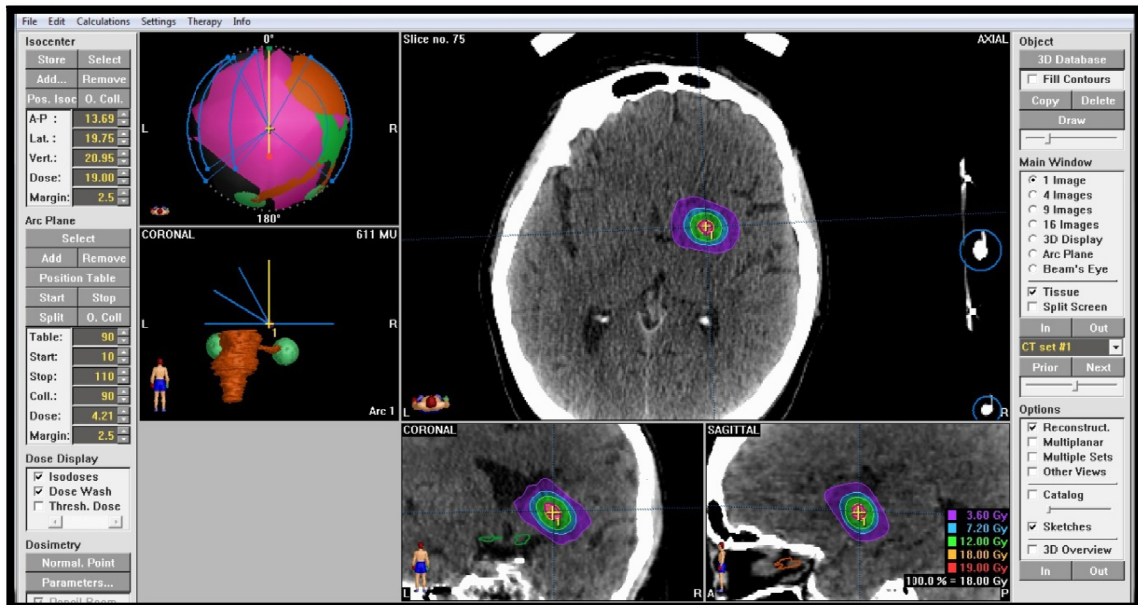


Fig. 28. Ejemplo de planificación de MAV localizada en ganglios basales derecho de volumen 2.5 cm^3 . Dosis prescrita de 19 Gy y dosis marginal de 18 Gy.

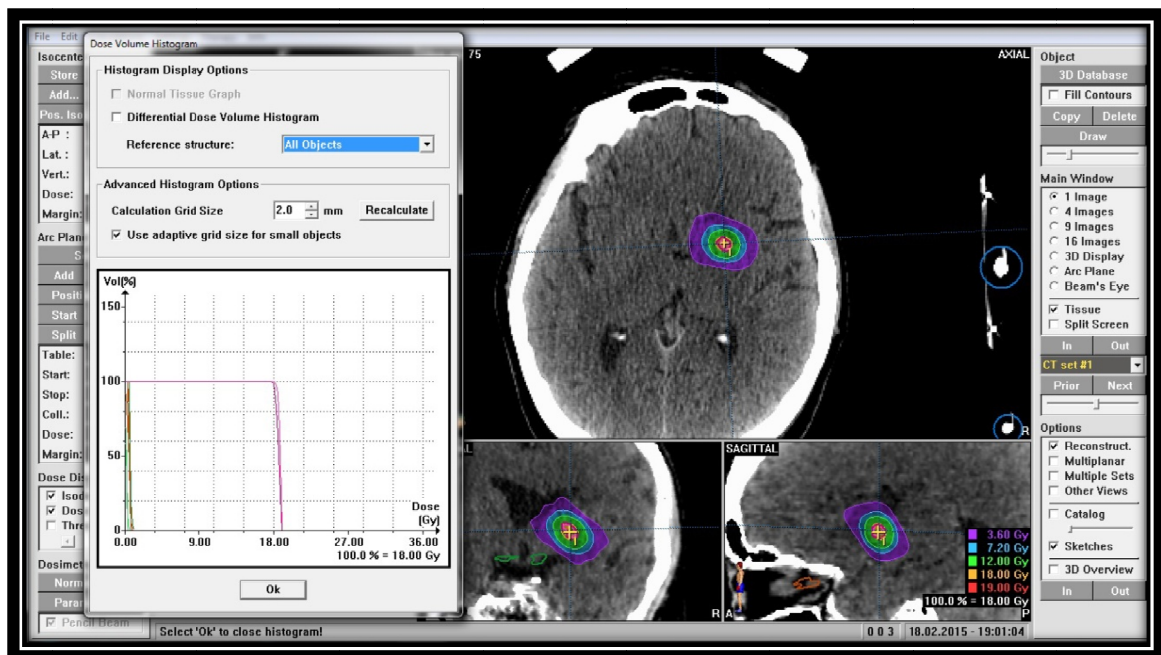


Fig. 29. Misma planificación anterior mostrando el histograma dosis-volumen de la diana y órganos críticos.

CAPITULO IV:Resultados

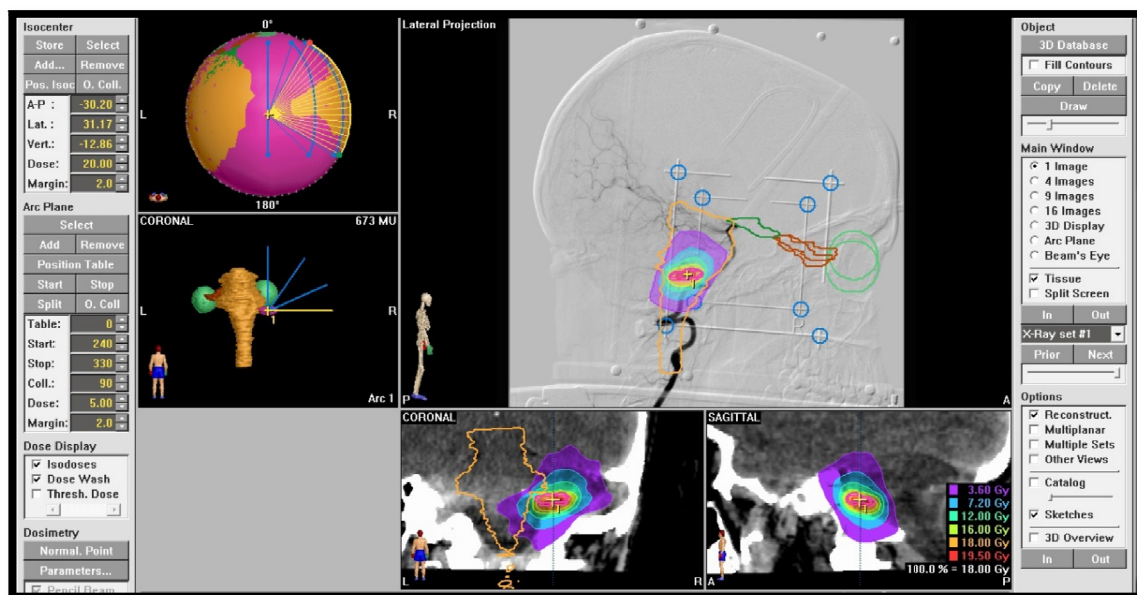
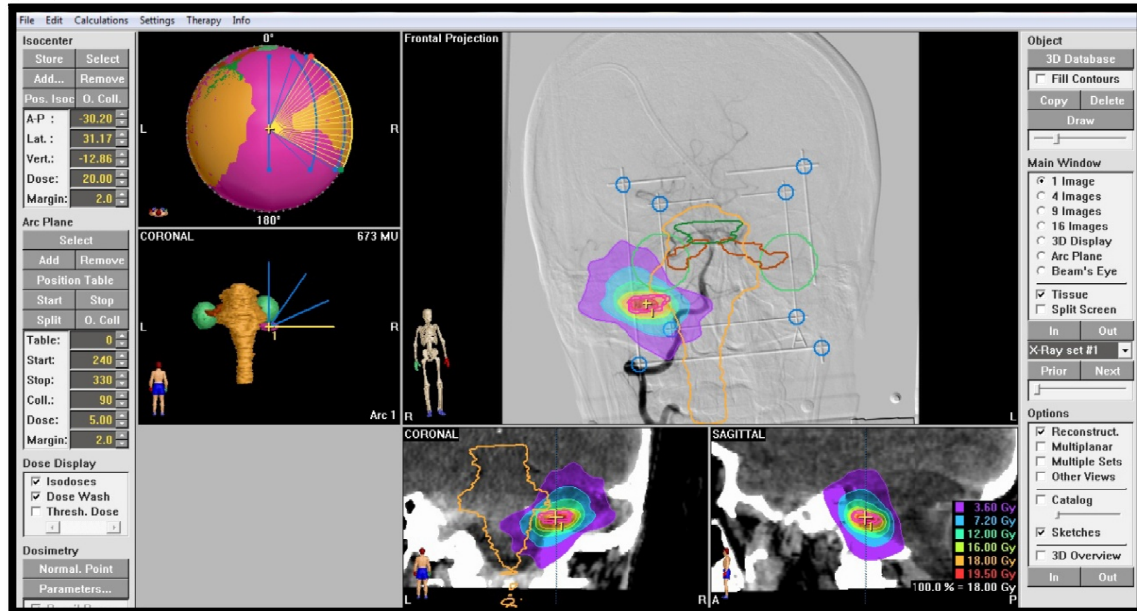


Fig. 30. Planificación de una MAV de ángulo pontocerebeloso derecho. Se muestran la planificación en las secuencias de DSA. Mantiene una íntima relación con el tronco del encéfalo. La lesión recibe una dosis marginal de 18 Gy. El tronco recibe una dosis menor de 7.2 Gy,

CAPITULO IV:Resultados

Se completa el análisis de las distintas variables asociadas a la obliteración de la malformación mediante el test de regresión logística binaria. Se identifica la naturaleza y la fuerza de la asociación entre las variables y la obliteración de la malformación. Se incluyen las variables que han alcanzado la significación estadística en el análisis univariante. Estas son: Ectasia venosa, angiogénesis, volumen, dosis de cobertura, embolización pretratamiento y la forma de presentación.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Ectasia_venosa	-1,262	,354	12,690	1	,000	,283	,141	,567
Dosis_Cobertura	1,280	,379	11,381	1	,001	3,598	1,710	7,569
Tratamiento previo (no embolización)	1,553	,416	13,939	1	,000	4,725	2,091	10,675
Sintomatología.	-,818	,354	5,330	1	,021	2,267	1,132	4,541
Constante	-,996	,450	4,893	1	,027	,369		

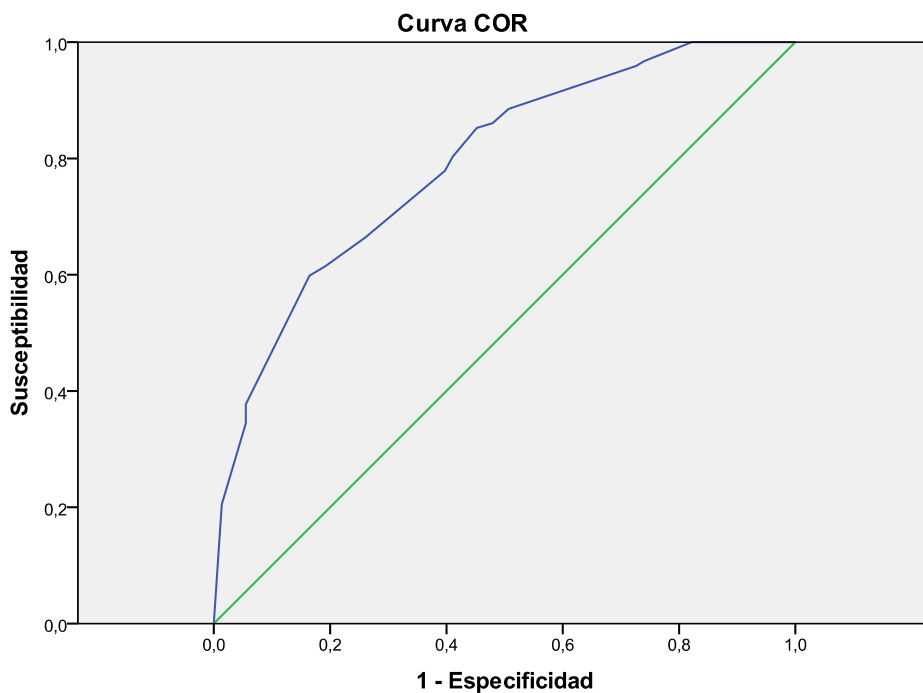
De todas ellas, alcanzan la significación estadística la ectasia venosa, la dosis de cobertura, la embolización previa y el debut clínico. Según este modelo, podemos interpretar que los pacientes que han debutado con hemorragia tienen 2.3 veces más probabilidad de cierre del nido malformativo que los que debutaron sin hemorragia. Los pacientes que han sido tratados con dosis de cobertura ≥ 1800 cGy tienen 3.6 veces más probabilidad de conseguir la obliteración, IC [1.71-7.569], que los que fueron tratados con

CAPITULO IV:Resultados

dosis menores a 1800 cGy. Así mismo, los pacientes que no han sido sometido a embolización previa tiene 4.7 veces más probabilidad de cierre que aquellos que no fueron embolicados previo a tratamiento con radiocirugía. Las MAVs que presentan ectasia venosa tienen 3.8 veces menos probabilidad de obliteración que las que no la presentaban.

Nuestro modelo predictivo de obliteración, se ajusta a la siguiente fórmula:

La capacidad predictiva de este modelo es de 0.778 (Área bajo la curva ROC).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

4.2.2. RESULTADOS CLÍNICOS.

Los pacientes que debutaron con una hemorragia intracraneal en su mayoría, 58 (63,73%), presentaban un déficit motor o sensitivo secundario a la misma. El resto, 33 pacientes (36,26%), en el momento del diagnóstico estaban libres de focalidad neurológica. De manera global se consigue una mejoría de la sintomatología previa al tratamiento con radiocirugía en el 71,7% de los pacientes.

En la siguiente tabla, se presenta la evolución de los síntomas tras el tratamiento radioquirúrgico.

Clínica presentación	Incidencia(n)	Mejoría Completa	Mejoría Parcial (%)	Sin cambios (%)
Déficit focal secundario a hemorragia	58	-	43 (74.1%)	15 (25.9%)
Cefalea	32	7 (21.9%)	13 (40.6%)	12 (37.5%)
Fenómeno de robo	9	-	8 (88.9%)	1 (11.1%)

Tabla 12. Evolución clínica tras el tratamiento con radiocirugía.

Durante el periodo de seguimiento, se presentan 5 episodios hemorrágicos en pacientes que no habían presentado previamente sangrado, lo que supone una tasa global del 5.15% con una incidencia calculada de 1.45% anual.

Se produce un nuevo sangrado en 5 pacientes que habían debutado ya con un episodio hemorrágico, lo que supone una tasa de resangrado del 5.1% (Tabla 13).

Como consecuencia del sangrado, dos pacientes presentaron una focalidad neurológica menor, cuatro un déficit neurológico mayor y en dos supuso el exitus.

CAPITULO IV:Resultados

En nuestra serie no se produce ningún episodio de sangrado en las malformaciones en las que se había demostrado su obliteración tras el tratamiento con radiocirugía.

Clínica presentación	Sangrado. No focalidad.	Sangrado. Déficit NRL menor.	Sangrado. Déficit NRL mayor.	Sangrado. Exitus.
Casual	-	-	-	-
Cefalea	-	1	-	-
Crisis	1	0	2	-
Fenómeno de robo	-	0	0	1
Hemorragia	1	1	2	1
Total (n=10)	2	2	4	2

Tabla 13. Relación de forma de presentación clínica con episodio hemorrágico tras el tratamiento con radiocirugía.

4.2.2.1 CONTROL DE LA EPILEPSIA TRAS TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO.

De los 65 pacientes que debutan con crisis, se concluye en resultado en 60. Cinco pacientes son excluidos del estudio al no concluir el seguimiento mínimo de dos años.

En el 70% de ellos (42 pacientes), tras un tiempo medio de 4,4 años, se evidenció un buen control de las crisis (Engel ≤ 2). En el 25% del cual (15 pacientes) se consigue el control de la enfermedad prescindiendo de medicación, lo que supone un control excelente.

El volumen medio de las malformaciones epileptogénicas era de 7,17 cc ($p=0.003$). Las malformaciones que debutaron con crisis comiciales presentaron un predominio de aporte arterial superficial, con una diferencia estadísticamente significativa frente a

CAPITULO IV:Resultados

aquellos que no debutaron con crisis. Así mismo, la presencia de angiogénesis se relacionó de manera estadísticamente significativa con el debut clínico como crisis convulsiva. En el análisis del resto de características angiográficas, no se alcanza la significación estadísticas cuando se compara con el grupo de MAVs no epileptogénicas. (Tabla 14.)

Tabla 14. Características angioestructurales en MAV epileptogénicas.

Características	No crisis (%)	Crisis (%)	Significación
Morfología nido; n (%)			
- Compacto	67 (68,4)	31 (31,6)	NS
- Difuso	81 (70,4)	34 (29,6)	NS
Aneurisma; n (%)			
- Ninguno	118 (69,4)	52(30,6)	NS
- Intranidal	13 (76,4)	4 (23,6)	NS
- Proximal	12 (85,7)	2 (14,3)	NS
- No relac.	5 (45,5)	6 (54,5)	NS
Aporte arterial; n (%)			
- Superficial	101 (62,3)	56 (37,7)	0,003
- Mixto	16 (76,2)	5 (23,8)	NS
- Profundo	33 (89,2)	4 (10,8)	NS
Ectasia venosa; n (%)			
- No	124 (80,5)	33 (19,5)	NS
- Si	50 (61)	32 (39)	NS
Estenosis venosa; n (%)			
- No	132 (71,7)	52 (27,3)	NS
- Si	42 (76,3)	13 (33,7)	NS
Angiogénesis; n(%)			
- No	145 (73,6)	52 (26,4)	NS
- Si	29 (69)	13 (31)	0,04
Volumen, cc; media	5,06	7,17	0,03

CAPITULO IV:Resultados

Una vez finalizado el periodo de seguimiento de tres años, se demostró la obliteración del nido malformativo en 33 pacientes (55 %), no demostrándose asociación estadísticamente significativa con el grado de control de las crisis (Engel \leq 2) ($p < 0,21$), sin embargo, al compararlo únicamente con aquellos pacientes con un excelente control de las crisis (Engel \leq 1), sí se obtuvo relación estadística ($p < 0,01$). Se estudian las distintas variables demográficas, angioestructurales, y dosimétricas relacionadas con el excelente y buen control de las crisis. Se observó que la morfología del nido compacta presentaba una tendencia a un buen control de la crisis en comparación con la morfología difusa ($p < 0,043$) y los pacientes menores de 40 años presentaban un mayor control excelente de las crisis ($p < 0,003$) de una manera estadísticamente significativa.

Tabla 15. Variables relacionadas con el control de crisis convulsivas.

	Buen control de crisis (Engel2)	Excelente control de crisis (Engel \leq 1)	No control de crisis	p
Pacientes; n (%)	27 (45)	15 (25)	18 (30)	
Oclusión; n (%)	11 (36,6)	12 (40)	7 (23,3)	0,25 ^a 0,01 ^b
Edad; a, n, (%)				
< 40	4 (6,6)	11 (18,3)	8 (13,3)	0,52 ^a
\geq 40	23 (38,3)	4 (6,6)	10 (16,6)	0,003 ^b
Morf. nido; n (%)				
Compacto	17 (28,3)	10 (16,6)	5 (8,3)	0,05 ^a
Difuso	10 (16,6)	5 (8,3)	13 (21,6)	0,32 ^b

^a, p evaluada para Engel \leq 2; ^b, p evaluada para Engel \leq 1

4.2.3 COMPLICACIONES.

Se analizan las complicaciones clínicas y de imagen relacionadas con el tratamiento.

4.2.3.1 COMPLICACIONES CLÍNICAS.

Se consideran aquellos síntomas neurológicos aparecidos tras el tratamiento con radiocirugía como consecuencia del mismo, no estando en relación con algún evento hemorrágicos. Se definen las siguientes categorías:

a) Grado I: Cefalea, alopecia, astenia y/o mareo.

Diecisiete pacientes (8.2%), refirieron en los controles clínicos cefalea de características orgánicas tras el tratamiento con radiocirugía, precisando tratamiento médico analgésico específico con adecuado control.

b) Grado II: Déficit neurológico leve, que no modifica sustancialmente el estado funcional del paciente (Ej.: ataxia leve), y/o crisis comicial de novo.

Siete pacientes (3.3%) presentaron un déficit neurológico menor. Se instauró tratamiento corticoideo vía oral con una buena evolución clínica en todos ellos.

Un paciente (0.5%) tuvo una única crisis parcial motora en las primeras 24 horas tras el tratamiento con radiocirugía. Se inició tratamiento anticomicial que pudo ser retirado en el primer mes tras el tratamiento radioquirúrgico sin que el paciente volviera a presentar nuevas crisis.

c) Grado III: Déficit neurológico grave, que modifica el estado funcional del paciente (ej.: afasia o hemiparesia severa), y/o requiere hospitalización.

En nuestra serie sólo un paciente (0.5%) presentó un déficit neurológico grave que requirió el ingreso hospitalario para tratamiento corticoideo parenteral y control clínico. Consistió en un déficit motor izquierdo y con el tratamiento médico se consiguió la mejoría parcial del mismo.

d) Grado IV: Exitus.

En nuestra serie la mortalidad secundaria al tratamiento fue del 0%. Durante el seguimiento hubo 2 exitus, tal como se explicó anteriormente, como consecuencia del sangrado de la propia malformación.

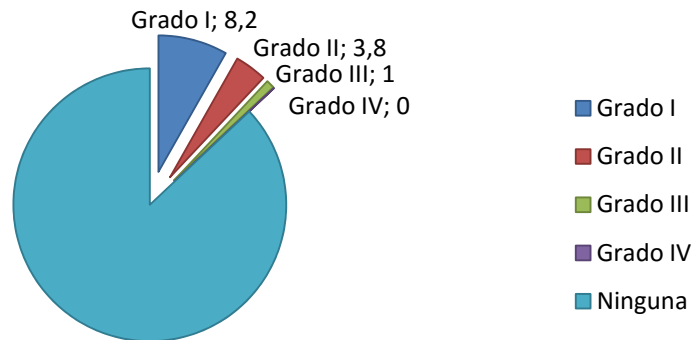


Gráfico 13. Complicaciones clínicas radioinducidas.

De manera global, la tasa de complicaciones clínicas es del 13%.

4.2.3.2 COMPLICACIONES RADIOLÓGICAS.

Se estudia la aparición de las posibles complicaciones tardías halladas en imágenes de RM:

a) Radionecrosis:

En nuestra serie se presentan un total de 6 radionecrosis (2.2%) demostradas en RM. Dos de ellas en pacientes sometidos a un segundo tratamiento por persistencia de la malformación. El resto tras un único tratamiento.

Se estudian las variables dosis prescrita y dosis máxima, DVH, el volumen y diámetro máximo de la malformación así como su localización tanto en zonas profundas como corticales o elocuente o no. Ninguno de estos parámetros mostró una influencia estadísticamente significativa en la aparición de radionecrosis. (Tabla 16)

	VOLUMEN (cc)	DIAMETRO (cms)	D. Pres. (cGy)	D. Cob. (cGy)	LOCALIZACIÓN	ELOCUENCIA	DVH
Caso 1.	<4	<3	1550	1400	Ganglios basales	Sí	-
Caso 2.	<4	<3	1760	1600	Parietal	Sí	99
Caso 3.	4-10	<3	2030	1800	Parietal	Sí	100
Caso 4.	4-10	3-6	1950	1800	Frontal	No	95

Tabla 16. Características de los casos que presentaron radionecrosis.

b) Formación quistes.

En nuestra serie no se presentó ningún caso de quiste radioinducido.

c) Tumores radioinducidos.

En nuestra serie no se presentó ningún caso de tumor radioinducido.

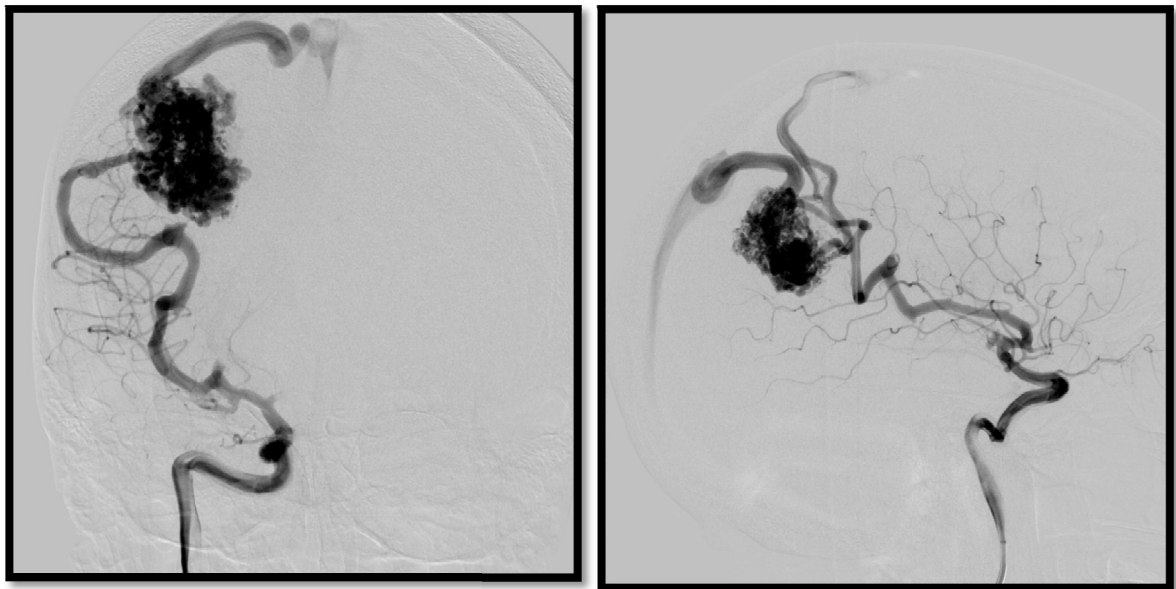


Fig. 31. Ejemplo3. MAV parietal derecha con aneurisma intranidal. Volumen de 9.8 cm^3 . Drenaje venoso único superficial. Se trata con RC con dosis de cobertura de 18 Gy.



Fig. 32. Ejemplo3. El paciente consulta 6 meses tras el tratamiento por un cuadro de debilidad en hemicuerpo izquierdo. Secuencias de RM, se evidencia extenso aumento de señal en T2 compatible con edema perilesional.

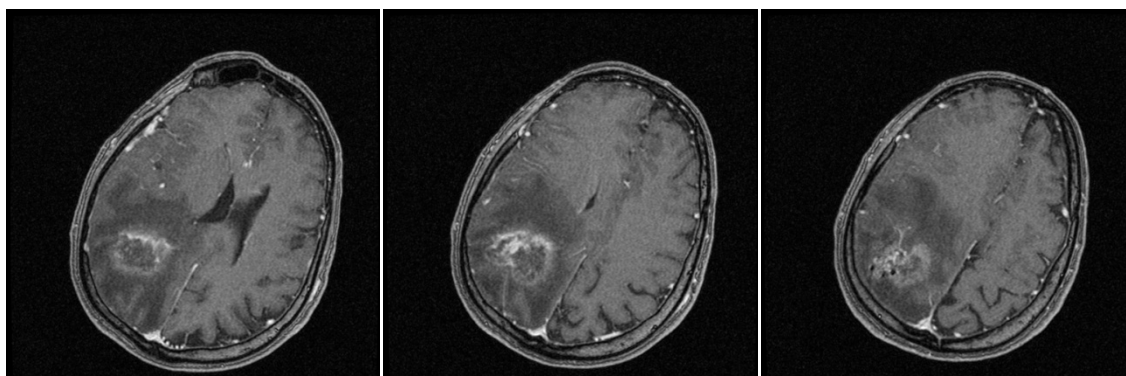


Fig. 33. Ejemplo3. Tras la administración de contraste se evidencia una captación irregular en la zona correspondiente al nido, compatible con radionecrosis.

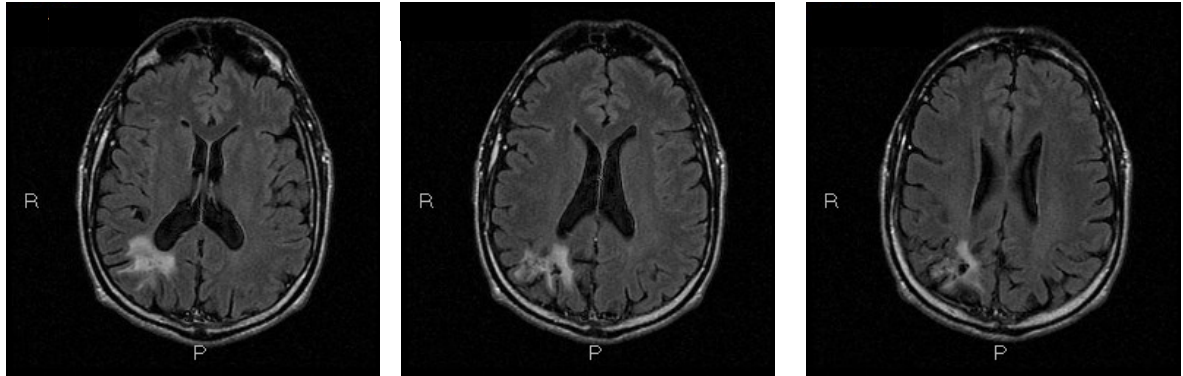


Fig. 34. Ejemplo3. Hallazgos de RM que muestran la resolución de la radionecrosis tras el tratamiento corticoideo parenteral.

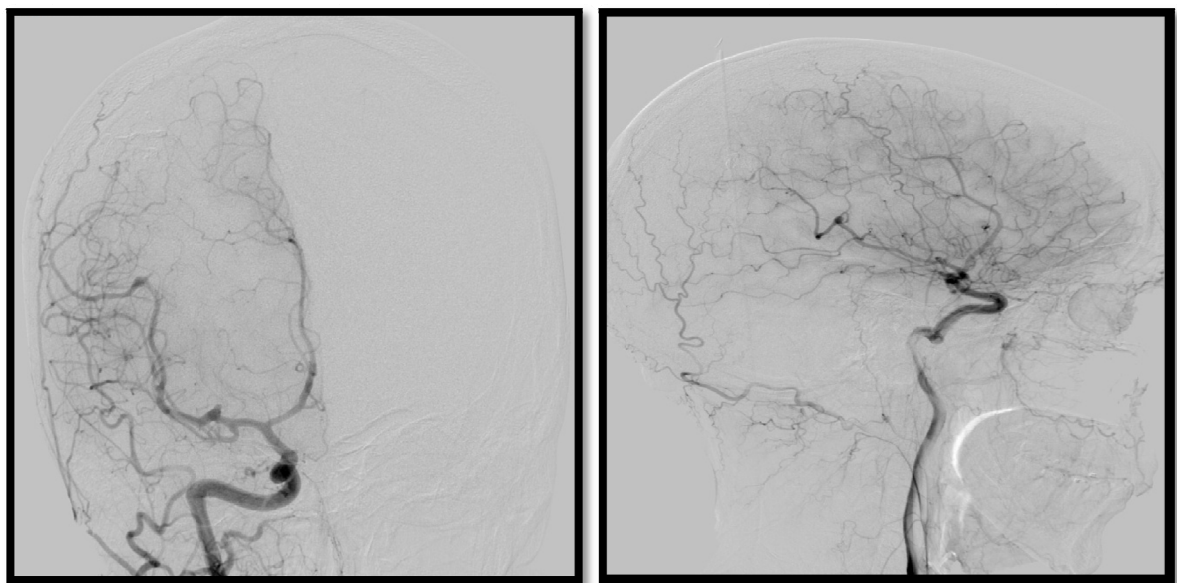


Fig. 35. Arteriografía de control 36 meses tras el tratamiento de la MAV anterior [ejemplo 3] que muestra su obliteración completa.

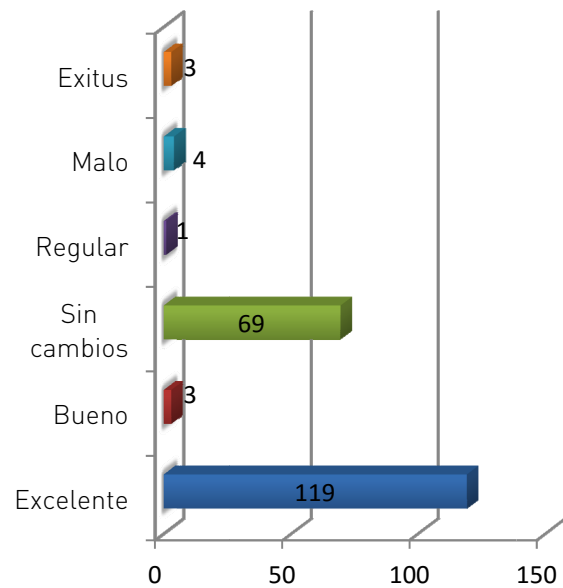
4.2.4. RESULTADO FINAL.

El resultado final del tratamiento radioquirúrgico se concluye en base a la obliteración de la malformación y el resultado y complicaciones clínicas derivadas del tratamiento. Se definen 6 categorías:

- 1) Excelente: Engloba aquellos en los que se consigue la obliteración de la malformación sin déficits neurológicos añadidos secundarios al tratamiento.
- 2) Bueno: Se confirma la obliteración de la malformación pero el paciente presenta un déficit neurológico menor, que no modifica el estado funcional del paciente, como consecuencia del tratamiento radioquirúrgico.
- 3) Regular: Se consigue la obliteración de la malformación pero el paciente presenta un déficit neurológico mayor como efecto secundario a la radiocirugía.
- 4) Sin cambios: Se incluye aquellos casos en los que se evidencia la persistencia de la malformación sin cambios clínicos en el paciente.
- 5) Malo: Cuando persiste la malformación y el paciente desarrolla nuevos déficits neurológicos como resultado del tratamiento con radiocirugía.
- 6) Exitus.

CAPITULO IV:Resultados

En nuestra serie se consigue un resultado excelente en 114 pacientes (58.7%), bueno en 3 pacientes (1.5%), regular en 1 paciente (0.5%), sin cambios en 69 pacientes (35.5%), malo en 4 pacientes (2.1%) y tres pacientes fueron exitus como consecuencia del resangrado de la malformación. Como ya se comentó anteriormente, no hubo ningún exitus como consecuencia del tratamiento con radiocirugía.



En el análisis univariante se definen dos categorías:

1. Resultado excelente, cuando se alcanza la obliteración de la malformación sin déficit neurológico o con un déficit neurológico menor que no modifica la funcionalidad del paciente.

2. Resultado no excelente, cuando no se alcanza la obliteración de la malformación o bien se consigue con un déficit neurológico mayor.

Se estudian las variables anteriormente expuestas tanto sociodemográficas como angioestructurales y dosimétricas (tabla 17), alcanzando la significación estadística en aquellas malformaciones que habían debutado con un episodio hemorrágico ($p=0.006$), las no que se asocian angiogénesis ($p=0.003$) y que, por sus características de patrón venoso, no presentan ectasia ($p<0.001$) o tienen una única vena de drenaje ($p=0.026$). Así

CAPITULO IV:Resultados

mismo, en las malformaciones de tamaño menor a 4 cc y que no habían sido sometidas a embolización prerradioquirúrgica, se alcanza la significación estadísticas con $p < 0.001$ para ambas variables. El volumen medio para los casos con resultado excelente es de 3.87 cm^3 frente a 8.27 cm^3 para un resultado no excelente. Las malformaciones tratadas alcanzando un resultado excelente tienen una media de 1.92 feeders arteriales frente a aquellas con resultado no excelente con una media de 2.44 ($p=0.005$).

VARIABLE	SE	EXCELENTE (%)	NO EXCELENTE(%)
SINTOMATOLOGÍA DEBUT			
Hemorragia	p=0.006	65(71.4%)	26(28.6%)
No hemorragia		51 (51%)	49 (49%)
ECTASIA VENOSA			
No	P<0.001	91 (72.8%)	34 (27.2%)
Sí		26 (38.2%)	42 (61.8%)
NÚMERO VENAS DRENAJE			
Único	P=0.026	69 (66.3%)	35 (33.7%)
Múltiples		30 (47.6%)	33 (52.4%)
ANGIOGÉNESIS			
No	p=0.003	102 (66.2%)	52 (33.8%)
Sí		15 (38.5%)	24 (24%)
VOLUMEN			
<4 cm ³	P<0.001	111(61.3%)	70 (38.7%)
4-10 cm ³		15 (60%)	10 (40%)
>10 cm ³		99 (59.6%)	67 (40.4%)
TRATAMIENTO PREVIO			
Embolización	P<0.001	13 (32.5%)	27 (67.5%)
No embolización		103 (67.8%)	49 (32.2%)

Tabla 17. Variables asociadas al resultado.

CAPITULO IV:Resultados

Se completa el análisis de las distintas variables asociadas a la obliteración de la malformación mediante el test de regresión multivariante para identificar la naturaleza y la fuerza de la asociación de las variables que han alcanzado la significación estadística en el análisis univariable. Se calcula la probabilidad de obtener un resultado excelente.

Variables en la ecuación

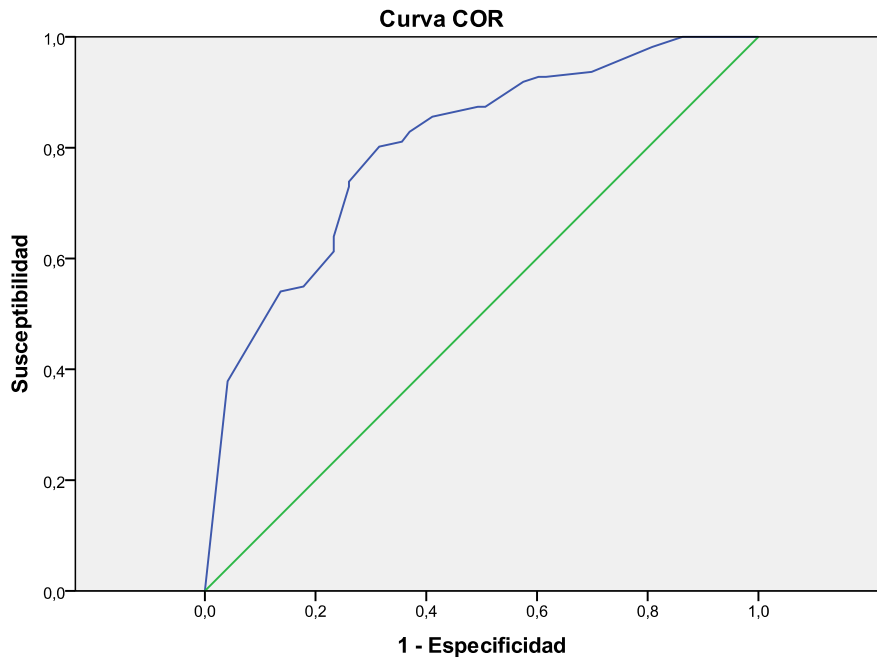
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95% para OR	
							Inferior	Superior
Ectasia_venosa	-1,322	,382	11,966	1	,001	,267	,126	,564
Dosis Cobertura	,821	,370	4,919	1	,027	2,273	1,100	4,695
Tratamiento previo (no)	1,022	,444	5,306	1	,021	2,778	1,165	6,627
Volumen (< 4cc)			7,415	2	,025			
Volumen (4-10 cc)	-1,039	,416	6,226	1	,013	,354	,157	,800
Volumen (>10 cc)	-1,105	,529	4,358	1	,037	,331	,117	,935
Constante	,285	,533	,286	1	,593	1,330		

Según este modelo, podemos interpretar que los pacientes que han sido tratados con dosis de cobertura ≥ 1800 cGy tienen 2.27 veces más probabilidad de conseguir un resultado excelente, IC [1.1-4.695], que aquellos que fueron tratados con dosis menor a 1800 cGy. Así mismo, los pacientes que no han sido sometido a embolización previa tienen 2.78 veces más probabilidad de concluir con un resultado excelente, IC [1.165-6.627], que los que no fueron tratados mediante embolización previa a la radiocirugía. Las MAVs que presentan ectasia venosa tienen 3.74 veces menos probabilidad de alcanzar el resultado excelente que aquellas que no la presentaban. Las malformaciones de mayor volumen tienen una menor probabilidad de conseguir el resultado excelente. Aquellas que tienen un volumen entre 4 y 10 cm³. presentan 2.82 veces menos probabilidad que aquellas con un volumen menor a 4 cm³ y para las de volumen mayor a 10 cm³ esta probabilidad es 3.02 veces menor.

Nuestro modelo predictivo para el resultado excelente, se ajusta a la siguiente fórmula:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0.285 - 1.322 * \text{ectasia_venosa} + 0.821 * \text{dosis_cobertura} + 1.022 * \text{tratamiento_previo} - 1.039 * \text{Volumen}\{4-10\} - 1.105 * \text{Volumen}\{>10\})}}$$

La capacidad predictiva de este modelo es de 0.802 (Área bajo la curva ROC)



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Partiendo del modelo predictivo anterior se crea un sistema de puntuación que nos facilite el cálculo de la probabilidad de obtener un resultado excelente. De esta forma, el punto de corte que proporciona mayores valores de sensibilidad y especificidad sería el 0.5.

	Puntuación
Ectasia venosa	-4
Dosis ≥ 1800	2
No embolización previa.	3
Volumen 4-10	-2
Volumen >10	-3

Tabla 18. Sistema de puntuación de probabilidad de obtener un resultado excelente

Es decir, puntuar por encima de 0.5 sería indicativo de que el paciente obtendría un resultado excelente, con una sensibilidad del 78.4% y una especificidad del 69.9%.

4.2.5 VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE LAS MAVS RADIOQUIRÚRGICAS.

Analizamos los resultados de nuestra serie para validar el sistema de clasificación de las malformaciones sometidas a tratamiento radioquirúrgico. Este sistema se basa en asignación de una puntuación para las variables, edad, localización y volumen y predice la probabilidad de obtener un resultado excelente.

Puntuación: $0.1 * \text{Vol (cm}^3\text{)} + 0.02 * \text{edad (años)} + 0.5$ (localización, hemisférica/cuerpo calloso/cerebelar=0 y ganglios basales/tálamo/tronco=1)

Los pacientes se dividen en 4 grupos:

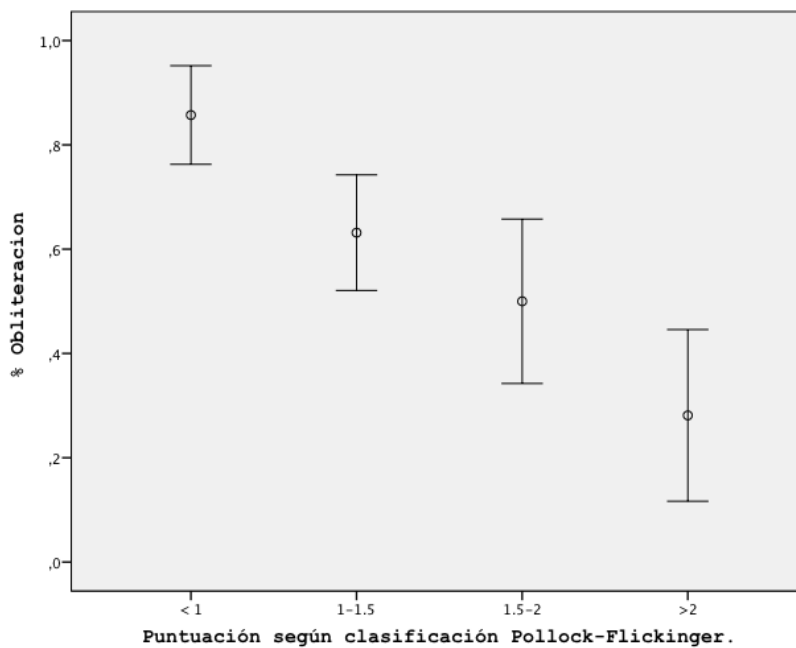
1. Grupo I: Puntuación <1
2. Grupo 2: Puntuación 1 -1.5
3. Grupo 3: Puntuación 1.51-2
4. Grupo 4: Puntuación >2

CAPITULO IV:Resultados

En aquellos que se ha obtenido una puntuación por debajo de 1, el porcentaje de resultados excelentes es del 87.7%, si la puntuación obtenida varía de 1 a 1.5 este porcentaje es del 61.9%, en el grupo con puntuación entre 1.51 y 2 el resultado excelente se obtiene en el 47.6% y desciende al 25.8% si la puntuación es superior a 2. Estas diferencias alcanzan una significación estadística ($p < 0.001$).

PUNTUACIÓN	RESULTADO EXCELENTE (%)	RESULTADO NO EXCELENTE (%)
<1	50 (87.7%)	7 (12.3%)
1-1.5	39 (61.9%)	24 (38.1%)
1.51-2	20 (47.6%)	22 (52.4%)
>2	8 (25.8%)	23 (74.2%)

Tabla 19. Resultados según la clasificación pronóstica de Pollock.



Graf. 14. Representación del porcentaje de obliteración sin nuevos déficits en función de la puntuación de la clasificación de Pollock-Flickinger.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.



CAPITULO V: DISCUSIÓN.

5.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

La radiocirugía es una modalidad de tratamiento incruento de las MAVs cuyo objetivo es la obliteración del nido sin causar un daño secundario traducido en el empeoramiento de los síntomas ya existente o la aparición de nuevos. (6, 13, 125). Tal como se ha venido comentando anteriormente, la decisión de tratamiento de una malformación no es fácil y requiere de un equipo multidisciplinar con amplia experiencia en el manejo de esta patología.

La adecuada selección del paciente es fundamental para conseguir el éxito de la terapia, se deben valorar diferentes aspectos clínicos como la edad, estado general del paciente, modo de presentación o si ha recibido algún tipo de tratamiento previo al radioquirúrgico, así como radiológicos, tamaño del nido, características angioestructurales, localización y su relación con estructuras nerviosas adyacentes. Una vez tomada la decisión de que una malformación debe ser tratada con radiocirugía, para poder afirmar que es un tratamiento eficaz debemos demostrar que modifica la propia historia natural de la enfermedad. Debe conseguir el cierre del nido haciendo desaparecer el riesgo de sangrado y mejorar los síntomas del paciente, todo ello con una morbilidad menor a la de la propia enfermedad y una mortalidad cero.

La decisión de tratamiento debe ser individualizada y se deben tener en cuenta múltiples factores a la hora de indicar la radiocirugía.

Así por ejemplo, pacientes portadores de una MAV intracraneal con historia de un sangrado reciente y accesible quirúrgicamente, deben ser tratados mediante intervención. Sin embargo, en pacientes portadores de una MAV con sangrado reciente pero no accesible quirúrgicamente, la radiocirugía se convierte en una buena opción de tratamiento (71, 77, 125, 139, 196).

CAPITULO V: Discusión

La radiocirugía se considera un tratamiento óptimo para malformaciones pequeñas con nido menor de 3 cms, compacto y consideradas como de alto riesgo quirúrgico, por ejemplo malformaciones localizadas en áreas elocuentes, o en las que el paciente rechace la intervención quirúrgica o asocie una comorbilidad que contraindique la cirugía (127, 129).

La evolución de la técnica ha permitido también no limitar las indicaciones de la radiocirugía, convirtiéndola hoy día en un tratamiento factible aun cuando otras modalidades terapéuticas no pueden ser aplicadas. Hace posible el tratamiento de malformaciones de gran volumen, por encima de 12 cm³, mediante el fraccionamiento de volumen o el hipofraccionamiento de dosis (86, 90, 112, 186).

5.2 OBLITERACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO RADIOQUIRÚRGICO. FACTORES RELACIONADOS CON LA TASA DE OBLITERACIÓN.

El objetivo principal de la radiocirugía es conseguir el cierre de la malformación para eliminar el riesgo de sangrado intracraneal. La tasa de obliteración varía del 65% al 90% [6, 8, 12, 55, 187, 197].

En la actualidad, no existe consenso acerca de la dosis óptima de tratamiento para las MAVs. En la revisión de la literatura, vemos que no existe homogeneidad en la recogida de datos lo que hace difícil su análisis. Muchas de las series no explican el tipo de técnica de colimación, el número de isocentros, isodosis, número de arcos, los índices de conformidad o de homogeneidad. Así mismo, debemos tener en cuenta que las series publicadas con Gamma-Knife utilizan dosis máximas prescritas de tratamiento mayores que aquellas relacionadas con LINAC ya que generalmente utilizan isodosis del 50% y varios isocentros, frente a éste que suele utilizar la isodosis del 80-99% y un único isocentro.

En lo que sí existe unanimidad es en la importancia de una buena cobertura del nido para asegurar el resultado del tratamiento y la relación directa entre la dosis y la probabilidad de cierre de la MAV. Se aconseja no incluir las arterias de aporte ni las venas de drenaje en el volumen diana ya que su inclusión no aportaría mejores tasas de obliteración y sí supondría un aumento del volumen total de tratamiento con la consecuente reducción de dosis para garantizar la mínima toxicidad.

5.2.1. RELACIÓN DOSIS-VOLUMEN.

A principio de la década de los 70, Steiner et al. publicaron los primeros resultados del tratamiento con radiocirugía en las MAVs. Hasta esa fecha, la práctica habitual era el tratamiento mediante radioterapia convencional con fraccionamiento de dosis. Sin embargo, a partir de ahí se publicaron los primeros resultados de estudios que

CAPITULO V: Discusión

demostraban como la radiocirugía en dosis única suponía un tratamiento efectivo para las malformaciones, consiguiendo su obliteración con una dosis marginal de 25 Gy.

Muchos autores han realizado diferentes modelos de predicción de obliteración de la MAV tras el tratamiento con radiocirugía.

Karlsson *et al* en 1997 publicaron un trabajo en el que estudiaron en un total de 945 MAV los distintos parámetros que podrían predecir el cierre de una malformación. Hallaron una relación logarítmica entre la dosis mínima y la tasa de obliteración. Esta correlación de la tasa de obliteración con el producto de la dosis mínima por el (volumen)^{1/3} fue definida como el índice K. La tasa de obliteración aumentaba de manera lineal hasta valores del índice K de 27, a partir del cual adquiría un valor constante de aproximadamente un 80% [93].

En este mismo sentido Schwartz *et al* describieron el índice OPI (Obliteration Prediction Index). Analizaron un total de 426 pacientes tratados con radiocirugía y definieron este índice como la relación Dosis (Gy)/diámetro de la lesión (cm). La tasa de obliteración mantenía una relación directa con los valores de este índice [176].

Ambos son modelos matemáticos que no tienen en cuenta las características clínicas ni angioestructurales de la MAV a la hora predecir el resultado del tratamiento ni el riesgo de complicaciones asociado al aumento de la dosis, lo que hace que no sean muy utilizados en la práctica habitual.

Pollock *et al* publicaron en uno de sus trabajos que la dosis de cobertura es el factor predictor de éxito más importante del tratamiento con radiocirugía, con una relación directa y estrecha con la tasa y velocidad de cierre de la malformación. Asumiendo que la cobertura es óptima, estos autores calculan una probabilidad de obliteración del 70%, 80% y 90% para 16 Gy, 18 Gy y 20 Gy respectivamente [49].

En nuestra serie se refleja esta relación directa de la dosis con la tasa de obliteración. Para dosis menores de 15 Gy el índice de cierre es del 48,4 % frente al 73,3% si la dosis es mayor de 17 Gy y se alcanza la obliteración en el 78.9% de los pacientes tratados con dosis mayores a 18 Gy. En el análisis univariante y multivariante,

CAPITULO V: Discusión

la dosis se demuestra como un factor independiente positivo para conseguir la obliteración del nido.

Según nuestro modelo predictivo la probabilidad de obliteración de una malformación es 3.6 veces mayor cuando se asegura una dosis de cobertura de 18 Gy.

Hoy en día no se suelen utilizar dosis menores a 15 Gy por la baja tasa de obliteración que se obtiene, cosa que también ha sido aplicada en nuestra Unidad. En los primeros años de tratamiento de las malformaciones la dosis de cobertura considerada como óptima era los 14 Gy. En años sucesivos, a la luz de los resultados de las series publicadas, se comenzaron a utilizar dosis de cobertura mayores consiguiendo mejores índices de cierre con escasas complicaciones. Esto explicaría la menor tasa de obliteración global de nuestra serie, 54.4%, frente al 78.9% para el grupo de malformaciones que fueron tratadas con dosis óptima marginal de 18 Gy y que se ajusta a lo publicado en la literatura.

Es importante, por tanto, una planificación de tratamiento minuciosa e individualizada. Aunque la relación directa entre la dosis y el índice de obliteración es bien conocida, debemos buscar la ventana terapéutica para cada malformación, teniendo en cuenta parámetros como el volumen y la localización para minimizar la toxicidad asociada al tratamiento.

Una vez definido el volumen de tratamiento se ha de elegir la dosis óptima de prescripción. Así como en la radioterapia convencional las variaciones de volumen tienen poca influencia en la selección de la dosis, en la radiocirugía en dosis única esta relación dosis-volumen cobra una vital importancia. Leksell acuñó el término de la radiocirugía al definir el concepto de altas dosis de radiación para pequeños volúmenes.

En radiocirugía se puede tratar un volumen de 1 cm³ o menos con dosis de 25 Gy, mientras que si se aplicara esta misma dosis para los volúmenes habituales de la radioterapia convencional tendría consecuencias letales.

CAPITULO V: Discusión

Los primeros trabajos publicados, como resultados de la investigación experimental en animales y de la experiencia clínica en humanos tanto en fotones como protones, que estudiaron la relación entre el efecto de la dosis y el volumen de tratamiento en la patología tumoral, fueron de Kelljber et al.. Definieron la línea isoefectiva de dosis-volumen del 1% al 99% para la necrosis cerebral, estimando el riesgo de desarrollar necrosis del 1 al 99% en función de esta relación dosis-volumen. Estos autores, tomaron la línea del 1% como referencia para la elección de la dosis de tratamiento en sus futuros trabajos (104).

Años más tarde, el grupo de la universidad de Pittsburgh desarrolló un modelo matemático mediante una fórmula de integración logística para predecir el riesgo de necrosis cerebral en base a los histogramas dosis-volumen (50). Los resultados de estas publicaciones eran muy similares a los obtenidos de los trabajos de Kjellberg. (tabla).

En ambos el riesgo calculado era para exclusivamente para el desarrollo de la necrosis cerebral y no para el desarrollo de neuropatías.

DIÁMETRO (mm)	VOLUMEN, cm ³	1% ISOEFECTIVA.	3% LOGÍSTICA	INT.
12.5	1.02	27.5 Gy	34 Gy	
15	1.77	25 Gy	29 Gy	
17.5	2.81	22.5 Gy	23 Gy	
20	4.19	20 Gy	18 Gy	
22.5	5.96	18.7 Gy	16.5 Gy	
25	8.18	17.5 Gy	14.5 Gy	
27.5	10.9	16.5 Gy	13.5 Gy	
30	14.1	15 Gy	13 Gy	
32.5	18	14 Gy	12.5 Gy	

Tabla 20. Comparación de las guías de prescripción dosis-volumen para 1% de riesgo de radionecrosis según la línea isoefectiva de Kelljber y para el 3% según la fórmula de integración logística.

El grupo de Oncología Radioterápica, realizó un ensayo fase I, ROTG 90-05, en el que incluyeron un total de 156 pacientes con tumores cerebrales divididos en tres grupos según el diámetro de la lesión, <20 mm, 21-30 mm y 31-40mm. A cada grupo se le asignó una dosis inicial de 18 Gy, 15 Gy y 12 Gy respectivamente, que de manera progresiva fueron aumentando hasta alcanzar el límite del 20% de complicaciones agudas en los primeros tres meses tras el tratamiento. Así concluyeron que para lesiones de un diámetro menor a 20 mm, la dosis máxima tolerable era de 24 Gy, con un diámetro de 21 a 30 mm la dosis máxima era de 18 Gy y para lesiones de más de 30 mm de diámetro la dosis máxima no debía superar los 15 Gy. [180]

Aceptada esta relación entre la dosis y el volumen como determinante del éxito y toxicidad del tratamiento, se realizaron también los correspondientes estudios en las MAVs. La mayoría de los autores han corroborado que la tasa de obliteración sigue una correlación inversa al volumen o el diámetro máximo del nido malformativo.

En esta línea, Lundsford et al, publicaron una muy estrecha relación entre el volumen y la probabilidad de cierre. Evidenciaron que para volúmenes menores de 1 cm³, la tasa de cierre era del 100%, entre 1 y 4 cm³ del 85% y de 4 a 10 cm³ del 58% [120].

Ellis et al, un volumen menor a 10 cm³ era un factor predictivo positivo estadísticamente significativo para el éxito del tratamiento. [41]

Así mismo en los trabajos de Colombo, el diámetro máximo del nido condicionaba el cierre de la malformación. Si el diámetro era menor a 15 mm la tasa de oclusión era del 95%, si su tamaño estaba entre 12-25 mm esta tasa era del 73.9% y si el diámetro superaba los 25 mm la probabilidad de obliteración era del 33.% [30]

Los datos de nuestra serie están en concordancia con lo publicado en la literatura. Si se analiza la tasa de obliteración según el diámetro de la lesión, se alcanzan diferencias con una significación estadística.

Para malformaciones de diámetro mayor a 30mm, la tasa de cierre es del 33,3% frente al 71,9% en caso de diámetro menor a 30mm ($p < 0,001$). Así mismo, el volumen se presenta como un factor con relación negativa de manera estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Si el volumen del nido es menor a 4 cc, se alcanza la obliteración en el 78,8% y si el volumen es mayor a 4 cc esta tasa es del 48.8%.

La elección de la dosis, se hace en base al volumen, la localización de la malformación, tratamiento previo con radiocirugía y el número de isocentros. Teniendo en cuenta esta relación dosis-volumen, se adecua la dosis máxima prescrita y marginal al volumen de tratamiento para garantizar el cierre del nido minimizando la toxicidad del mismo.

La dosis media de cobertura del total de la serie es de 1631 Gy (1300-2000 Gy). En MAVs con un volumen menor a 4 cm³ la dosis de cobertura es mayor, con una media de 1637 Gy (1400 Gy-2000 Gy), para volúmenes de 4 a 10 cm³ la dosis media marginal es de 1504 Gy (1300-1800 Gy) y , para dianas de más de 10 cm³ , la dosis media de cobertura es de 1510 Gy (1300-1800 Gy). Tal como se comentó anteriormente, la tasa de cierre para las malformaciones más voluminosas es significativamente menor que para malformaciones de menor tamaño, se alcanza el 32,4% en volúmenes mayores a 10 cc frente al 78,8 % para malformaciones de un tamaño menor a 4cc. Esta menor tasa de obliteración es el reflejo de la menor dosis de cobertura que se emplea para evitar la toxicidad secundaria al tratamiento.

5.2.2. TASA DE OBLITERACIÓN EN MALFORMACIONES DE LOCALIZACIÓN PROFUNDA: GANGLIOS BASALES, TÁLAMO Y TRONCO.

Existe una cierta controversia acerca de los resultados de la radiocirugía en relación a la localización del nido. Meder et al, sugirieron que no existía una relación directa entre la localización lobar de la malformación y sí enfatizaban en la importancia de la localización anatómica sectorial de la misma. Encontraron una relación positiva con

la obliteración en aquellas malformaciones rodeadas por tejido cerebral, frente a aquellas que tenían una localización periventricular y postulaban acerca de la posible mayor radiosensibilidad de las primeras al estar rodeadas de manera completa por parénquima cerebral [130].

Aunque la localización como tal no se considera un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones secundarias a la radiación, sí parece que las malformaciones localizadas próximas a áreas elocuentes o en zonas profundas son más susceptibles a la hora de desarrollar complicaciones clínicas derivadas del tratamiento [143, 179] .

Un grupo de especial interés lo forman las malformaciones de localización profunda, entendida como tal las de ganglios basales, tálamo o tronco del encéfalo. Por sus características angioestructurales, estas malformaciones presentan una historia natural más agresiva con un riesgo de sangrado anual estimado entorno al 10-15% [11, 15, 33, 46, 78, 193]. En el trabajo de Sasaki *et al* en 1998, se analiza el manejo de 101 pacientes con malformaciones en tálamo y ganglios basales, decidiéndose un tratamiento conservador en 15 de ellos. Durante el periodo de seguimiento de 24 años se estimó un riesgo de sangrado anual de 11,4% [172].

Este dato está en consonancia con lo publicado años más tarde por Fleetwood *et al*. En su serie de 96 pacientes portadores de MAVs en ganglios basales y tálamo, en un periodo de seguimiento de 15 años, estiman un riesgo de sangrado anual del 9,8% [46]

Así mismo de manera comparativa a las malformaciones corticales de localización supratentorial muestran una mayor incidencia de sangrado, 91% vs 51% y 81% vs 63% respectivamente según los trabajos de Kiran *et al* y Nicolato *et al*. Aunque los factores determinantes de este mayor riesgo hemorrágico son desconocidos, parece que estas malformaciones suelen presentar un drenaje venoso exclusivamente profundo y tienden a desarrollar una mayor hipertensión venosa, factores que están en clara relación con el sangrado [200]

CAPITULO V: Discusión

Otros factores considerados como potenciales para el sangrado serían los hemodinámicos. La suplencia a través de arterias perforantes implicaría un mayor riesgo hemorrágico ya que se suponen menos resistentes al alto flujo (78). Staff *et al* afirman que en aquellas malformaciones de localización profunda, exclusivamente con drenaje venoso profundo e historia previa de hemorragia, el riesgo de sangrado anual puede llegar al 34% (193).

Por su propia localización en áreas elocuentes, la morbilidad y mortalidad asociada a cada episodio hemorrágico es mayor que el de MAVs corticales, alcanzando una mortalidad de hasta el 50% (78, 92). Esta morbi-mortalidad asociada a su demostrada mayor tendencia al sangrado, nos hace ser más enérgicos en su tratamiento pero no existe en la actualidad un consenso terapéutico.

En línea general no son consideradas buenas candidatas al tratamiento quirúrgico y para muchos autores, la radiocirugía es considerada como el tratamiento de elección en estas MAVs (107)(8, 103, 107, 117). El tratamiento quirúrgico es muy limitado debido a su localización en áreas elocuentes y su vascularización a través de arterias perforantes que aumenta el riesgo de hemorragia intraoperatoria.

Ha sido publicado un metaanálisis de la literatura referente al tratamiento de las malformaciones talámicas y de ganglios basales con especial atención al tratamiento quirúrgico (66). En manos de expertos neurocirujanos, la cirugía se considera de elección en casos muy seleccionados, generalmente en pacientes jóvenes, con malformaciones de pequeño tamaño, episodio hemorrágico previo y con déficit neurológico establecido, llegando a conseguir la resección completa del nido malformativo hasta en el 91% de los casos seleccionados, con una mortalidad del 2,4%. La gran mayoría de autores no se plantean la resección quirúrgica en pacientes asintomáticos incluso habiendo presentado un episodio hemorrágico previo.

CAPITULO V: Discusión

La radiocirugía se ha consolidado por tanto, como el tratamiento de elección para la mayoría de los autores alcanzando tasas de obliteración que varían del 40% al 85% [6, 8, 32, 103, 107, 141, 158, 172].

Nicolato *et al* alcanzan una obliteración del 81% con una morbilidad del 8%. En esta serie sólo se incluyen MAVs de pequeño volumen (<10 cm³), por lo que garantizan dosis de cobertura óptima superiores a 18 Gy (dosis marginal media de 21,6 Gy) [141]. Pollock *et al* obtienen una tasa de obliteración del 40% incluyendo aquellos confirmados con arteriografía y los demostrado mediante RM craneal [158].

En la planificación del tratamiento de estas malformaciones se debe adecuar la dosis en relación a las estructuras anatómicas adyacentes que habitualmente requieren menores dosis para minimizar la toxicidad derivada de la radiación [89].

Tabla 21. Resultados de las series publicadas de tratamiento con RC en MAV de localización profunda.

	Localización	Nº Pac.	Modalidad	Dc (Gy)	Obliteración (%)	Volumen (cc)	Complicación (%)
Andrade Souza [8]	GGBB/talamo	42	LINAC	16	62		19%
Kurita [107]	Tronco	30	GK	18	44	1	7%
Kiran [103]	GGBB/tálamo	55	GK	23	74	4	15%
Nicolatto [142]	GGBB	33	GK	22	81	3	8%
Pollock [158]	GGBB/tálamo / tronco	56	GK	18	47	4	12%
Sasaki [172]	GGBB/tálamo	66	GK	-	86	-	13%
Kano [89]	GGBB/ tálamo	133	GK	20	57	2.7	5.2%
H.U.V.Nieves	ggbb/tálamo/ tronco/GGBB	26	LINAC	16	60	4.15	4%

Kiran et al realizan un estudio comparativo del resultado del tratamiento de las MAVs de ganglios basales, tálamo y tronco (53 pacientes) frente al obtenido en MAVs de otras localizaciones (255 pacientes) durante un periodo de seguimiento de 4 años, encontrando una diferencia clara en cuanto a su obliteración demostrada angiográficamente, 74% vs 93%, y número de complicaciones, 15% vs 5%. En el análisis multivariante realizado, la localización en áreas profundas se demostró como factor de riesgo independiente para menor obliteración y mayor número de complicaciones derivadas del tratamiento (103). En las distintas series publicadas existe una amplia variabilidad del volumen de la lesión y dosis marginal administrada, dos de los factores que condicionan principalmente el éxito del tratamiento.

En nuestra serie, se incluyen 26 malformaciones localizadas en ganglios basales, tálamo o tronco, alcanzando la obliteración en el 57.7%% de los casos (n=15), con una dosis de cobertura media de 1541 cGy (1400-2000 cGy) y una media de dosis prescrita de 1693 cGy (1500 cGy-2200 cGy) para un volumen medio de tratamiento de 4.15 cc (0.4-17cc). La tasa de complicaciones radiológicas y clínicas es del 4%. Esta baja tasa de complicaciones responde a la disminución en la dosis de cobertura adecuándola al volumen y la relación del nido de la malformación con las estructuras críticas adyacentes, con lo que se pretende conseguir el cierre de la MAV minimizando la toxicidad del tratamiento.

Una de las principales limitaciones de nuestro trabajo es que el grupo de malformaciones de localización profunda cuenta con un número reducido de casos.

5.2.3 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS ANGIOESTRUCTURALES EN LA OBLITERACIÓN DE MAVS.

La angiografía hoy día es la prueba de elección para concluir el resultado del tratamiento radioquirúrgico ya que nos permite determinar el estado de permeabilidad de una malformación. La RM y angioRM habitualmente se emplean en el seguimiento de la evolución radiológica tras el tratamiento.

Según los trabajo de Oppeheim *et al*, la evolución radiológica en el primer año permitiría predecir el éxito de la radiocirugía. En caso de objetivarse una reducción menor al 50%, el porcentaje de obliteración a los dos años demostrado por angiografía sería del 38%, mientras que si esta reducción es del 75%, la tasa de éxito se estimaba en el 84% (149).

Aunque usadas por muchos autores como pruebas concluyentes, la RM parece ser una modalidad razonable pero imperfecta para garantizar la oclusión de la malformación. Su valor predictivo negativo para definir la permeabilidad de la malformación a los tres años desde el tratamiento, se estima en torno al 90% y su sensibilidad y especificidad del 80 y 90% respectivamente (111).

En este sentido, Mukherji *et al*, estimaron que el tamaño del nido menor a 1 cm es un factor determinante para los errores de interpretación en la obliteración vía RM (137). Shin *et al*, sin embargo concluyen que la angioRM o la angioTC tienen una especificidad similar a la de la arteriografía, pero se precisan de estudios que confirmen esta aseveración, ya que un falso positivo en la obliteración conlleva importantes implicaciones (185).

CAPITULO V: Discusión

En nuestra práctica habitual se considera indicada la realización de la arteriografía cuando, finalizado el periodo de latencia establecido de unos tres años y en la RM no se evidencia resto de malformación, se pretenda confirmar la curación de la enfermedad. En caso de visualizarse la reducción del nido malformativo en la RM, se plantea la posibilidad de un seguimiento mayor, hasta 4 años, para demorar la realización de esta prueba invasiva. Si por el contrario, el nido permeable no muestra grandes variaciones respecto a la RM previa al tratamiento, se plantea el estudio angiográfico que nos confirme la permeabilidad de la malformación con el fin de planificar un posible segundo tratamiento.

No siempre es fácil obtener la angiografía. En nuestra serie se concluyen los resultados con arteriografía en el 71,4 % de los pacientes y en el 78,6% de los que se demuestra la obliteración de la malformación se hace por angiografía. Esto nos puede llevar a sobreestimar el porcentaje de obliteración, sin embargo el largo periodo de seguimiento, donde no se producen nuevo sangrados en las MAVs obliteradas, tanto por RM como por arteriografía, podría apoyar el resultado obtenido en la RM.

Son varias las razones por las que no se obtiene la arteriografía de confirmación. La principal es la negativa del propio paciente a someterse a una nueva prueba invasiva y la segunda es la imposibilidad de desplazamiento a nuestro centro para la realización de la misma. En nuestra unidad se reciben pacientes derivados desde todas las unidades de Neurología y Neurocirugía de los distintos centros hospitalarios de la Comunidad Andaluza lo que, en ocasiones, supone un impedimento para la realización de la arteriografía de confirmación.

Las características angiográficas y el estado hemodinámico de una malformación son factores con una importante influencia en la historia natural y la selección apropiada de las distintas modalidades de tratamiento.

Son pocos los estudios publicados donde se analiza la relación de la angioarquitectura de la malformación con el resultado de la radiocirugía. Queda claro y explicado en apartados anteriores, la estrecha relación volumen/dosis con el éxito de la

radiocirugía, sin embargo el hecho de que malformaciones de pequeño tamaño no sean respondedoras al tratamiento o que malformaciones de gran volumen hayan respondido a la radiocirugía, hace pensar que no solamente estos factores influyen en el cierre de una MAV. Pollock define un estado de radiorresistencia cuando, a pesar de haber garantizado una dosis óptima de cobertura y una adecuada planificación, no se consigue el cierre de la MAV. Quizás, detrás de este teórico estado existen características propias de la malformación que la hacen menos respondedoras a la radiocirugía.

Se considera que el flujo intralesional es uno de los principales factores angiográficos determinantes de la obliteración de la MAV, manteniendo una relación negativa con la tasa de cierre [22, 57, 208]. No es inusual ver la persistencia de las conexiones arteriovenosas de alto flujo cuando el nido ha tenido una buena respuesta a la radiocirugía.

El concepto del tiempo de tránsito o la velocidad de flujo, pretenden definir de la manera más objetiva posible esta condición hemodinámica. Al analizar las distintas publicaciones sin embargo, vemos que no existe unanimidad en su definición, quizás debido a la dificultad técnica o a la falta de protocolo a la hora de realizar la arteriografía.

Algunos autores la definen como el tiempo en segundos desde la aparición del nido hasta la evidencia de la vena de drenaje [152], otros dicotomizan las MAVs en alto y bajo flujo en función de si la vena de drenaje y el nido aparecen en la misma fase de la arteriografía o no [57], pero a pesar de esta variabilidad, para la mayoría de los autores, la presencia de un componente de alto flujo compromete la obliteración del nido.

La medición de este tiempo de tránsito es un signo directo de la velocidad de flujo a través de la MAV, pero existen otras características angioestructurales consideradas como signos indirectos de un alto flujo intranidal. La angiogénesis, la presencia de una fístula directa arteriovenosa, el aumento en el tamaño y el mayor número de arterias de aporte o la presencia de aneurismas intranidales o en estas arterias de aporte, así como la ectasia y las dilataciones venosas son estos signos indirectos asociados a MAV de alto flujo [138, 170, 199].

CAPITULO V: Discusión

La angiogénesis se define como una neoformación arteriolo-capilar en la sustancia blanca perinidal, consecuencia de un reclutamiento leptomenigeo en respuesta a los fenómenos de robo en las MAVs de alto flujo (210) . En estas malformaciones se ha demostrado una condición de hipoxia en el tejido perinidal, lo que lleva a un aumento en la expresión de los factores de transcripción que conducen a un aumento en la producción de los factores de crecimiento endotelial (133) y en consecuencia, asociada a otros complejos factores moleculares explicados anteriores, a la angiogénesis.

En nuestro estudio, en concordancia con los resultados de otras publicaciones (227), la angiogénesis en el análisis univariante, se demuestra como un factor con influencia negativa estadísticamente significativa en el cierre de la malformación ($p=0,007$). Se confirma la persistencia del nido en el 58.8% de los casos en los que se evidencia la angiogénesis. Aunque la presencia de esta red arteriolocapilar puede condicionar un fallo en el cierre de la MAV también por la dificultad en la definición del nido y por tanto por errores en la planificación, tal como postulan algunos autores (138), en nuestra serie esta asociación no parece tan clara ya que no se obtienen diferencias con significación estadística en el cierre en malformaciones de nido compacto frente a aquellas con nido más disperso, por lo que podríamos considerar a la angiogénesis como un verdadero factor condicionante de una menor tasa de obliteración reflejo del estado hemodinámico de alto flujo de la malformación.

El mayor número de arterias y el aumento del diámetro de las arterias de aporte son factores también condicionantes de una menor tasa de obliteración (152). El efecto de la radiocirugía sobre los vasos es un efecto concéntrico, por lo que es fácil pensar que los vasos de menor tamaño son más sensibles a la radioterapia. Las arterias de diámetro mayor ($>500 \mu\text{m}$) han mostrado una mayor radiorresistencia en comparación con los capilares. Esto en parte puede ser debido también al componente muscular de la pared compuesto de células menos sensibles a la radiación (42). En nuestra serie, el número de arterias de aporte influye de manera negativa en el cierre de la malformación con una diferencia estadísticamente significativa. En aquellas en las que se demuestra la

CAPITULO V: Discusión

persistencia del nido en la angiografía de control, el número de aportes medio es de 2,48 frente a las obliteradas en las que la medias es de 1,93 ($p>0,002$). El mayor número de arterias aferentes refleja igualmente un mayor aporte arterial a la malformación.

Así mismo, reflejo de este estado hemodinámico, son los aneurismas en las arterias de aporte o intranidales, causados por el estrés en la pared arterial debido al aumento de flujo. Según nuestro análisis, la presencia de aneurismas en los feeders arteriales, influyen de una manera negativa en la tasa de cierre con una significación estadística ($p=0,008$).

El número de venas de drenaje también ha sido considerado como un factor influyente en el resultado de la radiocirugía. La presencia de un vena única de drenaje se correlaciona en nuestro estudio con la obliteración ($p=0.012$). Quizás este factor es el más difícil de explicar y, aunque coincide con los resultados de otros autores (38, 161), no existe una explicación plausible. Tal como argumenta Ding et al, la presencia de múltiples venas de drenaje, a menudo se asocia a una angioarquitectura del nido más compleja y de apariencia más difusa, lo que dificulta la adecuada planificación (38).

La ectasia venosa influye de manera negativa en la tasa de cierre y no así el tipo de drenaje venoso, superficial o profundo, que no alcanza la significación estadística. En el análisis multivariante, la presencia de la ectasia venosa se demuestra como un factor independiente, manteniendo esta relación negativa con la tasa de obliteración, con 3,8 veces menos probabilidad de cierre si se demuestra en la angiografía. Esta ectasia venosa es un reflejo, una vez más, de un mayor flujo en la MAV estando en íntima relación con un número de arterias de aporte. En las MAVs con ectasia venosa la media de arterias de aporte es de 3.46 frente a aquellas en que no presentan esta ectasia en las que la media es de 1.84, con una asociación estadísticamente significativa.

Podemos extraer de nuestro estudio la relación del estado hemodinámico de la malformación con la probabilidad de cierre. La presencia de signos indirectos de un

mayor flujo intralesional, se asocian de manera negativa con la obliteración de la malformación.

5.2.4 INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN LA OBLITERACIÓN DE MAVS.

La adecuada selección del paciente candidato a tratamiento con radiocirugía es fundamental para garantizar el éxito del tratamiento. Además de las distintas variables dosimétricas y angiográficas, expuestas en apartados anteriores, es importante tener en consideración las variables clínicas, edad, sexo, comorbilidad o la forma de presentación a la hora de optar por la radiocirugía.

Varios estudios han demostrado que la edad, el sexo y el debut hemorrágico, son las principales variables sociodemográficas relacionadas con la obliteración de la malformación. Quizás el debut clínico es la variable que cobra una mayor importancia, no solo por su posible influencia en la obliteración tras el tratamiento con radiocirugía sino también por el riesgo de sangrado que se asume durante el periodo de latencia hasta alcanzar la obliteración de la malformación.

La influencia de la hemorragia en el resultado del tratamiento radioquirúrgico no está claro. Son varios los autores que no demuestran una relación entre ambos (37, 95) y sin embargo otros, al igual que en nuestra serie, demuestran una relación positiva entre el debut hemorrágico y la obliteración tras el tratamiento (115, 184, 204).

En nuestro trabajo, la hemorragia como forma de presentación es la única variable sociodemográfica que se relaciona con el índice de cierre. En el análisis univariante alcanza la significación estadística con una $p < 0,002$. Aunque de manera comparativa las MAVs que han sangrado presentan un tamaño menor que aquellas que no lo han hecho (4,19 cm³ y 6.95 cm³ respectivamente $p < 0,001$), esta diferencia de volumen no condiciona

una menor dosis marginal, 1648 Gy vs 1615 Gy respectivamente. El debut hemorrágico se demuestra como factor independiente para la obliteración en el análisis multivariante.

Según nuestro modelo predictivo, el haber presentado una hemorragia aumenta la probabilidad de obliteración 2,3 veces frente a hecho no de haber presentado una hemorragia previa al tratamiento. Aunque el mecanismo exacto es desconocido una explicación podría ser el hecho de que la hemorragia condiciona una mayor activación de la transformación del factor β de crecimiento, lo que lleva a la transformación de los fibroblastos y la proliferación de los mioblastos. Así, la respuesta inflamatoria resultante de la hemorragia juega un papel positivo potenciando el efecto biológico de la radiación [18]:

5.3 RESULTADO CLÍNICO Y COMPLICACIONES.

Cuando analizamos las distintas publicaciones relacionadas con la evolución clínica de los pacientes tras el tratamiento, nos percatamos que son muy escasas. En general, la mayoría de las series publicadas hacen hincapié en la tasa de obliteración y las complicaciones de imagen tras el tratamiento sin considerar el resultado clínico.

Destacamos el trabajo de Pollock *et al.* en 2002, en el que definieron el resultado de la radiocirugía no solo en base a los hallazgos de imagen si no también en la respuesta clínica. Definieron este resultado final del tratamiento en 6 categorías, siendo el excelente la consecución de la obliteración de la malformación sin nueva focalidad neurológica o empeoramiento de la preexistente. Varios factores se demostraron como predictores del mismo, el pequeño diámetro o volumen ($p=0,003$), la localización en áreas no elocuentes ($p=0.002$), número bajo de venas de drenaje ($p=0.001$) y la edad joven ($p=0.0003$), y como único factor predictor negativo la presencia de angiogénesis. [160]

CAPITULO V: Discusión

En nuestro trabajo se estudia también la evolución clínica del paciente para la conclusión del resultado. Se alcanza el excelente en el 58,7%.. Al igual que en los trabajos de Pollock, el volumen menor a 4 cm³ (p<0.001) y la presencia de una vena única de drenaje (p=0.026) suponen factores con una relación positiva, y la presencia de angiogénesis un factor predictivo negativo (p<0.001). Otra variable predictora positiva en nuestra serie para el resultado excelente fue el debut en forma de sangrado (p<0,006). Como factores predictores negativos también se demuestran de una manera estadísticamente significativa la ectasia venosa (p<0.001), el tratamiento endovascular previo (p<0.001) o el mayor número de aportes arteriales (p=0.005). Como podremos comprobar la mayoría de estas variables coinciden con aquellas que influyen, de manera positiva o negativa, en la obliteración malformación.

Si tenemos en cuenta la definición de resultado excelente que, como ya se comentó anteriormente, es aquel en el que se consigue la obliteración de la malformación sin empeoramiento clínico, una explicación posible para que el debut hemorrágico sea una variable predictiva positiva es que, en nuestra serie, del total de paciente que presentan una hemorragia, el 74,1% experimenta la mejoría parcial del déficit neurológico tras la administración del tratamiento con radiocirugía. Es difícil discernir si esta mejoría está en relación al tratamiento radioquirúrgico o es reflejo de la propia historia natural de la enfermedad.

Estos datos están en concordancia con un reciente trabajo publicado en el que se analizan los factores pronóstico asociados a la evolución clínica, y en el que se evidencia una relación positiva con la hemorragia previa al tratamiento en el análisis univariable. Estos autores también alcanzan la significación estadística, en el volumen del nido, la localización cortical, la presencia de una vena única de drenaje o la embolización previa [28].

En nuestra serie en el análisis multivariante el volumen menor a 4 cm³, la dosis marginal mayor o igual a 18 Gy, la ausencia de ectasia venosa y la no embolización previa son factores independientes con influencia positiva en el resultado. Se refleja una vez

CAPITULO V: Discusión

más la estrecha relación dosis-volumen. La selección de la dosis tiene un papel principal para garantizar el resultado final del tratamiento y el volumen adquiere importancia a la hora de predecir posibles complicaciones. La curva dosis-volumen de Kelljberg del 1 % y del 3% de Flickinger para predecir el riesgo de complicaciones son guías usadas en nuestra práctica habitual.

De los resultados de nuestra serie, se crea sistema de puntuación predictiva de resultado excelente, con el fin de poder mejorar la selección de los pacientes candidatos a radiocirugía. Las variables incluidas son la ectasia, la dosis mayor a 18 Gy, el volumen mayor a 4 cc y mayor a 10 cc y la ausencia de la embolización previa al tratamiento. A cada una de estas variables se le asigna una puntuación calculada a partir del análisis estadístico anteriormente expuesto. Aquellos pacientes que obtengan una puntuación mayor a 0,5 tendrían la posibilidad de alcanzar el resultado excelente con una sensibilidad de 78,4% y una especificidad del 69,9%. Para poder validar este sistema de clasificación serían necesarios estudios prospectivos.

Para el análisis de las complicaciones y de la relación dosis-volumen en las MAVS, se desarrolló el modelo logístico del umbral de dosis-volumen. Este modelo es una función del volumen total de tejido que recibe el umbral de dosis y, comparativamente a otros parece, predecir más fehacientemente el riesgo de desarrollar complicaciones de imagen. Los estudios publicados por la Universidad de Pittsburg demostraron que el parámetro que tenía una mejor relación con el riesgo de desarrollar complicaciones de imagen, era el volumen total resultado de la suma del volumen de la MAV más el volumen cerebral que recibe una dosis mayor de 12 Gy. Comprobaron que este volumen total se correlacionaba más estrechamente con el riesgo de desarrollar complicaciones que solamente el volumen de la malformación. Definieron el concepto V12 y calcularon que el riesgo de desarrollar secuelas aumentaba un 8% por cada centímetro expuesto a 12 Gy (47).

En un estudio reciente se analizó la relación dosis volumen como determinante del desarrollo de complicaciones derivadas del tratamiento, y concluyeron que el riesgo

CAPITULO V: Discusión

de toxicidad aumentaba rápidamente si el volumen cerebral expuesta a más de 12 Gy superaba los 5-10 cm³ (110).

A la hora de intentar predecir las complicaciones de la radiación, es importante también tener en cuenta el tipo de patología que se trata. Los cambios postradiación son más frecuentes en las MAVs que en tumores, tanto benignos como malignos, del mismo volumen (31 vs 8%) (48). Esta diferencia podría estar justificada por el hecho de que en las MAVs, la diana de tratamiento está formada por dos tejidos de respuesta radiobiológica similar, es decir de vasos anómalos embebidos en un tejido cerebral normal, ambos de respuesta tardía.

Las complicaciones asociadas a la radiocirugía incluyen las crisis, cefalea, déficit neurológico o el daño cerebral inducido por la radiación, el edema, la necrosis, la formación de quistes o los tumores radioinducidos.

Las complicaciones agudas tras la radiocirugía, en las primeras 24 a 48 horas, son raras. Algunos autores han publicado casos de cefalea, náuseas, vómitos o aumento en el número de crisis en relación al tratamiento, considerándolas secundarias a edema postradioterapia (198). En general, es posible un buen control con tratamiento corticoideo, siendo partidarios algunos autores, en caso de no existir contraindicación, del inicio de tratamiento del mismo previo a la administración de la radioterapia. En nuestra serie un paciente presentó una crisis parcial motora en las primeras 24 horas del tratamiento que se controló de manera adecuada con tratamiento médico.

Las complicaciones radiológicas más frecuentes pueden darse en dos etapas, una subaguda que incluye el edema postradioterápico y la radionecrosis, que suele producirse en los primeros 24 meses desde el tratamiento, y una tardía en relación a la formación de estos quistes o tumores o radioinducidos que pueden darse hasta 20 años tras el tratamiento.

El edema postradiocirugía que se produce en los primeros 24 meses, se considera secundario al efecto tóxico de la radiación sobre la propia malformación o el tejido cerebral normal perilesional, ya que habitualmente se producen en malformaciones no obliteradas con un flujo persistente. La teoría de los que los cambios

CAPITULO V: Discusión

hemodinámicos pudieran ser responsable del mismo, en semejanza al edemas que se puede producir tras el tratamiento quirúrgico o endovascular como consecuencia de la disrupción del drenaje venoso, parece poco plausible (114). El desarrollo de las complicaciones tardías puede ocurrir tras décadas del tratamiento. En general son muy poco frecuentes, variando desde el 1,6 % al 3,4%.

Los principales factores asociados al desarrollo de las complicaciones, tal como se ha comentado en apartados anteriores, han sido la localización y el volumen de tejido que recibe una dosis mayor a 12 Gy (53) .

Yamamoto et al, sin embargo, publicaron numerosos trabajos con seguimiento a muy largo plazo en relación a la aparición de estas complicaciones tardías sin encontrar desviación a cuanto al tamaño o la dosis estándar de cobertura administrada (219-221).

Para muchos autores el principal factor asociado a la aparición de complicaciones clínicas es la localización. En general, se considera que el riesgo de desarrollarlas es mayor en malformaciones profundas. Karlsson et al. publicaron un estudio con 1128 pacientes en los que analizaron el riesgo de complicaciones. La localización central estaba asociada con una mayor tasa de complicaciones tras el tratamiento con radiocirugía (94).

Pollock *et al* obtienen un riesgo anual de complicaciones en MAVs profundas del 5, 12 y 27% a 1, 2 y 5 años respectivamente (158). Flickinger et al, analizaron también los factores relacionados con la toxicidad del tratamiento enfatizando en la importancia de la localización y la dosis como factores predictores de la misma (48).

En nuestra serie sin embargo, la tasa de complicaciones en las MAV de localización profunda es mucho menor, presentando únicamente un solo caso de radionecrosis (4,1%), con una media de seguimiento de 62 meses. Esta diferencia posiblemente sea debida a la dosis de cobertura administrada, ya que en la serie de Pollock aplican una dosis marginal media de 18 Gy frente a los 15 Gy de media administrados en nuestra serie. Se disminuye la dosis prescrita hasta unos valores

CAPITULO V: Discusión

aceptables en función de la localización y volumen de la lesión con el fin de minimizar los riesgos, complicaciones y daños derivados del tratamiento.

La tasa de complicaciones publicada en la literatura varía del 3% al 20%. (26, 28, 29, 39, 61). Esta amplia variabilidad es difícil de explicar pero puede ser debida a la falta de estandarización del concepto de toxicidad o a los periodos de seguimiento tan variables en las distintas publicaciones.

En nuestra serie la tasa global de complicaciones clínicas es del 13%, siendo de carácter leve en el 92,5% de los casos. La cefalea tras el tratamiento fue la complicación clínica más frecuente, suponiendo el 63% del total. Al analizar las distintas variables dosimétricas y socio-demográficas relacionadas con la aparición de complicaciones, no encontramos diferencias estadísticas. Una explicación a esto podría ser el bajo número de complicaciones que presentamos, lo que implicaría la necesidad una tamaño muestral mayor para obtener asociaciones estadísticamente significativas.

Así mismo una limitación de nuestro estudio es que al incluir los pacientes con un seguimiento mínimo de 24 meses, podemos estar perdiendo parte de los casos que presentan complicaciones en las fases iniciales tras el tratamiento y por tanto, infraestimar la tasa de complicaciones.

La incidencia de complicaciones tardías es baja, el número total de tumores radioinducidos o quistes es de 0. Quizás, al ser complicaciones de aparición muy tardía, para poder concluir este resultado precisamos de un mayor tiempo de seguimiento.

Se producen una total de 6 radionecrosis, dos de ellas en pacientes que reciben un segundo tratamiento y el resto en un único tratamiento. En el análisis de las distintas variables sociodemográficas, angioestructurales o dosimétricas no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, quizás debido al escaso número de ellas. En uno de los casos se manifestó como un déficit neurológico grave con una recuperación parcial pero condicionando una modificación del estado funcional del paciente, en otro paciente fue asintomático, en otro presentó cefalea y en el tercero se manifestó como un

déficit neurológico leve con una recuperación completa con el tratamiento médico corticoideo instaurado.

5.4 CONTROL DE LAS CRISIS COMICIALES TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGÍA.

A pesar de ser la segunda forma de presentación, con una incidencia variable del 18% al 60%, el número de estudios en relación a la historia natural de las malformaciones epileptogénicas es muy escaso, y el control de las crisis con el tratamiento radioquirúrgico no queda aclarado.

Los factores relacionados con el desarrollo de las crisis han sido el tamaño, (31, 40, 62, 76, 154, 203) con una influencia positiva y la localización cortical (178). Garcin et al. las relaciona con el lóbulo frontal y otros, como Galletti et al. ven la relación con el lóbulo temporal (59). En nuestra serie, el volumen mayor y el aporte arterial superficial, reflejo de la localización periférica de la malformación, son las dos características angioestructurales relacionadas con el debut en forma de crisis comicial.

Yang et al. (224) identifican una relación estadísticamente significativa entre el volumen de las MAV epileptogénicas y el grado SFSS-Engel previo a la radiocirugía, sin embargo en nuestra serie esta diferencia significativa se da entre el volumen de dichas lesiones con respecto al resto de MAVs, lo que sugiere que el tamaño del nido juega un importante papel en la epileptogénesis.

Sturiale et al. reconocen en su estudio la importancia de la topografía y volumen de las MAVs, aunque consideran más importante el tamaño del nido malformativo (203). Igualmente Shankar et al. dan importancia a la conformación del nido, observando mayor riesgo de crisis con morfologías difusas (178).

Otras características angioestructurales como la presencia de ectasia venosa o la angiogénesis podrían estar relacionadas con las MAVs epileptogénicas. En series largas de pacientes se ha observado la correlación que existe entre la ectasia venosa y el desarrollo de las crisis (178) aunque la etiología no está claramente definida.

En nuestra serie la presencia de la angiogénesis es un factor predictor positivo para el desarrollo de crisis comiciales con una significación estadística ($p < 0,04$). La angiogénesis, como ya se ha comentado en apartados anteriores, se relaciona con un estado de hipoxia perilesional lo que podría contribuir a la génesis de las crisis.

El efecto de la radiocirugía sobre el control de las crisis es desconocido y no parece tener una relación clara con la obliteración del nido. El análisis de la literatura ofrece resultados contradictorios. Schauble et al. postulan, a tenor de los resultados de su último estudio, que se consigue un mayor control a largo plazo de las crisis comiciales cuando la lesión a tratar presenta un menor tamaño y menor volumen (174). Sin embargo, Steiner et al. no han encontrado una relación significativa entre estos hechos y apunta que no es preciso un control radiológico de la lesión para observar mejoría clínica (201). Esto mismo ha sido documentado por más autores que no ven una relación entre el grado de oclusión y el control de las crisis comiciales (76, 174, 201). Otros autores, sin embargo, demuestran que aquellos pacientes con obliteración de la MAV tienen mejores resultados en el control de crisis a largo plazo (63, 108, 113, 223).

En nuestra serie, únicamente hemos observado la relación entre oclusión y buenos resultados de manera significativa en aquellos pacientes que tuvieron un excelente control de las crisis ($\text{Engel} \leq 1$) ($p < 0,01$), por lo que aunque el control clínico tras la radiocirugía pueda estar influenciado por la obliteración de la MAV, el hecho de que haya muchos pacientes que sin haberla conseguido presenten un buen control de las crisis, hace pensar en que el efecto de la radiación también puede tener una influencia significativa en el resultado clínico. Así mismo en nuestra serie, también se demuestra una relación significativa entre el control de las crisis y la morfología del nido compacta, lo cual podría explicarse por la mayor facilidad planificación en estos casos.

CAPITULO V: Discusión

Se piensa que el efecto de la radiocirugía sobre el control de la crisis puede estar relacionado también con la acción sobre el tejido gliótico perilesional. El hecho de conseguir el control de las crisis incluso con malformaciones aún permeables hace postular acerca de que dosis subterapéuticas puedan conseguir una mejoría en la reducción en la frecuencia de las crisis. Clásicamente se ha achacado este efecto a la destrucción celular que producen las radiaciones ionizantes. Más recientemente, algunos autores apuntan hacia la neuromodulación como responsable del mismo (166). La radiocirugía induciría la modulación de la función mediante la inhibición en la síntesis de proteínas previniendo la descarga neuronal mantenida, con distintos efectos sobre el sistema inhibitorio ácido Gamma-Amino-butínico y el sistema ácido-amino excitatorio, lo que supondría una modificación en el tejido perilesional preservando su funcionalidad sin tener actividad epileptogénica. Esta supuesta eficacia terapéutica de las radiaciones también se ha observado en pacientes con epilepsia sintomática a tumores (64, 168)-

	Nº Pac.	Seguimiento	Control crisis (%)
Heikkinen et al, 1998 (76)	29	2-6 años	16 (55%)
Steiner et al, 1992 (202)	59	24-96 m	41(69%)
Gerszten et al 1996 (63)	15	47m	11 (73%)
Kurita el tal 1998 (108)	35	43 m	28 (80%)
Schäuble et al, 2004 (174)	65	4 años	48 (74%)
Lim et al, 2006 (113)	43	46 m.	23 (53%)
Yang et al. 2012 (223)	86	92 m.	66 (76%)
Wang et al 2013(214)	30	38m	8 (26,6%)
H. U.Virgen de las Nieves	60	46 m	42 (70%)

Tabla 22. Series publicadas en relación al control de crisis comiciales tras la radiocirugía.

De manera comparativa a los resultados de la cirugía, la radiocirugía obtiene una tasa de control de las crisis muy similar a las series quirúrgicas (79, 214).

El efecto beneficioso que tiene el uso de la radiocirugía sobre el control de las crisis comiciales inducidas por MAVs se ha comprobado por varios autores, con una tasa de control variable del 26 al 80%. (Tabla 22).

Nuestras cifras de control se colocan en el 70 %, con un aceptable número de pacientes y un seguimiento largo en el tiempo.

5.5 CAUSAS DE FALLO.

A la hora de determinar las posibles causas de fallo del tratamiento, debemos definir qué consideramos como tal. Para la mayoría de autores, el tratamiento ha fallado cuando no se demuestra la obliteración del nido en el estudio angiográfico realizado tras el periodo de latencia estimado de 2-3 años. Debido a que no es posible concretar el momento de cierre de la MAV, este periodo de tiempo puede estar sobrestimado por lo que muchos de los autores abogan por realizar el estudio de angiografía a los tres años o antes si en el estudio de RM se sugiere la posibilidad de cierre del nido.

Merece una mención especial, el hallazgo en la arteriografía consistente en la permeabilidad de una vena de drenaje precoz pero sin evidencia de nido, conocido como una obliteración subtotal de la MAV. Su incidencia varía del 5 al 7,6% en las series publicadas (1, 150, 161, 226) y no se conoce con seguridad si se trata del estado final de la enfermedad o una de fase intermedia hasta alcanzar la obliteración completa.

En esta línea, Abu-Sama et al, constatan que una vez confirmada la presencia de esta vena de drenaje precoz a los 4 años de la radiocirugía, la posibilidad de una obliteración completa posterior es del 0% (1). Yen et al, la confirman como el estado final

CAPITULO V: Discusión

de la respuesta la tratamiento en el 26,7% del total de casos detectados en su serie tras más de 124 meses de seguimiento.

Se postulan distintas teorías sobre su origen, en una de ellas la consideran como resultado de la conexión entre pequeñas arterias a una porción proximal de una vena, y en otras como un resto de nido que, aunque no se demuestra en la arteriografía, mantiene flujo persistente (226).

Quizás, la importancia de esta entidad radica en el hecho de poder considerarla como una MAV curada o no. En la mayoría de las series publicadas el riesgo de sangrado a largo plazo es de 0% (1, 161). La mayoría de los autores consideran que la obliteración subtotal es un concepto diferente a la MAV parcialmente obliterada. Pollock las cataloga como malformaciones curadas. La presencia de estas pequeñas conexiones arteriovenosas a una vena, hacen que ésta soporte muy bajas presiones con un riesgo mínimo de sangrado, lo que puede interpretarse como una curación clínica pero no angiográfica (161).

Este dato se confirma en nuestra serie. En 14 pacientes (6.8% de la serie), se constata la obliteración del nido pero la persistencia de una vena de drenaje precoz en el estudio de arteriografía. En este grupo de MAV no se halla ninguna diferencia angiográfica ni dosimétrica de manera comparativa al resto del grupo y en ninguno de los casos, con un seguimiento medio de 55 meses, se produce sangrado. Este grupo de pacientes, se incluye en el análisis estadístico como parte de las malformaciones curadas.

Teniendo en cuenta este riesgo de sangrado a largo plazo hay que ser cautelosos a la hora de decidir la necesidad de retratamiento. La embolización a menudo es técnicamente imposible por presentar accesos muy dificultosos y la reirradiación puede suponer un riesgo de complicaciones del 1.2% al 5% (122, 225). La necesidad de un seguimiento con pruebas invasivas debe ser así mismo bien sopesada y la mayoría de los autores apuestan por un seguimiento con RM craneal.

CAPITULO V: Discusión

Las causas más comunes de obliteración incompleta del nido son, error en definición de la diana, recanalización parcial del nido previamente embolizado, reexpansión del nido tras un episodio hemorrágico o una baja dosis de cobertura (41, 60, 161).

La importancia de garantizar una adecuada cobertura de la malformación con una dosis óptima en relación al volumen y la localización de la MAV ha sido ya discutido en apartados anteriores. Para poder garantizar el resultado del tratamiento debemos cubrir toda la lesión con la dosis de radiación óptima, lo que hace indispensable conocer la angioarquitectura de la malformación lo mejor posible mediante el uso de las distintas técnicas de imagen, angiografía, TAC o RM craneal.

Quizás una de las principales dificultades en la radiocirugía de las malformaciones es la definición del nido de manera precisa. La variabilidad interobservadores es una causa reconocida de fallo del tratamiento con radiocirugía (51,37,35). Esta variabilidad puede ser de hasta 2-3 mm lo que puede resultar en errores geométricos y por tanto fallo del tratamiento (16,214,204,2, 16). La principal limitación de la angiografía es que el estudio aporta imágenes en dos dimensiones mientras que los sistemas de planificación de radiocirugía precisan dianas definidas en tres dimensiones (5). El uso de la RM se ha hecho imprescindible para una adecuada planificación, por su gran resolución espacial permite una mejor definición del nido, ya que con el uso exclusivo de la angiografía se puede sobreestimar el tamaño del nido malformativo al tratarse de un estudio bidimensional (52).

Yamamoto et al, realizaron una revisión de los resultados a largo plazo del tratamiento con radiocirugía en tres países diferentes (Argentina, Suecia y Estados Unidos), con una tasa de fallo del 32.5%. La principal causa demostrada de este fallo fue una inadecuada cobertura del nido (46% de los casos) (221). Gallina et al, así mismo atribuyeron el error en la definición de la diana como la causa fundamental del fallo del tratamiento en el 59% de los casos de su serie (60). Ellis et al, demuestran que en el 26% de los pacientes que requirieron un segundo tratamiento, el nido sobrepuesto sobre el

plan inicial de tratamiento no estaba cubierto. Una de las principales causas de fallo del tratamiento lo relacionan con un error en la definición de la forma y el tamaño del nido como consecuencia de un estudio de angiografía incompleto, como ejemplo, no incluir en el estudio el territorio de la arteria carótida externa (41).

Considerando el abordaje multidisciplinar de las MAVS, son muchas las publicaciones que relacionan de manera negativa la embolización y el éxito de la radiocirugía. En la práctica habitual, la parte del nido de la malformación tratada mediante embolización y en la que no se demuestra flujo, no suele ser incluida en la diana de tratamiento (38, 143). El impacto negativo del tratamiento endovascular en los resultados de la radiocirugía, puede ser debido a la recanalización y el tiempo transcurrido desde su aplicación hasta el que se administra la radiocirugía, a la mayor dificultad para definir el nido con el consecuente error de planificación o, como han demostrado estudios recientes experimentales, al inducir una mayor actividad angiogénica.

Si el material líquido de embolización no penetra en el nido o en la porción proximal de las venas, puede tener lugar una recanalización de la malformación a través de la red capilar perinidal o del reclutamiento leptomeníngeo. Generalmente estos fenómenos de recanalización y reclutamiento suelen darse pasados 6 meses desde la embolización, por lo que si se realiza el tratamiento radioquirúrgico muy próximo al endovascular, la MAV puede no ser visualizada entera y por consiguiente no se consigue la adecuada cobertura del nido (22, 88, 143, 208). La embolización puede así mismo inducir una hipoxia haciendo menos radiosensible al tejido y aumentar la actividad angiogénica (3, 205). Se ha demostrado que las células endoteliales de las malformaciones tienen una mayor capacidad de angiogénesis y un potencial de migración aumentado (83). Estudios experimentales han demostrado que el tratamiento endovascular es capaz de estimular esta capacidad angiogénica (3).

En nuestra serie la embolización previa al tratamiento, se demuestra como un factor independiente que influye de manera negativa en el cierre de la malformación

CAPITULO V: Discusión

($p < 0.001$). Podríamos pensar que, al ser las malformaciones de mayor tamaño las que a menudo requieren de la embolización previa a la radiocirugía, el volumen del nido tendría una influencia sobre el efecto del tratamiento endovascular, sin embargo, la embolización se demuestra como un factor independiente en el análisis multivariante como predictor negativo de la respuesta a la radiocirugía ($p < 0,001$).

Según nuestro modelo predictivo, las malformaciones que no han sido sometidas al tratamiento endovascular tienen 4.7 veces más probabilidad de conseguir la obliteración. Dada esta negativa relación, en nuestra práctica habitual se plantea el tratamiento endovascular para aquellos componentes de la malformación considerados como de alto flujo, como el fistuloso o la presencia de aneurismas intranidales o en las arteria de aporte, y por tanto condicionantes de un alto riesgo de sangrado durante el periodo de latencia.

En casos muy seleccionados, se plantea el tratamiento endovascular con el fin de reducir el volumen para adecuarlo al tratamiento con dosis única.

Una limitación de nuestra serie, es el hecho de que se reciben pacientes con malformaciones tratados en otros centros donde no se considera el manejo de la lesión desde un punto de vista multidisciplinario, siendo muchos de ellos tratados endovascularmente antes de considerar la radiocirugía como primera opción terapéutica. Sin embargo hay que tener en cuenta que tanto la variabilidad de las malformaciones tratadas como de la técnica endovascular, hacen de la embolización una práctica poco estandarizada, lo que precisa de estudios prospectivos para poder evaluar su efecto en los resultados de la radiocirugía.

La presencia de restos hemáticos en el momento de la planificación también puede condicionar el fallo del tratamiento. Para minimizar esta posibilidad, se recomienda esperar hasta la completa reabsorción del hematoma. La presencia de sangre en el lecho del nido puede ocultar parte de las arterias aferentes e impedir la correcta definición del nido y por tanto asegurar la dosis de cobertura óptima [161].

En nuestra serie una de las principales causas de fallo del tratamiento es la inadecuada dosis de cobertura. Como ya se comentó anteriormente, en los años iniciales de tratamiento se utilizaron dosis marginales subóptimas con una baja tasa de obliteración. Así mismo, en los años que comprende el estudio, para la definición del nido se utilizaron las imágenes adquiridas en dos dimensiones de arteriografía fusionadas con las de TAC craneal prescindiendo del uso de la RM, lo que nos puede haber conducido a errores de planificación por una inadecuada definición del nido.

5.6 HEMORRAGIA TRAS EL TRATAMIENTO CON RADIOCIURUGÍA.

No existe consenso del efecto de la radiocirugía sobre el riesgo de sangrado hasta alcanzar la obliteración de la malformación. Los estudios publicados ofrecen una gran variabilidad, con una incidencia del 1,6% al 9%, [6, 27, 52, 114, 140, 159, 160], pero para la mayoría de los autores, esta tasa de sangrado tras el tratamiento con radiocirugía no se ve modificada.

Cuando analizamos la literatura tenemos que tener en cuenta una serie de consideraciones. La tasa de sangrado tras el tratamiento puede ser mayor a la estimada si tuviéramos en cuenta los pacientes perdidos del seguimiento, ya que en algunos de los casos, esta pérdida puede ser debido al fallecimiento secundario a la propia hemorragia de la malformación. La forma más frecuente de presentación de las MAVs es la hemorragia intracraneal y es bien conocido que el riesgo de resangrado aumenta hasta tres veces en el primer año después del debut hemorrágico, lo que nos puede llevar a la convicción errónea de que en el primer año tras el tratamiento con radiocirugía el riesgo de sangrado es mayor, siendo en realidad el reflejo de la propia historia natural de la enfermedad. Quizás la limitación más importante sea el riesgo de sangrado inherente a la malformación. Asumiendo que es de 3 por 100 persona-año, se precisaría un seguimiento de 726 personas-año para poder tener un 95% de posibilidad de detectar

una reducción en la tasa de sangrado de 1 por cada 100 persona-año, con un nivel de significación de 0.05. Esto implica la necesidad de series muy largas, más de mil pacientes, para poder generar una información estadísticamente válida.

El efecto de la radiocirugía sobre las MAVs, hasta alcanzar el cierre del nido, ha sido estudiado para los distintos sistemas de radiocirugía. La terapia con protones no parece modificar esta historia natural. Las distintas series han mostrado tasas de sangrado del 2.4 % por año (104, 177). En las series de Gamma-Knife esta tasa de sangrado varía del 3.7 al 7.7%- año, lo que no supone grandes diferencias respecto a la propia historia natural (120, 159, 201).

No todos los estudios, sin embargo, siguen esta línea. Karlson en su trabajo demuestra que la tasa de sangrado disminuye tras la radiocirugía. Una posible explicación es el hecho de que el efecto de la radiocirugía se consigue por una obliteración progresiva concéntrica de los vasos que lleva finalmente a su trombosis. Esto puede llegar a reducir el riesgo de sangrado, por un menor flujo en el interior de la malformación, incluso cuando el nido no se ha obliterado completamente. (93)

En las series de LINAC esta historia natural tampoco parece ser modificada por el tratamiento, variando del 3-4 % (30, 54, 140) y hasta el 8% en casos que habían debutado con un sangrado. (13)

En las malformaciones de localización profunda, tal como demuestra su historia natural, este riesgo está aumentado y tampoco parece verse modificado por el tratamiento con radiocirugía. En la serie publicada por Pollock *et al* de 58 pacientes tratados, 7 (12%) sufrieron resangrado durante el periodo de latencia (3-48 meses), ocasionando el fallecimiento en cinco de ellos, lo que supone una mortalidad del 9% (158). Crocco *et al*, en su serie de 33 pacientes, solo presentaron dos episodios de resangrado, lo que supone el 8% con una mortalidad del 4% (32). En la serie de Andrade-Souza la mortalidad fue del 7,4% en los dos primeros años, con una tasa de hemorragia durante el periodo de latencia del 14,3 % (8).

CAPITULO V: Discusión

En nuestra serie, se presenta un tasa global de sangrado 5.15 %, con una incidencia calculada de 1.45% anual. La tasa de resangrado es del 5.1%. Para las MAVS de localización profunda esta tasa aumenta al 8% con una mortalidad del 4,1%. En dos pacientes se produce el fallecimiento secundario a la hemorragia intracraneal lo que supone una mortalidad del 0.9%.

Algunos autores, han mostrado que las MAVs de volúmenes más grandes tienen un mayor riesgo de sangrado tras el tratamiento con radiocirugía. Estas malformaciones a menudo suponen una mayor inhomogeneidad en la dosis con una menor dosis de cobertura y por tanto una menor tasa de obliteración. Los posibles cambios hemodinámicos secundarios a la trombosis de la porción de la malformación que recibe una mayor dosis de irradiación, condicionaría una sobrecarga hemodinámica en el resto de nido no obliterado (30, 52). En nuestra serie del total de resangrados, diez, más de la mitad (seis) se producen en malformaciones con volumen mayor a 4 cc lo que podría apoyar esta teoría.

La obliteración de la malformación no siempre marca el final del tratamiento y es necesario periodos de seguimiento largos, ya que algunos autores han propuesto que el riesgo de hemorragia no se elimina completamente incluso habiendo demostrado el cierre de la malformación mediante angiografía.

Maruyama et al publican un estudio retrospectivo sobre 500 pacientes portadores de MAVs tratados con radiocirugía. Estudiaron la tasa de hemorragia, antes del tratamiento, durante el periodo de latencia y una vez confirmada la obliteración de la malformación. Seis de los pacientes en los que se había confirmado el cierre de la MAV presentaron un nuevo episodio hemorrágico, en todos ellos repiten el estudio angiográfico y confirman la desaparición del nido. Una explicación plausible para estos autores, es que por el efecto de la radiocirugía el diámetro de los vasos disminuye considerablemente haciendo que el flujo sea angiográficamente indetectable, tratándose

por tanto de MAVs angiográficamente invisibles pero histológicamente evidentes. (183, 222). La única limitación de este estudio es que tuvo un periodo de seguimiento corto, por lo que la evidencia para poder predecir la hemorragia tras la curación angiográfica es limitada. Sin embargo, este trabajo alerta de la necesidad de periodos de seguimiento largos incluso con las malformaciones curadas en angiografía. En nuestra serie, que cuenta con un periodo de seguimiento medio largo de 55,3 meses (36-144 meses), no se produce ningún sangrado en malformaciones obliteradas en el estudio de arteriografía ni en aquellas en las que se concluye el resultado mediante RM.

Según los trabajos de Pollock et al, los aneurismas proximales e intranidales no tratados aumentan también el riesgo de hemorragia tras el tratamiento con radiocirugía. (159). Los aneurismas de los feeders arteriales son causados por el estrés en la pared arterial debido al aumento de flujo y pueden ser los responsables del sangrado asociado a una malformación. Si estos aneurismas son accesibles y se asocian a una MAV considerada como candidata al tratamiento quirúrgico, pueden ser tratados en el mismo acto. Sin embargo, los aneurismas pequeños asociados a MAVs no quirúrgicas pueden responder al tratamiento mediante radiocirugía al disminuir el flujo de la malformación, aunque en muchas ocasiones, y en base a las características angioestructurales de la MAV, puede ser preciso su tratamiento mediante embolización para minimizar este riesgo de sangrado en el periodo de latencia hasta conseguir la obliteración de la malformación (140, 161)

En nuestro centro, es de práctica habitual considerar el tratamiento endovascular previo a la radiocirugía de las lesiones asociadas a la MAV consideradas como de alto riesgo hemorrágico como los aneurismas intranidales o de los vasos de aporte.

El riesgo de sangrado postradiocirugía es la principal limitación de este tratamiento y debería ser estudiado mediante adecuados modelos predictivos.

5.7 VALIDACIÓN DE LAS ESCALAS DE GRADACIÓN PRONÓSTICA. VALIDACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE POLLOCK.

La clasificación de Spetzler-Martin es y ha sido ampliamente usada y avalada como herramienta pronóstica de los resultados del tratamiento quirúrgico de las MAVS. Sin embargo, esta clasificación al aplicarla al tratamiento radioquirúrgico no ofrece resultados tan fieles.

Como ya se ha explicado anteriormente, el volumen del nido de la malformación es uno de los factores más influyentes en el resultado y complicaciones derivadas del tratamiento. Si aplicáramos la clasificación de Spetzler-Martin con el fin de predecir el resultado de la radiocirugía, un nido de tamaño de uno a tres centímetros puntuarían de la misma manera, esto es uno en el ítem del tamaño, sin embargo esta diferencia de diámetro supone grandes variaciones de volumen, desde 0,6 cm³ hasta 14 cm³, condicionando enormemente el resultado de la radiocirugía, con una probabilidad de obliteración del 85-95% y del 40%-50% respectivamente. Así mismo, en la clasificación pronóstica de Spetzler y Martin tanto el área de ganglios basales y tronco o cortical crítica, ej: corteza motora, son consideradas elocuentes pero para la radiocirugía, tal como se ha visto igualmente en apartados anteriores, condicionan la selección de la dosis marginal óptima así como el riesgo de complicaciones radioinducidas, siendo más frecuentes en el primer grupo.

En el año 2002 Pollock y Flickinger desarrollaron un sistema para predecir la probabilidad de obtener un resultado excelente tras el tratamiento con radiocirugía, es decir de conseguir la obliteración de la malformación sin efectos adversos derivados del tratamiento (160). Realizaron un estudio sobre 220 malformaciones entre los años 1987 y 1991 mediante Gamma-Knife y posteriormente lo validaron con una cohorte de 136 pacientes entre los años 1990 a 1996. En el análisis multivariante, 5 variables se relacionaron con este resultado, el volumen, la edad, la localización de la MAV, la embolización previa y el número de venas de drenaje. Posteriores análisis les

CAPITULO V: Discusión

permitieron rechazar dos de esas variables, la embolización previa y el número de venas de drenaje, obteniendo la siguiente ecuación predictiva, $0.1 * \text{Volumen} + 0.02 * \text{edad del paciente (años)} + 0.3 * \text{localización de la MAV}$ (0 en caso de localización fronto-temporal, 1 parieto-occipital, intraventricular, cuerpo calloso o cerebelo y 2 para tronco y ganglios basales).

La probabilidad de cierre con una puntuación menor a 1 era del 90%, entre 1 y 1,5 del 70%, del 1,5 a 2 del 64% y con una puntuación mayor a 2 esta probabilidad era menor del 50%. Comprobaron que tanto la clasificación de Spetzler-Martin como los índices K y OPI no se correlacionaban con el resultado excelente. Este sistema de puntaje ha sido avalado en centros con amplia experiencia en el tratamiento con radiocirugía de las MAVs tanto con Gamma-Knife como con acelerador lineal (7, 8, 126, 159)

Una de las principales características de las distintas escalas predictivas debe ser su sencillez. En 2008 estos mismos autores modifican este sistema simplificando el modo la puntuación. En el apartado de la localización dicotomizan entre la localización profunda y no profunda ($0,5 * \text{localización}$), reflejando el hecho de que la localización no es una variable tan sensible como predictora de complicaciones radiológicas sintomáticas desde el uso de RM en la planificación (157) y comprueban así mismo que sigue siendo una buena herramienta predictiva del resultado de la radiocirugía (215)

Nuestro trabajo supone uno de pocos donde se valida este sistema simplificado. En nuestra serie casi el 90% de los pacientes con una puntuación menor a 1 alcanzan un resultado excelente frente al 25,8% de los que puntúan por encima de 2,5. Estas diferencias alcanzan una significación estadística ($p < 0,001$). En este estudio se confirma la fiabilidad de este sistema de puntuación incluyendo los pacientes retratados.

En nuestro modelo predictivo la única variable en consonancia con los trabajos de Pollock con una relación negativa con la probabilidad de alcanzar un resultado excelente es el volumen. En este sentido en nuestra Unidad para malformaciones voluminosas se

CAPITULO V: Discusión

estudian posibles alternativas a la radiocirugía en dosis única como el hipofraccionamiento o el tratamiento mediante fraccionamiento de volumen.

Una de las principales ventajas de este sistema es que su capacidad predictiva se basa en la puntuación obtenida en variables no relacionadas con el tratamiento, lo que hace de ella una herramienta útil en la selección de pacientes. Sin embargo, otros factores determinantes del resultado como la dosis o las características angiográficas de la MAV no son tenidas en cuenta.

En nuestro modelo predictivo se incluyen también estas variables dosimétricas y angioestructurales para predecir el resultado final del tratamiento.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES



CAPITULO VI: CONCLUSIONES

1. La radiocirugía se demuestra como un tratamiento mínimamente invasivo, eficaz y seguro en el tratamiento de las malformaciones. Los resultados que ofrece son óptimos en términos de obliteración y control clínico con una baja incidencia de efectos adversos.

2. El debut hemorrágico se asocia a un mayor índice de obliteración de la malformación.

3. La dosis de cobertura igual o mayor a 18 Gy se asocia a una mayor tasa obliteración.

4. El diámetro menor a 3 cms, el volumen menor a 4cm³ y una vena única de drenaje son características angioestructurales relacionadas con la obliteración de la malformación.

5. Las malformaciones consideradas de alto flujo son menos respondedoras al tratamiento con radiocirugía.

6. La angiogénesis, el mayor número de aportes arteriales, los aneurismas en las arterias de aporte y la ectasia venosa se asocian con una menor tasa de obliteración.

7. La embolización del nido previa al tratamiento con radiocirugía condiciona una menor tasa de obliteración.

8. Las variables que se asocian al resultado excelente son el volumen menor a 4 cm³, el debut hemorrágico, el menor número de arterias de aporte, la presencia de una vena única de drenaje y la dosis de cobertura igual o mayor a 18 Gy.

9. Las variables asociadas de manera negativa al resultado excelente son la ectasia venosa, la presencia de angiogénesis y la embolización previa.

CAPITULO VI: Conclusiones

9. La radiocirugía no modifica la historia natural de la enfermedad, manteniendo el mismo riesgo de resangrado hasta que no se confirme la obliteración de la malformación.

10. La radiocirugía es un tratamiento eficaz para el control de las crisis comiciales secundarias a la malformación.

11. Las complicaciones radioinducidas son poco frecuentes y en nuestro estudio no se ha encontrado ningún factor relacionado con su aparición.

12. En nuestro estudio se valida la clasificación modificada de Pollock. Este sistema de gradación se considera un buen predictor del resultado final del tratamiento con radiocirugía en pacientes tratados con LINAC y una herramienta útil a la hora de decidir la mejor opción terapéutica.

13. De nuestro trabajo se extrae un modelo predictivo del resultado excelente no sólo considerando las características sociodemográficas o clínicas sino también las dosimétricas y angioestructurales.

BIBLIOGRAFÍA.



1. Abu-Salma Z, Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Meder JF, Houdart E, et al. The protective status of subtotal obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery: Significance and risk of hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Oct;65(4):709,17; discussion 717-8.
2. Achrol AS, Guzman R, Varga M, Adler JR, Steinberg GK, Chang SD. Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: Implications for risk stratification in natural history and posttreatment course. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E9.
3. Akakin A, Ozkan A, Akgun E, Koc DY, Konya D, Pamir MN, et al. Endovascular treatment increases but gamma knife radiosurgery decreases angiogenic activity of arteriovenous malformations: An in vivo experimental study using a rat cornea model. *Neurosurgery*. 2010 Jan;66(1):121,9; discussion 129-30.
4. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: The scottish intracranial vascular malformation study (SIVMS). *Stroke*. 2003 May;34(5):1163-9.
5. Al-Shahi R, Pal N, Lewis SC, Bhattacharya JJ, Sellar RJ, Warlow CP, et al. Observer agreement in the angiographic assessment of arteriovenous malformations of the brain. *Stroke*. 2002 Jun;33(6):1501-8.
6. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, TerBrugge K, Schwartz ML. Radiosurgical treatment for rolandic arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2006 Nov;105(5):689-97.
7. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified spetzler-martin grading system to predict radiosurgical outcome. *J Neurosurg*. 2005 Oct;103(4):642-8.
8. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: Clinical outcome. *Neurosurgery*. 2005;56(1):56,63; discussion 63-4.
9. Aoki S, Hayashi N, Abe O, Shirouzu I, Ishigame K, Okubo T, et al. Radiation-induced arteritis: Thickened wall with prominent enhancement on cranial MR images report of five cases and comparison with 18 cases of moyamoya disease. *Radiology*. 2002 Jun;223(3):683-8.
10. Bendok BR, El Tecle NE, El Ahmadieh TY, Koht A, Gallagher TA, Carroll TJ, et al. Advances and innovations in brain arteriovenous malformation surgery. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74 Suppl 1:S60-73.

11. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES, Jr, Mohr JP, et al. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000 Aug;47(2):389,96; discussion 397.
12. Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: Treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989 Mar;24(3):311-21.
13. Betti OO, Munari C, Rosler R. Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: Treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1989 Mar;24(3):311-21.
14. Brown RD, Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: A population-based study of intracranial vascular malformations in olmsted county, minnesota. *J Neurosurg*. 1996 Jul;85(1):29-32.
15. Brown RD, Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in olmsted county, minnesota, 1965 to 1992. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):949-52.
16. Buis DR, Lagerwaard FJ, Barkhof F, Dirven CM, Lycklama GJ, Meijer OW, et al. Stereotactic radiosurgery for brain AVMs: Role of interobserver variation in target definition on digital subtraction angiography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):246-52.
17. Buis DR, van den Berg R, Lycklama G, van der Worp HB, Dirven CM, Vandertop WP. Spontaneous regression of brain arteriovenous malformations--a clinical study and a systematic review of the literature. *J Neurol*. 2004 Nov;251(11):1375-82.
18. Carmichael ST. Themes and strategies for studying the biology of stroke recovery in the poststroke epoch. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1380-8.
19. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):858-64.
20. Challa VR, Moody DM, Brown WR. Vascular malformations of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995 Sep;54(5):609-21.
21. Chaloupka JC, Huddle DC. Classification of vascular malformations of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998 May;8(2):295-321.

22. Chang JH, Chang JW, Park YG, Chung SS. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 2000 Dec;93 Suppl 3:96-101.
23. Chen W, Sun Z, Han Z, Jun K, Camus M, Wankhede M, et al. De novo cerebrovascular malformation in the adult mouse after endothelial Alk1 deletion and angiogenic stimulation. *Stroke.* 2014 Mar;45(3):900-2.
24. Chen Y, Zhu W, Bollen AW, Lawton MT, Barbaro NM, Dowd CF, et al. Evidence of inflammatory cell involvement in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6):1340,9; discussion 1349-50.
25. Chen Y, Pawlikowska L, Yao JS, Shen F, Zhai W, Achrol AS, et al. Interleukin-6 involvement in brain arteriovenous malformations. *Ann Neurol.* 2006 Jan;59(1):72-80.
26. Chin LS, Ma L, DiBiase S. Radiation necrosis following gamma knife surgery: A case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg.* 2001 Jun;94(6):899-904.
27. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol.* 2005 May;4(5):299-308.
28. Cohen-Inbar O, Lee CC, Xu Z, Schlesinger D, Sheehan JP. A quantitative analysis of adverse radiation effects following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2015 Oct;123(4):945-53.
29. Colombo F, Cavedon C, Casentini L, Francescon P, Causin F, Pinna V. Early results of CyberKnife radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2009 Oct;111(4):807-19.
30. Colombo F, Pozza F, Chierago G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery.* 1994 Jan;34(1):14,20; discussion 20-1.
31. Crawford PM, West CR, Shaw MD, Chadwick DW. Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: Factors in the development of epilepsy. *Epilepsia.* 1986 May-Jun;27(3):270-5.
32. Crocco A. Arteriovenous malformations in the basal ganglia region: Gamma knife radiosurgery as first choice treatment in selected cases. *J Neurosurg Sci.* 2002 Jun;46(2):43-54.

33. Dashe JF. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2007 Feb 13;68(7):535; author reply 535.
34. de Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res*. 1998 Dec;20(8):673-83.
35. De Salles AA, Gorgulho AA, Pereira JL, McLaughlin N. Intracranial stereotactic radiosurgery: Concepts and techniques. *Neurosurg Clin N Am*. 2013 Oct;24(4):491-8.
36. Dhandapani SS. Grade IV and V arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):438,9; author reply 439-40.
37. Ding D, Yen CP, Starke RM, Xu Z, Sheehan JP. Effect of prior hemorrhage on intracranial arteriovenous malformation radiosurgery outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(1):53-62.
38. Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP. Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2013 May;118(5):958-66.
39. Douglas JG, Goodkin R. Treatment of arteriovenous malformations using gamma knife surgery: The experience at the university of washington from 2000 to 2005. *J Neurosurg*. 2008 Dec;109 Suppl:51-6.
40. Eisenschenk S, Gilmore RL, Friedman WA, Henschey RA. The effect of LINAC stereotactic radiosurgery on epilepsy associated with arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1998;71(2):51-61.
41. Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1998 Jul;89(1):104-10.
42. Fajardo LF. The complexity of endothelial cells. A review. *Am J Clin Pathol*. 1989 Aug;92(2):241-50.
43. Ferch RD, Morgan MK. High-grade arteriovenous malformations and their management. *J Clin Neurosci*. 2002 Jan;9(1):37-40.
44. Fike JR, Cann CE, Turowski K, Higgins RJ, Chan AS, Phillips TL, et al. Radiation dose response of normal brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jan;14(1):63-70.
45. Fisher WS, 3rd. Therapy of AVMs: A decision analysis. *Clin Neurosurg*. 1995;42:294-312.

46. Fleetwood IG, Marcellus ML, Levy RP, Marks MP, Steinberg GK. Deep arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus: Natural history. *J Neurosurg.* 2003 Apr;98(4):747-50.
47. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol.* 2002 Jun;63(3):347-54.
48. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: Multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jun 1;38(3):485-90.
49. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Nov 1;36(4):873-9.
50. Flickinger JC, Schell MC, Larson DA. Estimation of complications for linear accelerator radiosurgery with the integrated logistic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990 Jul;19(1):143-8.
51. Friedlander RM. Clinical practice. arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28;356(26):2704-12.
52. Friedman WA. Stereotactic radiosurgery of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am.* 2013 Oct;24(4):561-74.
53. Friedman WA, Bova FJ, Bollampally S, Bradshaw P. Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery.* 2003 Feb;52(2):296,307; discussion 307-8.
54. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1996 Jun;84(6):912-9.
55. Friedman WA, Bova FJ. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992 Dec;77(6):832-41.
56. Friedman WA. LINAC radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1990 Oct;1(4):991-1008.
57. Fukuoka S, Takanashi M, Seo Y, Suematsu K, Nakamura J. Radiosurgery for arteriovenous malformations with gamma-knife: A multivariate analysis of factors influencing the complete obliteration rate. *J Clin Neurosci.* 1998 Mar;5 Suppl:68-71.

58. Gabriel RA, Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Singh V, Johnston SC, et al. Ten-year detection rate of brain arteriovenous malformations in a large, multiethnic, defined population. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):21-6.
59. Galletti F, Costa C, Cupini LM, Eusebi P, Hamam M, Caputo N, et al. Brain arteriovenous malformations and seizures: An Italian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Mar;85(3):284-8.
60. Gallina P, Merienne L, Meder JF, Schlienger M, Lefkopoulos D, Merland JJ. Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1998 May;42(5):996,1002; discussion 1002-4.
61. Ganz JC, Reda WA, Abdelkarim K. Adverse radiation effects after gamma knife surgery in relation to dose and volume. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Jan;151(1):9-19.
62. 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 Feb 28;78(9):626-31.
63. Gerszten PC, Adelson PD, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Seizure outcome in children treated for arteriovenous malformations using gamma knife radiosurgery. *Pediatr Neurosurg*. 1996;24(3):139-44.
64. Goldring S, Rich KM, Picker S. Experience with gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg*. 1986;33:15-42.
65. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983 Mar;58(3):331-7.
66. Gross BA, Duckworth EA, Getch CC, Bendok BR, Batjer HH. Challenging traditional beliefs: Microsurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia and thalamus. *Neurosurgery*. 2008 Sep;63(3):393,410; discussion 410-1.
67. Grzyska U, Fiehler J. Pathophysiology and treatment of brain AVMs. *Klin Neuroradiol*. 2009 Mar;19(1):82-90.
68. Hall EJ, Brenner DJ. The radiobiology of radiosurgery: Rationale for different treatment regimes for AVMs and malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Jan 15;25(2):381-5.
69. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994 Jan;34(1):2,6; discussion 6-7.

70. Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of spetzler-martin grades IV and V arteriovenous malformations: Natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg.* 2003 Jan;98(1):3-7.
71. Hashimoto N, Nozaki K, Takagi Y, Kikuta K, Mikuni N. Surgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2007 Jul;61(1 Suppl):375,87; discussion 387-9.
72. 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 Feb;54(2):410,23; discussion 423-5.
73. Hatva E, Jaaskelainen J, Hirvonen H, Alitalo K, Haltia M. Tie endothelial cell-specific receptor tyrosine kinase is upregulated in the vasculature of arteriovenous malformations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996 Nov;55(11):1124-33.
74. Haw CS, terBrugge K, Willinsky R, Tomlinson G. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 2006 Feb;104(2):226-32.
75. Hayashi S, Arimoto T, Itakura T, Fujii T, Nishiguchi T, Komai N. The association of intracranial aneurysms and arteriovenous malformation of the brain. case report. *J Neurosurg.* 1981 Dec;55(6):971-5.
76. Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov Y, Garmashov Y, et al. Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1989;53(3):157-66.
77. Hernesniemi J, Romani R, Lehecka M, Isarakul P, Dashti R, Celik O, et al. Present state of microneurosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;107:71-6.
78. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Vaart K, Niemela M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: A long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008 Nov;63(5):823,9; discussion 829-31.
79. Heros RC. Spetzler-martin grades IV and V arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2003 Jan;98(1):1,2; discussion 2.
80. Herzig R, Burval S, Vladyka V, Janouskova L, Krivanek P, Krupka B, et al. Familial occurrence of cerebral arteriovenous malformation in sisters: Case report and review of the literature. *Eur J Neurol.* 2000 Jan;7(1):95-100.

81. Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg.* 2001 Oct;95(4):633-7.
82. Iwama T, Hayashida K, Takahashi JC, Nagata I, Hashimoto N. Cerebral hemodynamics and metabolism in patients with cerebral arteriovenous malformations: An evaluation using positron emission tomography scanning. *J Neurosurg.* 2002 Dec;97(6):1314-21.
83. Jabbour MN, Elder JB, Samuelson CG, Khashabi S, Hofman FM, Giannotta SL, et al. Aberrant angiogenic characteristics of human brain arteriovenous malformation endothelial cells. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):139,46; discussion 146-8.
84. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1993 Jan;78(1):60-9.
85. Jellinger K. Vascular malformations of the central nervous system: A morphological overview. *Neurosurg Rev.* 1986;9(3):177-216.
86. Jones J, Jang S, Getch CC, Kepka AG, Marymont MH. Advances in the radiosurgical treatment of large inoperable arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):E7.
87. Kadoya C, Momota Y, Ikegami Y, Urasaki E, Wada S, Yokota A. Central nervous system arteriovenous malformations with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of a family with three cases. *Surg Neurol.* 1994 Sep;42(3):234-9.
88. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Iyer A, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: A case-control study. *J Neurosurg.* 2012 Aug;117(2):265-75.
89. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Niranjan A, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, part 4: Management of basal ganglia and thalamus arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2012 Jan;116(1):33-43.
90. Karlsson B, Jokura H, Yamamoto M, Soderman M, Lax I. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? *J Neurosurg.* 2007 Oct;107(4):740-4.
91. Karlsson B, Lax I, Yamamoto M, Soderman 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 Dec;105 Suppl:183-9.

92. Karlsson B, Lindquist C, Johansson A, Steiner L. Annual risk for the first hemorrhage from untreated cerebral arteriovenous malformations. *Minim Invasive Neurosurg.* 1997 Jun;40(2):40-6.
93. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1997 Mar;40(3):425,30; discussion 430-1.
94. Karlsson B, Lax I, Soderman M, Kihlstrom L, Lindquist C. Prediction of results following gamma knife surgery for brain stem and other centrally located arteriovenous malformations: Relation to natural course. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1996;66 Suppl 1:260-8.
95. Kasliwal MK, Kale SS, Gupta A, Kiran NA, Sharma MS, Agrawal D, et al. Does hemorrhagic presentation in cerebral arteriovenous malformations affect obliteration rate after gamma knife radiosurgery? *Clin Neurol Neurosurg.* 2008 Sep;110(8):804-9.
96. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with onyx in 101 patients. *Neuroradiology.* 2008 Jul;50(7):589-97.
97. Kilic K, Konya D, Kurtkaya O, Sav A, Pamir MN, Kilic T. Inhibition of angiogenesis induced by cerebral arteriovenous malformations using gamma knife irradiation. *J Neurosurg.* 2007 Mar;106(3):463-9.
98. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Hickman ZL, Komotar RJ, Starke RM, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor after treatment for cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 2008 Aug;39(8):2274-9.
99. Kim H, Hysi PG, Pawlikowska L, Poon A, Burchard EG, Zaroff JG, et al. Common variants in interleukin-1-beta gene are associated with intracranial hemorrhage and susceptibility to brain arteriovenous malformation. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(2):176-82.
100. Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, Chen Y, Su H, Yang GY, et al. Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:199-206.
101. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, et al. Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. *Stroke.* 2007 Sep;38(9):2430-7.
102. Kinouchi H, Mizoi K, Takahashi A, Ezura M, Yoshimoto T. Combined embolization and microsurgery for cerebral arteriovenous malformation. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2002 Sep;42(9):372,8; discussion 379.

103. Kiran NA, Kale SS, Kasliwal MK, Vaishya S, Gupta A, Singh Sharma M, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations of basal ganglia, thalamus and brainstem-a retrospective study comparing the results with that for AVMs at other intracranial locations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 May 5.
104. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med*. 1983 Aug 4;309(5):269-74.
105. Koizumi T, Shiraishi T, Hagihara N, Tabuchi K, Hayashi T, Kawano T. Expression of vascular endothelial growth factors and their receptors in and around intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2002 Jan;50(1):117,24; discussion 124-6.
106. Konya D, Yildirim O, Kurtkaya O, Kilic K, Black PM, Pamir MN, et al. Testing the angiogenic potential of cerebrovascular malformations by use of a rat cornea model: Usefulness and novel assessment of changes over time. *Neurosurgery*. 2005 Jun;56(6):1339,45; discussion 1345-6.
107. Kurita H, Kawamoto S, Sasaki T, Shin M, Tago M, Terahara A, et al. Results of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 May;68(5):563-70.
108. Kurita H, Kawamoto S, Suzuki I, Sasaki T, Tago M, Terahara A, et al. Control of epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations after radiosurgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):648-55.
109. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol*. 1997 Dec 20;3(4):275-81.
110. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S20-7.
111. Lee CC, Reardon MA, Ball BZ, Chen CJ, Yen CP, Xu Z, et al. The predictive value of magnetic resonance imaging in evaluating intracranial arteriovenous malformation obliteration after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg*. 2015 Jul;123(1):136-44.
112. Lee SH, Lim YJ, Choi SK, Kim TS, Rhee BA. Radiosurgical considerations in the treatment of large cerebral arteriovenous malformations. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009 Oct;46(4):378-84.

113. Lim YJ, Lee CY, Koh JS, Kim TS, Kim GK, Rhee BA. Seizure control of gamma knife radiosurgery for non-hemorrhagic arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl.* 2006;99:97-101.
114. Liscak R, Vladyka V, Simonova G, Urgosik D, Novotny J, Jr, Janouskova L, et al. Arteriovenous malformations after leksell gamma knife radiosurgery: Rate of obliteration and complications. *Neurosurgery.* 2007 Jun;60(6):1005,14; discussion 1015-6.
115. Liscak R, Vladyka V, Wowra B, Kemeny A, Forster D, Burzaco JA, et al. Gamma knife radiosurgery of the glomus jugulare tumour - early multicentre experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(11):1141-6.
116. Lo EH. A haemodynamic analysis of intracranial arteriovenous malformations. *Neurol Res.* 1993 Feb;15(1):51-5.
117. Lorenzana L, Sallabanda K, Samblas J, Garcia R, Peraza C, Gutierrez-Diaz JA, et al. Linear accelerator radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations. long-term results. *Neurocirugia (Astur).* 2012 Nov;23(6):234-43.
118. Lundqvist C, Wikholm G, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part II--aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery.* 1996 Sep;39(3):460,7; discussion 467-9.
119. Lundqvist C, Wikholm G, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part II--aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery.* 1996 Sep;39(3):460,7; discussion 467-9.
120. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1991 Oct;75(4):512-24.
121. Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo ML. Stereotactic radiosurgery: Principles and comparison of treatment methods. *Neurosurgery.* 1993 Feb;32(2):241,59; discussion 259.
122. Maesawa S, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2000 Jun;92(6):961-70.
123. Mahalick DM, Ruff RM, U HS. Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 1991 Sep;29(3):351-7.

124. Marks MP, Lane B, Steinberg G, Chang P. Vascular characteristics of intracerebral arteriovenous malformations in patients with clinical steal. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 May-Jun;12(3):489-96.
125. Maruyama K, Koga T, Shin M, Igaki H, Tago M, Saito N. Optimal timing for gamma knife surgery after hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2008 Dec;109 Suppl:73-6.
126. Maruyama K, Shin M, Tago M, Kurita H, Kawamoto S, Morita A, et al. Gamma knife surgery for arteriovenous malformations involving the corpus callosum. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:49-52.
127. Mattle HP, Schroth G, Seiler RW. Dilemmas in the management of patients with arteriovenous malformations. *J Neurol*. 2000 Dec;247(12):917-28.
128. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg*. 1966 Apr;24(4):807-16.
129. Mclnerney J, Gould DA, Birkmeyer JD, Harbaugh RE. Decision analysis for small, asymptomatic intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus*. 2001 Nov 15;11(5):e7.
130. Meder JF, Oppenheim C, Blustajn J, Nataf F, Merienne L, Lefkopoulos D, et al. Cerebral arteriovenous malformations: The value of radiologic parameters in predicting response to radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Sep;18(8):1473-83.
131. 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 Sep;7 Suppl 1:82-5.
132. Miyasaka K, Wolpert SM, Prager RJ. The association of cerebral aneurysms, infundibula, and intracranial arteriovenous malformations. *Stroke*. 1982 Mar-Apr;13(2):196-203.
133. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. Cerebral arteriovenous malformations. part 2: Physiology. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E11.
134. Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, Hartmann A, Lord K, Marshall SM, et al. The ARUBA trial: Current status, future hopes. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):e537-40.
135. Morgan MK, Rochford AM, Tsahtsarlis A, Little N, Faulder KC. Surgical risks associated with the management of grade I and II brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004 Apr;54(4):832,7; discussion 837-9.

136. Mounayer C, Hammami N, Piotin M, Spelle L, Benndorf G, Kessler I, et al. Nidal embolization of brain arteriovenous malformations using onyx in 94 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar;28(3):518-23.
137. Mukherji SK, Quisling RG, Kubilis PS, Finn JP, Friedman WA. Intracranial arteriovenous malformations: Quantitative analysis of magnitude contrast MR angiography versus gradient-echo MR imaging versus conventional angiography. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):187-93.
138. Nagaraja S, Lee KJ, Coley SC, Capener D, Walton L, Kemeny AA, et al. Stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: Quantitative MR assessment of nidus response at 1 year and angiographic factors predicting early obliteration. *Neuroradiology*. 2006 Nov;48(11):821-9.
139. 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 Jul;61(1):39,49; discussion 49-50.
140. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder JF, Roux FX. Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004 Aug;55(2):298,305; discussion 305-6.
141. Nicolato A, Foroni R, Crocco A, Zampieri PG, Alessandrini F, Bricolo A, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of arteriovenous malformations of the basal ganglia region of the brain. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002 Dec;45(4):211-23.
142. Nicolato A, Foroni R, Crocco A, Zampieri PG, Alessandrini F, Bricolo A, et al. Gamma knife radiosurgery in the management of arteriovenous malformations of the basal ganglia region of the brain. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002 Dec;45(4):211-23.
143. Niranjana A, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery guideline for the management of patients with intracranial arteriovenous malformations. *Prog Neurol Surg*. 2013;27:130-40.
144. Niranjana A, Flickinger JC. Radiobiology, principle and technique of radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2008;21:32-42.
145. Nishida T, Faughnan ME, Krings T, Chakinala M, Gossage JR, Young WL, et al. Brain arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia: Gene-phenotype correlations. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2829-34.

146. Norbash AM, Marks MP, Lane B. Correlation of pressure measurements with angiographic characteristics predisposing to hemorrhage and steal in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 May;15(5):809-13.
147. Norris JS, Valiante TA, Wallace MC, Willinsky RA, Montanera WJ, terBrugge KG, et al. A simple relationship between radiological arteriovenous malformation hemodynamics and clinical presentation: A prospective, blinded analysis of 31 cases. *J Neurosurg.* 1999 Apr;90(4):673-9.
148. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg.* 1990 Sep;73(3):387-91.
149. Oppenheim C, Meder JF, Trystram D, Nataf F, Godon-Hardy S, Blustajn J, et al. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Is an early angiogram needed? *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999 Mar;20(3):475-81.
150. Pan DH, Guo WY, Chung WY, Shiao CY, Chang YC, Wang LW. Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2000 Dec;93 Suppl 3:113-9.
151. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinyl alcohol copolymer (onyx). *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jan;30(1):99-106.
152. Paul L, Casasco A, Kusak ME, Martinez N, Rey G, Martinez R. Results for a series of 697 arteriovenous malformations treated by gamma knife: Influence of angiographic features on the obliteration rate. *Neurosurgery.* 2014 Nov;75(5):568,83; discussion 582-3; quiz 583.
153. Perata HJ, Tomsick TA, Tew JM, Jr. Feeding artery pedicle aneurysms: Association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation in the brain. *J Neurosurg.* 1994 Apr;80(4):631-4.
154. Piepgras DG, Sundt TM, Jr, Ragoowansi AT, Stevens L. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1993 Jan;78(1):5-11.
155. Pik JH, Morgan MK. Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: Results in 110 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2000 Sep;47(3):571,5; discussion 575-7.

156. Podgorsak EB. Physics for radiosurgery with linear accelerators. *Neurosurg Clin N Am*. 1992 Jan;3(1):9-34.
157. Pollock BE, Flickinger JC. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery*. 2008 Aug;63(2):239,43; discussion 243.
158. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2):210-4.
159. Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ. Patient outcomes after arteriovenous malformation radiosurgical management: Results based on a 5- to 14-year follow-up study. *Neurosurgery*. 2003 Jun;52(6):1291,6; discussion 1296-7.
160. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2002 Jan;96(1):79-85.
161. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: Factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):318-24.
162. Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI, Jr, Fayad PB. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (osler-weber-rendu syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Oct;17(9):1733-42.
163. Rahman M, Murad GJ, Bova F, Friedman WA, Mocco J. Stereotactic radiosurgery and the linear accelerator: Accelerating electrons in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009 Sep;27(3):E13.
164. Rangel-Castilla L, Spetzler RF, Nakaji P. Normal perfusion pressure breakthrough theory: A reappraisal after 35 years. *Neurosurg Rev*. 2015 Jul;38(3):399,404; discussion 404-5.
165. Rangel-Castilla L, Russin JJ, Martinez-Del-Campo E, Soriano-Baron H, Spetzler RF, Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: A review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurg Focus*. 2014 Sep;37(3):E1.
166. Regis J, Carron R, Park M. Is radiosurgery a neuromodulation therapy? : A 2009 fabrikant award lecture. *J Neurooncol*. 2010 Jun;98(2):155-62.
167. Ross J, Al-Shahi Salman R. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;(7):CD003436. doi(7):CD003436.

168. Rossi GF, Scerrati M, Roselli R. Epileptogenic cerebral low-grade tumors: Effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. *Appl Neurophysiol.* 1985;48(1-6):127-32.
169. Santacrose A, Kamp MA, Budach W, Hanggi D. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system. *Biomed Res Int.* 2013;2013:362761.
170. Santos ML, Demartini Junior Z, Matos LA, Spotti AR, Tognola WA, Sousa AA, et al. Angioarchitecture and clinical presentation of brain arteriovenous malformations. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009 Jun;67(2A):316-21.
171. Sarwar M, McCormick WF. Intracerebral venous angioma. case report and review. *Arch Neurol.* 1978 May;35(5):323-5.
172. Sasaki T, Kurita H, Kawamoto S, Nemoto S, Kirino T, Saito I. Clinical outcome of radiosurgery, embolization and microsurgery for AVMs in the thalamus and basal ganglia. *J Clin Neurosci.* 1998 Mar;5 Suppl:95-7.
173. Sato S, Kodama N, Sasaki T, Matsumoto M, Ishikawa T. Perinidal dilated capillary networks in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 2004 Jan;54(1):163,8; discussion 168-70.
174. Schauble B, Cascino GD, Pollock BE, Gorman DA, Weigand S, Cohen-Gadol AA, et al. Seizure outcomes after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurology.* 2004 Aug 24;63(4):683-7.
175. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):352-7.
176. Schwartz M, Sixel K, Young C, Kemeny A, Forster D, Walton L, et al. Prediction of obliteration of arteriovenous malformations after radiosurgery: The obliteration prediction index. *Can J Neurol Sci.* 1997 May;24(2):106-9.
177. Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, Hoffmann B. Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1994 Nov;81(5):683-9.
178. Shankar JJ, Menezes RJ, Pohlmann-Eden B, Wallace C, terBrugge K, Krings T. Angioarchitecture of brain AVM determines the presentation with seizures: Proposed scoring system. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 May;34(5):1028-34.
179. Sharma MS, Kondziolka D, Khan A, Kano H, Niranjana A, Flickinger JC, et al. Radiation tolerance limits of the brainstem. *Neurosurgery.* 2008 Oct;63(4):728,32; discussion 732-3.

180. Shaw E, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 May 1;47(2):291-8.
181. Sheehan J, Yen CP, Steiner L. Gamma knife surgery-induced meningioma. report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg.* 2006 Aug;105(2):325-9.
182. Shenkar R, Elliott JP, Diener K, Gault J, Hu LJ, Cohrs RJ, et al. Differential gene expression in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery.* 2003 Feb;52(2):465,77; discussion 477-8.
183. Shin M, Kawahara N, Maruyama K, Tago M, Ueki K, Kirino T. Risk of hemorrhage from an arteriovenous malformation confirmed to have been obliterated on angiography after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2005 May;102(5):842-6.
184. Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Tago M, Terahara A, et al. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: The university of tokyo experience. *J Neurosurg.* 2004 Jul;101(1):18-24.
185. Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N, et al. Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg.* 2001 Sep;95(3):435-9.
186. Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz AH, Lunsford LD. Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: Indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery.* 2006 Jan;58(1):17,27; discussion 17-27.
187. Soderman M, Andersson T, Karlsson B, Wallace MC, Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2003 Jun;46(3):195-205.
188. Speizler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. 1986. *J Neurosurg.* 2008 Jan;108(1):186-93.
189. Speizler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. 1986. *J Neurosurg.* 2008 Jan;108(1):186-93.
190. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992 Jun;76(6):918-23.

191. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1986 Oct;65(4):476-83.
192. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg.* 1978;25:651-72.
193. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology.* 2006 May 9;66(9):1350-5.
194. 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 May;34(5):e29-33.
195. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Connolly ES, Jr. Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus.* 2001 Nov 15;11(5):e1.
196. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Garrett MC, Otten ML, et al. Treatment guidelines for cerebral arteriovenous malformation microsurgery. *Br J Neurosurg.* 2009 Aug;23(4):376-86.
197. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Fischer LE, Otten ML, Merkow MB, et al. A comprehensive review of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Outcomes, predictive factors, and grading scales. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(3):191-9.
198. Statham P, Macpherson P, Johnston R, Forster DM, Adams JH, Todd NV. Cerebral radiation necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990 Jun;53(6):476-9.
199. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke.* 2002 Apr;33(4):920-4.
200. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke.* 2002 Apr;33(4):920-4.
201. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Outcome of radiosurgery for cerebral AVM. *J Neurosurg.* 1992 Nov;77(5):823.
202. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1992 Jul;77(1):1-8.

203. Sturiale CL, Rigante L, Puca A, Di Lella G, Albanese A, Marchese E, et al. Angioarchitectural features of brain arteriovenous malformations associated with seizures: A single center retrospective series. *Eur J Neurol*. 2013 May;20(5):849-55.
204. Sun DQ, Carson KA, Raza SM, Batra S, Kleinberg LR, Lim M, et al. The radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: Obliteration, morbidities, and performance status. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun 1;80(2):354-61.
205. Sure U, Battenberg E, Dempfle A, Tirakotai W, Bien S, Bertalanffy H. Hypoxia-inducible factor and vascular endothelial growth factor are expressed more frequently in embolized than in nonembolized cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2004 Sep;55(3):663,9; discussion 669-70.
206. Szeifert GT, Timperley WR, Forster DM, Kemeny AA. Histopathological changes in cerebral arteriovenous malformations following gamma knife radiosurgery. *Prog Neurol Surg*. 2007;20:212-9.
207. Szeifert GT, Major O, Kemeny AA. Ultrastructural changes in arteriovenous malformations after gamma knife surgery: An electron microscopic study. *J Neurosurg*. 2005 Jan;102 Suppl:289-92.
208. Taeshineetanakul P, Krings T, Geibprasert S, Menezes R, Agid R, Terbrugge KG, et al. Angioarchitecture determines obliteration rate after radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2012 Dec;71(6):1071,8; discussion 1079.
209. Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Vinuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: A multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Feb;16(2):345-50.
210. Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 1998;24:131-214.
211. van Beijnum J, van der Worp HB, Schippers HM, van Nieuwenhuizen O, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Familial occurrence of brain arteriovenous malformations: A systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1213-7.
212. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with onyx. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Jan;28(1):172,7; discussion 178.
213. Verhey LJ, Chen CC, Chapman P, Loeffler J, Curry WT. Single-fraction stereotactic radiosurgery for intracranial targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2006 Apr;17(2):79,97, v.

214. Wang JY, Yang W, Ye X, Rigamonti D, Coon AL, Tamargo RJ, et al. Impact on seizure control of surgical resection or radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2013 Oct;73(4):648,55; discussion 655-6.
215. Wegner RE, Oysul K, Pollock 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 Mar 15;79(4):1147-50.
216. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I--technique, morphology, and complications. *Neurosurgery*. 1996 Sep;39(3):448,57; discussion 457-9.
217. Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations (AVMs). review of our experience from 203 patients with cerebral vascular lesions. *Neuroradiology*. 1990;32(3):207-10.
218. Wowra B, Muacevic A, Tonn JC, Schoenberg SO, Reiser M, Herrmann KA. Obliteration dynamics in cerebral arteriovenous malformations after cyberknife radiosurgery: Quantification with sequential nidus volumetry and 3-tesla 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery*. 2009 Feb;64(2 Suppl):A102-9.
219. Yamamoto M, Hara M, Ide M, Ono Y, Jimbo M, Saito I. Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol*. 1998 Apr;49(4):385,97; discussion 397-8.
220. Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Ono Y. Middle cerebral artery stenosis caused by relatively low-dose irradiation with stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: Case report. *Neurosurgery*. 1997 Aug;41(2):474,7; discussion 477-8.
221. Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, Saito I, Mori K. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: Long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery*. 1996 May;38(5):906-14.
222. Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, Toyoda C, Ide M, Tanaka N, et al. Long-term results of radiosurgery for arteriovenous malformation: Neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. *Surg Neurol*. 1992 Mar;37(3):219-30.
223. Yang SY, Kim DG, Chung HT, Paek SH. Radiosurgery for unruptured cerebral arteriovenous malformations: Long-term seizure outcome. *Neurology*. 2012 Apr 24;78(17):1292-8.

224. Yang SY, Paek SH, Kim DG, Chung HT. Quality of life after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation patients who present with seizure. *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):984-91.
225. Yen CP, Jain S, Haq IU, Jagannathan J, Schlesinger D, Sheehan J, et al. Repeat gamma knife surgery for incompletely obliterated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2010 Jul;67(1):55,64; discussion 64.
226. Yen CP, Varady P, Sheehan J, Steiner M, Steiner L. Subtotal obliteration of cerebral arteriovenous malformations after gamma knife surgery. *J Neurosurg*. 2007 Mar;106(3):361-9.
227. Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, Friedman WA. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg*. 2004 Sep;101(3):393-401.

