

Elena Angulo Hervias

Valoración del tratamiento de las MAV intracraneales mediante embolización y otros tratamientos

Departamento
Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Guelbenzu Morte, Santiago
Blas Giral, Ignacio de
Gregorio Ariza, Miguel Ángel de

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

VALORACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS MAV
INTRACRANEALES MEDIANTE EMBOLIZACIÓN Y
OTROS TRATAMIENTOS

Autor

Elena Angulo Hervias

Director/es

Guelbenzu Morte, Santiago
Blas Giral, Ignacio de
Gregorio Ariza, Miguel Ángel de

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

**Departamento de Pediatría,
Radiología y Medicina Física**



**Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza**

**Valoración del tratamiento de las
MAV intracraneales mediante
embolización y otros tratamientos**

Memoria presentada por **Elena Angulo Hervias**

para optar al grado de Doctor

Marzo 2014



**Universidad
Zaragoza**

Dr. SANTIAGO GUEL BENZU MORTE, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza; Dr. MIGUEL ANGEL DE GREGORIO ARIZA, Catedrático del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, y Dr. IGNACIO DE BLAS GIRAL, Profesor Titular del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

C E R T I F I C A N:

Que D^a. ELENA ANGULO HERVIAS ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada "Valoración del tratamiento de las MAV intracraneales mediante embolización y otros tratamientos" que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizan su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, firmamos el presente certificado

En Zaragoza, a 17 de marzo de 2014

Dr. S. Guelbenzu

Dr. M.A. de Gregorio

Dr. I. de Blas

Agradecimientos

Nunca pensé que llegaría el momento de acabar este proyecto, iniciado hace ya unos cuantos años, pero todo llega en la vida y han sido muchas las personas que me han acompañado en este largo viaje. A todas ellas debo agradecer su apoyo y su comprensión.

En primer lugar, agradecer a mis tres directores de tesis su dedicación y sabiduría ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

Al Dr. Santiago Guelbenzu por apostar por mí desde mi época de residente. Sin su ayuda y guía no hubiera sido posible realizar este trabajo. Gracias por estar siempre dispuesto a escucharme.

Al Dr. Miguel Ángel de Gregorio, por sus buenos consejos y por su impulso investigador.

Y al Dr. Ignacio de Blas, cuya dirección ha sido crucial ya que sin su ayuda no hubiera terminado nunca. Gracias por su orientación, el seguimiento y supervisión continua, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos años.

A mi actual jefe de Servicio el Dr. Luis Ros Mendoza por su apoyo y confianza, pero tampoco quiero olvidarme de mis jefes anteriores, al Dr. Ricardo Gómez Pereda por su confianza depositada en mí y al Dr. Carlos Lample Lacasa, por poner siempre un punto de cordura en mi vida.

A Pilar (gracias por escucharme siempre), a Ana y Beatriz (compañeras de batallas durante la residencia), a Esteban, al resto de compañeros actuales y pasados del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, y especialmente al Dr. Domingo Yagüe, mi referente en mi vida profesional. Gracias por tus valiosos consejos y por la enorme paciencia y comprensión que has tenido y sigues teniendo conmigo.

Al resto del equipo de Neurointervencionismo, y en especial a la Dra. Charo Barrena y al Dr. Roberto Martínez, por su contribución a este trabajo.

Al equipo de enfermería de la sala de Radiología Vasculat, siempre dispuestos a ayudarme.

Al personal de Archivos y Secretaría de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet, por la especial diligencia para conseguir las historias médicas y los estudios de imagen.

A los miembros de la Unidad de Enfermedades infecciosas y Epidemiología del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria que me acogieron como una compañera más. Gracias por vuestro apoyo moral y por

compartir vuestras experiencias: Imanol, Pepe, Nabil, Héctor, Olivia, Ana, Tania, Tamara, Urko... gracias a todos.

A mis amigas, especialmente Beatriz y Carmen, por estar siempre a mi lado.

Por último a mi familia, especialmente a mis padres y a mi hermana Cristina, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy y por su incondicional apoyo. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A mis padres

A mi abuela

Y a mi hermana gemela

*Mientras el cerebro sea un misterio,
el universo continuará siendo un misterio*

Santiago Ramón y Cajal (1852 -1934)

Índice

Índice	I
Índice de figuras	IX
Índice de tablas	XIII
Resumen	XIX
Abstract	XXI
1. Introducción	1
2. Justificación	5
3. Revisión Bibliográfica	9
3.1. Anatomía de la vascularización cerebral	9
3.1.1. Arco aórtico y grandes vasos	9
3.1.1.1. Tronco braquiocefálico (TB)	10
3.1.1.2. Arteria carótida común izquierda (ACCI)	11
3.1.1.3. Arteria subclavia izquierda (ASCI)	11
3.1.1.4. Variantes anatómicas	11
3.1.1.5. Anomalías congénitas	12
3.1.2. Arteria carótida externa (ACE)	14
3.1.2.1. Desarrollo normal	15
3.1.2.2. Relaciones	15
3.1.2.3. Ramas	15
3.1.3. Arteria carótida interna (ACI)	18
3.1.3.1. Desarrollo normal	19
3.1.3.2. Segmento C1 (cervical)	19
3.1.3.3. Segmento C2 (petroso)	20
3.1.3.4. Segmento C3 (<i>lacerum</i> o rasgado anterior)	21
3.1.3.5. Segmento C4 (cavernoso)	21
3.1.3.6. Segmento C5 (clinoideo)	22
3.1.3.7. Segmento C6 (oftálmico)	22
3.1.3.8. Segmento C7 (comunicante)	23
3.1.4. Polígono de Willis	24
3.1.4.1. Componentes	24

3.1.4.2. Ramas	25
3.1.4.3. Variantes anatómicas	25
3.1.4.4. Anomalías	26
3.1.5. Arterias cerebrales	27
3.1.5.1. Arteria cerebral anterior (ACA)	27
3.1.5.2. Arteria cerebral media (ACM)	28
3.1.5.3. Arteria cerebral posterior (ACP)	30
3.1.6 Arterias de la fosa posterior	32
3.1.6.1. Arterias vertebrales	32
3.1.6.2. Arteria basilar	34
3.1.7. Circulación colateral	35
3.1.7.1. Anastomosis intracraneal	35
3.1.7.2. Anastomosis extra a intracraneal	36
3.1.7.3. Anastomosis extracraneal	36
3.1.8. Senos venosos duros	37
3.1.8.1. Desarrollo normal	37
3.1.8.2. Clasificación	37
3.1.9. Venas cerebrales	42
3.1.9.1. Desarrollo normal	43
3.1.9.2. Venas superficiales (corticales)	43
3.1.9.3. Venas profundas	44
3.1.10. Venas de la fosa posterior	45
3.1.10.1. Grupo superior (galénico)	45
3.1.10.2. Grupo anterior (petroso)	46
3.1.10.3. Grupo posterior (tentorial)	46
3.2. MAV intracraneales	47
3.2.1. Generalidades de las Malformaciones Vasculares Cerebrales (MVC)	47
3.2.1.1. Introducción histórica de las MVC	47
3.2.1.2. Definición general y clasificación de las MVC	47
3.2.1.3. Definición de los diferentes tipos de MVC	51
3.2.2. Generalidades de las MAV	52
3.2.2.1. Introducción histórica de las MAV	52
3.2.2.2. Definición de MAV	53
3.2.2.3. Localización de las MAV	55
3.2.2.4. Histopatología de las MAV	55
3.2.3. Clasificación de las MAV	56
3.2.3.1. Clasificaciones topográficas	56

3.2.3.2. Clasificaciones angioarquitecturales	58
3.2.3.3. Clasificaciones quirúrgicas	59
3.2.3.4. Clasificaciones radioquirúrgicas	63
3.2.4. Teorías actuales del origen de las MAV	64
3.2.4.1. Embriología del sistema vascular cerebral	65
3.2.4.2. Origen embriológico de las MAV	65
3.2.4.3. Hipótesis molecular en el origen de las MAV	66
3.2.4.4. Papel de la apoptosis en las MAV	83
3.2.5. Incidencia y prevalencia de las MAV	84
3.2.5.1. Importancia de la detección de MAV en poblaciones seleccionadas	87
3.3. Clínica de presentación de las MAV intracraneales	90
3.4. Historia natural de las MAV	92
3.4.1. Factores predictivos de hemorragia	96
3.4.2. Obliteración espontánea de MAV	100
3.5. Métodos de diagnóstico por la imagen en las MAV intracraneales	102
3.5.1. Tomografía Axial Computarizada (TAC)	102
3.5.2. Resonancia magnética (RM)	103
3.5.2.1. RM convencional (morfológica)	103
3.5.2.2. Angiografía por RM (ARM)	105
3.5.2.3. RM funcional (RMf)	106
3.5.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)	107
3.5.4. Ecografía Doppler transcraneal	107
3.5.5. Test de estimulación directa (test de Amital)	107
3.5.6. Angiografía cerebral	107
3.5.6.1. Consideraciones técnicas en el procedimiento de una arteriografía cerebral diagnóstica	109
3.5.6.2. Complicaciones de la arteriografía cerebral diagnóstica	111
3.6. Tratamiento de las MAV	113
3.6.1. Microcirugía de las MAV	114
3.6.1.1. Consideraciones anestésicas y perioperatorias en la resección microquirúrgica	114
3.6.1.2. Técnica quirúrgica	115
3.6.1.3. Pronóstico	115
3.6.2. Radiocirugía de las MAV	117
3.6.2.1. Radiocirugía estereotáxica mediante Gamma Knife y/o LINAC	118
3.6.2.2. Técnica de la radiocirugía estereotáxica	119

3.6.2.3. Radiocirugía estereotáxica como modalidad de tratamiento principal en las MAV	121
3.6.3. Tratamiento endovascular de las MAV	127
3.6.3.1. Mecanismos de acción de la embolización	128
3.6.3.2. Microcatéteres y microguías	129
3.6.3.3. Agentes empleados en la embolización	129
3.6.3.4. Consideraciones anestésicas y perioperatorias	134
3.6.3.5. Número de pedículos a embolizar por sesión e intervalo entre sesiones	134
3.6.3.6. Consideraciones y tipos de tratamiento mediante embolización	134
3.6.3.7. Complicaciones del tratamiento endovascular	141
3.6.3.8. Factores relacionados con las complicaciones del procedimiento de la embolización	144
4. Hipótesis	145
5. Objetivos	147
5.1. Objetivo principal	147
5.2. Objetivos secundarios	147
6. Material y Métodos	149
6.1. Pacientes	149
6.2. Caracterización clínica de los pacientes al ingreso	150
6.3. Estudios de imagen	151
6.3.1. TAC	151
6.3.2. RM	152
6.3.3. Angiografía	153
6.4. Tratamiento endovascular	159
6.4.1. Procedimientos preliminares	159
6.4.2. Técnica de acceso vascular a la MAV y materiales empleados	159
6.4.3. Procedimiento de embolización	166
6.5. Seguimiento y control de los pacientes	171
6.6. Análisis estadísticos	172
6.6.1. Recogida de datos	172
6.6.2. Definición de las variables	173
6.6.2.1. Características genéricas del paciente	173
6.6.2.2. Presentación clínica	173

6.6.2.3. Estudios de imagen	173
6.6.2.4. Embolización	175
6.6.2.5. Otros tratamientos	176
6.6.3. Análisis estadístico	177
7. Resultados	179
7.1. Caracterización de los pacientes estudiados y su clínica de debut	179
7.1.1. Sexo	179
7.1.2. Edad de presentación clínica	179
7.1.3. Clínica de presentación	179
7.2. Datos morfológicos y angioarquitectura de las MAV	182
7.2.1. Localización de la MAV	182
7.2.2. Tipo de MAV	184
7.2.3. Dimensiones iniciales de las MAV	184
7.2.4. Drenaje venoso de la MAV	186
7.2.5. Elocuencia	187
7.2.6. Escala de Spetzler y Martin	187
7.2.7. Escala de Lawton	190
7.2.8. Factores angioarquitecturales de riesgo de sangrado	191
7.3. Embolización de las MAV	194
7.3.1. Sesiones de embolización y pedículos embolizados	196
7.3.2. Material de embolización	198
7.3.3. Complicaciones relacionadas con la embolización	199
7.3.3.1. Relación entre los diferentes tipos de complicaciones	200
7.3.3.2. Complicaciones técnicas relacionadas con la embolización	203
7.3.3.3. Complicaciones isquémicas relacionadas con la embolización	207
7.3.3.4. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la embolización	209
7.4. Efecto de la embolización sobre la angioarquitectura de las MAV	213
7.4.1. Eliminación de los factores de riesgo de sangrado tras embolización	213
7.4.2. Obliteración del nido tras embolización	214
7.5. Éxito técnico de los tratamientos	219
7.5.1. Cierre completo con sólo embolización de riesgo de sangrado la MAV antes de la embolización	221
7.5.1.1. Influencia del tiempo de espera entre diagnóstico y embolización en los resultados obtenidos	227

7.5.1.2. Influencia del número de sesiones de embolización, tipo de material y complicaciones con el éxito de la embolización	229
7.5.1.3. Relación del resultado de la embolización con el grado la obliteración del nido	233
7.5.2. Cierre completo mediante embolización+radiocirugía	233
7.5.2.1. Tiempo de espera entre última sesión de embolización y tratamiento posterior (cirugía o radiocirugía)	240
7.5.2.2. Influencia del número de sesiones de embolización, tipo de material y complicaciones en el éxito de la embolización + radiocirugía	245
7.5.2.3. Influencia del volumen en el éxito de la embolización combinada con radiocirugía	247
7.6. Seguimiento de los pacientes	248
8. Discusión	251
8.1. Caracterización de los pacientes estudiados y la morfología y angioarquitectura de las MAV	251
8.1.1. Sexo	251
8.1.2. Edad de presentación clínica	251
8.1.3. Localización de la MAV	251
8.1.4. Dimensiones iniciales de las MAV	252
8.2. Debut clínico de las MAV y factores asociados	257
8.2.1. Presentación clínica inicial de las MAV	257
8.2.2. Papel de la edad y el sexo en la presentación clínica de la MAV	258
8.2.3. Papel de la localización de la MAV en su presentación clínica	259
8.2.4. Influencia de las dimensiones iniciales de la MAV con su presentación clínica	260
8.2.5. Influencia del drenaje venoso de la MAV con su presentación clínica	262
8.2.6. Factores de riesgo de sangrado en la presentación inicial	262
8.3. Complicaciones asociadas con la embolización	265
8.4. Éxito de la embolización	273
8.4.1. Éxito de la embolización curativa	273
8.4.2. Éxito de la embolización adyuvante combinada con radiocirugía	276
8.4.3. Éxito de la embolización adyuvante combinada con cirugía	280
8.4.4. Influencia del tiempo de espera entre el debut hemorrágico y el tratamiento	282
8.4.5. ¿Se deben tratar de forma invasiva las MAV no hemorrágicas?	284

9. Conclusiones	289
10. Bibliografía	291
Anexos	325
I. Ficha de datos del paciente	325
II. Ficha de datos de la MAV	326
III. Ficha de datos de cada sesión de embolización	327
IV. Ficha de datos de tratamiento no embolizante	328

Índice de Figuras

Figura 1. Configuración normal de los segmentos de la aorta torácica y los principales troncos supraaórticos (reconstrucción volumétrica sagital oblicua)	9
Figura 2. Origen común del TB y de la ACCI y origen directo de la arteria vertebral izquierda en el arco aórtico (AngioRM con reconstrucción MIP (proyección de máxima intensidad) sagital oblicua)	12
Figura 3. A) Dos variantes anatómicas de la aorta: origen común del TB y de la ACCI y arteria vertebral izquierda con origen directo en el arco aórtico y una anomalía congénita que consiste en una ASCDA con origen en la porción más distal del arco aórtico. Se observa una dilatación aneurismática de la aorta descendente proximal (Reconstrucción volumétrica sagital oblicua). B) Arco aórtico izquierdo y ASCDA desde su porción más distal con trayecto retroesofágico. T: tráquea. E: esófago (Plano axial oblicuo)	13
Figura 4. A) Arco aórtico derecho con la salida consecutiva de las cuatro ramas supraaórticas: ACCD, ACCI, ASCD y ASCIA originada desde un divertículo de Kommerell (D) (Visión anterior de reconstrucción volumétrica sagital oblicua). B) Arco aórtico derecho y divertículo de Kommerell (D) en el origen de la ASCIA. T: tráquea. E: esófago (Plano axial oblicuo)	14
Figura 5. Diagrama anatómico lateral de la ACE y sus ocho ramas principales	16
Figura 6. Arteria carótida interna izquierda en proyecciones lateral (A) y anteroposterior (B) mostrando sus diferentes segmentos. (Líneas paralelas blancas: ligamento petrolingual; Flecha amarilla: arteria oftálmica; Círculos amarillos: aberturas endo y exocraneales del conducto carotídeo)	19
Figura 7. Diagrama anatómico del polígono de Willis visualizado desde arriba	24
Figura 8. Vista anteroposterior de las ACA y sus ramas. A1: segmento horizontal o precomunicante; A2: segmento vertical o postcomunicante; AcoA: arteria comunicante anterior; ALEM: arterias lenticuloestriadas mediales; ARH: arteria recurrente de Heubner; Flechas verdes: arterias pericallosas; Flechas azules: arterias callosomarginales (Dibujo anatómico)	27
Figura 9. Proyección anteroposterior de la ACM y sus cuatro segmentos (S: cisura de Silvio) (Dibujo anatómico)	29
Figura 10. Segmentos de la ACP vista desde arriba (Dibujo anatómico)	31
Figura 11. Vista lateral de los segmentos de la arteria vertebral (Dibujo anatómico)	33
Figura 12. Vista lateral del sistema vertebrobasilar y sus ramas principales (Dibujo anatómico)	34
Figura 13. Visión lateral de los senos venosos duros (Dibujo anatómico)	38
Figura 14. Proyección lateral de ACI con las principales venas superficiales: Flecha blanca: Vena cerebral media superficial; Flecha negra grande: Vena de Trolard; Flecha negra pequeña: Vena de Labbé	43
Figura 15. Vista desde arriba de las venas subependimarias (Dibujo anatómico)	44
Figura 16. Venas de la fosa posterior (Dibujo anatómico)	46
Figura 17. Esquema de una MAV (Flecha negra curva: nido; Flecha negra hueca: vena de drenaje dilatada tortuosa; Flecha amarilla: aneurisma en el nido; Flecha negra corta: aneurisma en arteria nutricia)	54

Figura 18. Comunicación directa entre sistemas arterial y venoso en una MAV sin red capilar interpuesta	56
Figura 19. Clasificación de las MAV en función de la escala modificada de Spetzler-Martin según las combinaciones de las diferentes variables (tamaño, elocuencia y drenaje venoso)	62
Figura 20. Angiógrafo digital biplano	109
Figura 21. Fijación del marco estereotáxico en la cabeza del paciente	119
Figura 22. Planificación del tratamiento de una MAV en tronco encefálico	120
Figura 23. TAC Siemens Somatom Emotion	151
Figura 24. Hallazgos compatibles con MAV cerebelosa derecha. A) TAC sin contraste; B) TAC con contraste	152
Figura 25. GE Signa® ExciteTM 1.5T HD	152
Figura 26. MAV parietal izquierda compacta con “vacío de flujo”. A) RM axial DP; B) RM parasagital FSE-T1; C) Angio-RM en 3D TOF	153
Figura 27. Angiógrafo Philips Integris 3000	154
Figura 28. Angiógrafo biplano Philips Allura 5000	154
Figura 29. Determinación del tamaño de una MAV mediante proyecciones AP y lateral	155
Figura 30. Elipsoide	155
Figura 31. Determinación del tamaño de una MAV (MAV nº 61) mediante proyecciones AP y lateral de arteriografía.	156
Figura 32. Esquema de los tipos de drenaje venoso de una MAV	157
Figura 33. Esquema de la ectasia y estenosis venosas	157
Figura 34. Esquema de los diferentes tipos de aneurismas según su localización	158
Figura 35. Introdutor de catéteres Cordis®	160
Figura 36. Guía M Terumo®	160
Figura 37. Catéter angiográfico Cordis®	161
Figura 38. Catéter guía (portador) Envoy® y llave en Y	161
Figura 39. Microguía Hybrid Wire®	162
Figura 40. Microcatéter Magic® 1.2F	163
Figura 41. Microcatéter Sonic® con detalle de su fragmento distal desprendible	163
Figura 42. Aplicación de vapor para modificar la punta de un microcatéter Magic®	163
Figura 43. Pasos correspondientes a la técnica de Seldinger para el acceso vascular	164-165
Figura 44. Pasos correspondientes al procedimiento de la introducción de la microguía a través del microcatéter	166
Figura 45. Histoacryl® (B.Braun Aesculap AG)	167
Figura 46. Glubran 2® (GEM Srl)	167
Figura 47. Lipiodol Ultra-Fluide® (Guerbet)	167
Figura 48. Onyx® (Micro Therapeutics Inc)	168
Figura 49. Ivalon®	168
Figura 50. Procedimiento de aplicación de Glubran 2® y Lipiodol Ultra-Fluide®	170

Figura 51. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización curativa	222-223
Figura 52. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo con una sola sesión de embolización y un único pedículo embolizado	230-231
Figura 53. Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior y disminución de ectasia venosa mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía	234-235
Figura 54. Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía	237-238
Figura 55. Imágenes correspondientes a un caso de <i>outlier</i> con tiempo de espera demasiado largo hasta realizarse la radiocirugía, ya que en un principio se considero cerrada por embolización, pero en el control anual se reabrió, por lo que se remitió a radiocirugía	240-242
Figura 56. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización y cirugía	243-244
Figura 57. Esquema del método de cálculo del volumen de MAV según Söderman y cols (2000)	254

Índice de Tablas

Tabla 1. Clasificación histopatológica de Virchow (1863)	48
Tabla 2. Clasificación histopatológica de Cushing y Bailey (1928)	48
Tabla 3. Clasificación histopatológica de Russel y Rubinstein (1963)	49
Tabla 4. Clasificación histopatológica de McCormick (1966)	49
Tabla 5. Clasificación funcional de las malformaciones vasculares cerebrales	50
Tabla 6. Clasificación topográfica de Yasargil (1987)	57
Tabla 7. Clasificación topográfica de Voogd (1988)	57
Tabla 8. Clasificación topográfica de MAV basada en imágenes de RM (Valavanis, 1996)	58
Tabla 9. Clasificación de las MAV según su angioarquitectura	58
Tabla 10. Clasificación de las MAV según su tamaño (Yarsagil, 1987)	59
Tabla 11. Clasificación de Spetzler y Martin (1986)	60
Tabla 12. Subclasificación del grado III según Lawton (2003)	61
Tabla 13. Clasificación radioquirúrgica de Nataf y cols (1998)	63
Tabla 14. Clasificación radioquirúrgica de Pollock (2002)	64
Tabla 15. Factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis y sus receptores	76
Tabla 16. Acciones y papel en las MAV de los factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis	76
Tabla 17. Acciones y papel en las MAV de las proteínas estructurales y de la matriz extracelular que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis	81
Tabla 18. Acciones y papel en las MAV de otros tipos celulares que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis	83
Tabla 19. Evolución de la incidencia de MAV (Brown y cols, 1996)	86
Tabla 20. Resumen del riesgo estimado anual de hemorragia en MAV	94
Tabla 21. Clasificación de aneurismas relacionados con las MAV (Kondziolka y cols, 1988)	98
Tabla 22. Clasificación de aneurismas relacionados con las MAV (Perata y cols, 1994)	98
Tabla 23. Resultados de los principales informes sobre radiocirugía estereotáxica Gamma Knife y LINAC para MAV	118
Tabla 24. Principales materiales de embolización	133
Tabla 25. Edad de presentación clínica según el sexo	179
Tabla 26. Distribución de sexos según categoría de edad	179
Tabla 27. Clínica de debut	180
Tabla 28. Clínica de debut de tipo hemorrágico (n=52)	180
Tabla 29. Clínica de debut de tipo no hemorrágico (n=85)	180
Tabla 30. Relación de la clínica de debut con el sexo y la edad	181
Tabla 31. Localización anatómica general de las MAV	182

Tabla 32. Localización anatómica detallada de las MAV	182
Tabla 33. Relación de la localización hemisférica de las MAV con sexo y edad del paciente	183
Tabla 34. Relación de la localización anatómica de las MAV con sexo y edad del paciente	183
Tabla 35. Relación de la clínica de presentación con localización anatómica de las MAV	184
Tabla 36. Relación de la localización anatómica de las MAV con clínica de presentación no hemorrágica (n=86)	184
Tabla 37. Distribución de las MAV según tipo	184
Tabla 38. Relación del volumen inicial (cm ³) de las MAV con clínica de presentación	185
Tabla 39. Relación del volumen inicial categorizado de las MAV con clínica de presentación	185
Tabla 40. Relación del drenaje venoso de las MAV con localización anatómica general	186
Tabla 41. Relación de la escala de Spetzler-Martin con volumen inicial de la MAV	188
Tabla 42. Relación de la escala de Spetzler-Martin con tamaño inicial de la MAV	188
Tabla 43. Relación de la escala de Spetzler-Martin con índice morfológico de la MAV	189
Tabla 44. Relación de la escala de Spetzler-Martin con drenaje venoso de la MAV	189
Tabla 45. Relación de la escala de Spetzler-Martin con elocuencia de la MAV	189
Tabla 46. Subtipos de la MAV de grado III (escala de Lawton)	190
Tabla 47. Relación de la escala de Lawton con volumen inicial de la MAV	190
Tabla 48. Relación de la escala de Lawton con tamaño inicial de la MAV	191
Tabla 49. Relación de la escala de Lawton con elocuencia de la MAV	191
Tabla 50. Relación de la escala de Lawton con drenaje venoso de la MAV	191
Tabla 51. Relación de los factores de riesgo de sangrado con la escala de Spetzler-Martin	192
Tabla 52. Número de factores de riesgo por MAV	192
Tabla 53. Tipos de factores de riesgo por MAV	193
Tabla 54. MAV que no recibieron embolización como tratamiento principal	194
Tabla 55. Relación de la decisión de no embolizar con escala de Spetzler-Martin	195
Tabla 56. Relación de la decisión de no embolizar con única vena de drenaje	195
Tabla 57. Distribución de las MAV según número de sesiones de embolización	196
Tabla 58. Relación del número de sesiones de embolización con volumen de MAV	197
Tabla 59. Relación del número de sesiones de embolización con tamaño de MAV	197
Tabla 60. Relación del número de sesiones de embolización con ectasias venosas	198
Tabla 61. Relación del número de sesiones de embolización con fístulas intranidales	198
Tabla 62. Relación del material de embolización con índice morfológico de MAV	199
Tabla 63. Resumen de las complicaciones en MAV a las que se les realizó embolización	199
Tabla 64. Relación entre complicaciones técnicas y complicaciones isquémicas	200
Tabla 65. Relación entre complicaciones técnicas y complicaciones hemorrágicas	201
Tabla 66. Relación entre complicaciones técnicas con variables demográficas y clínicas de debut	203
Tabla 67. Relación entre complicaciones técnicas con localización y morfología de la MAV	204

Tabla 68. Relación entre complicaciones técnicas con factores de riesgo vascular	205
Tabla 69. Relación entre complicaciones técnicas con embolización	206
Tabla 70. Relación entre complicaciones isquémicas con variables demográficas y clínicas de debut	207
Tabla 71. Relación entre complicaciones isquémicas con localización y morfología de la MAV	208
Tabla 72. Relación entre complicaciones isquémicas con factores de riesgo vascular	209
Tabla 73. Relación entre complicaciones isquémicas con embolización	209
Tabla 74. Relación entre complicaciones hemorrágicas con variables demográficas y clínicas de debut	210
Tabla 75. Relación entre complicaciones hemorrágicas con localización y morfología de la MAV	210-211
Tabla 76. Relación entre complicaciones hemorrágicas con factores de riesgo vascular	212
Tabla 77. Relación entre complicaciones hemorrágicas con embolización	212
Tabla 78. Éxito en la eliminación de factores de riesgo mediante embolización	213
Tabla 79. Grado de éxito logrado en la eliminación de factores de riesgo de sangrado mediante embolización	214
Tabla 80. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el volumen inicial de las MAV	215
Tabla 81. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el tamaño inicial de las MAV	215
Tabla 82. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el drenaje venoso de las MAV	216
Tabla 83. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con la escala de Spetzler-Martin	217
Tabla 84. Tratamientos aplicados a las 125 MAV analizadas y el resultado conseguido	219
Tabla 85. Relación del tipo de tratamiento con número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión (media)	220
Tabla 86. Probabilidad del siguiente tratamiento antes de cada sesión de embolización	221
Tabla 87. Relación del tipo de tratamiento con el volumen final y grado de obliteración de la MAV (media±DS)	222
Tabla 88. Relación del resultado del tratamiento embolizante con las características del paciente y el debut clínico de la MAV	224
Tabla 89. Relación del resultado del tratamiento embolizante con la localización y las dimensiones de la MAV	225
Tabla 90. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el drenaje venoso, elocuencia y escalas de Spetzler-Martin y de Lawton	226
Tabla 91. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de factores de riesgo de sangrado la MAV antes de la embolización	227
Tabla 92. Relación del resultado del tratamiento embolizante con la presencia de factores de riesgo vascular de la MAV antes de la embolización	227
Tabla 93. Tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización según el debut clínico	228
Tabla 94. Relación entre eliminación completa de la MAV y el tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización	228

Tabla 95. Relación entre eliminación completa de la MAV con sólo embolización y el tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización	229
Tabla 96. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de sesiones de embolización	230
Tabla 97. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión (media)	230
Tabla 98. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el material empleado en la embolización	232
Tabla 99. Relación del resultado del tratamiento embolizante con las incidencias y complicaciones durante la embolización	232
Tabla 100. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el volumen final de las MAV tras la embolización	233
Tabla 101. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con las características del paciente y el debut clínico	234
Tabla 102. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con la localización y el volumen post-embolización de la MAV	234
Tabla 103. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con drenaje venoso y elocuencia de la MAV	235
Tabla 104. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con la presencia de factores de riesgo vascular de la MAV después de la embolización	239
Tabla 105. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de factores de riesgo de sangrado la MAV después de la embolización	240
Tabla 106. Relación entre eliminación completa de la MAV con embolización y radiocirugía y el tiempo de espera entre última embolización y radiocirugía (excluidos <i>outliers</i>)	243
Tabla 107. Relación entre eliminación completa de la MAV con embolización y radiocirugía y el tiempo de espera entre última embolización y radiocirugía (excluidos <i>outliers</i>)	244
Tabla 108. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de sesiones de embolización	245
Tabla 109. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión	245
Tabla 110. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el material empleado en la embolización	246
Tabla 111. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con las incidencias y complicaciones durante la embolización	246
Tabla 112. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el volumen final y grado de obliteración de la MAV	247
Tabla 113. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el volumen inicial y final de la MAV estratificado por volumen inicial	247
Tabla 114. Evolución cronológica de la clínica de debut hemorrágica	257
Tabla 115. Clínica de los pacientes con debut no hemorrágico	258

Tabla 116. Mortalidad y morbilidad asociada a embolización	271
Tabla 117. Obliteración completa con sólo embolización con cianocrilatos y promedio de sesiones realizadas	275
Tabla 118. Obliteración completa con sólo embolización con Onyx® y promedio de sesiones realizadas	275

Resumen

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) intracraneales son conexiones anormales entre arterias y venas que conducen a un cortocircuito arteriovenoso formando una red de vasos denominado nido.

Para explicar el origen de las MAV se ha propuesto la teoría de la existencia de un defecto genético del endotelio postcapilar junto con la acción de uno o varios factores desencadenantes, haciendo de la MAV una enfermedad venosa con reclutamiento arterial. El cultivo de células endoteliales de las MAV muestra un defecto en la regulación del crecimiento, indicando una remodelación vascular displásica, que puede ser parte del proceso evolutivo de la MAV. También existen indicios de que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) influye en el origen o recurrencia de las MAV. Independientemente de los mecanismos causales, las MAV son lesiones dinámicas que evolucionan, que pueden aumentar de tamaño o desaparecer de forma espontánea.

Las tasas de detección oscilan entre 1.1 a 1.3 por 100 000 pacientes-año. Son las responsables del 2.0% de todos los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos y normalmente se presentan antes de los 40 años. La forma más común de presentación clínica es la hemorragia. Otros modos de presentación pueden ser convulsiones, cefalea, déficits neurológicos o como hallazgo casual. Hay que tener en cuenta que los síntomas clínicos observados y su gravedad dependen de la localización y tamaño de la MAV. Por ello para una mejor comprensión y estudio de las diferentes presentaciones clínicas es fundamental la utilización de técnicas diagnósticas por imagen que corroboren la existencia de una MAV ante la sospecha clínica, pero también desempeñan un papel fundamental para establecer el pronóstico de MAV con debut hemorrágico.

Las opciones en el manejo de las MAV intracraneales incluye al tratamiento médico, la escisión quirúrgica, la radiocirugía y la embolización. Para las MAV grandes o complejas, el enfoque multidisciplinar es a menudo la mejor estrategia de tratamiento.

El objetivo principal de este trabajo es estimar la probabilidad de éxito en el tratamiento multidisciplinar de las MAV intracraneales utilizando la embolización, sola o combinada con cirugía o radiocirugía, así como determinar los factores que influyen en dicho éxito. Para ello, se ha realizado un estudio retrospectivo de 139 MAV intracraneales diagnosticadas y/o tratadas entre febrero de 1991 y febrero del 2008 por el equipo médico de la Sección de Neurointervencionismo del Hospital Universitario Miguel Servet con un seguimiento de los pacientes hasta el año 2012.

La embolización como único tratamiento ha conseguido el cierre completo en el 26.8% de los casos con una escasa tasa de morbimortalidad, lográndose los mejores resultados en las MAV de pequeño tamaño y con drenaje superficial. En las MAV

localizadas en áreas no elocuentes la embolización combinada con cirugía ha mostrado los mejores resultados, con un cierre del 100.0% de los casos, mientras que la embolización seguida de radiocirugía ha logrado el cierre en el 69.1% de los casos. El porcentaje de reducción del nido tras la embolización es similar o mayor que los publicados.

En relación con los factores de riesgo de sangrado evaluados se ha constatado una reducción significativa de los mismos mediante la embolización.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, con un largo seguimiento y con bajas complicaciones, apoyarían la decisión de aplicar a todas las MAV intracraneales un tratamiento multidisciplinar activo.

Abstract

Brain arteriovenous malformations (AVM) are abnormal connections between arteries and veins leading to arteriovenous shunting with an intervening network of vessels also called nidus.

It has been proposed that the development of an AVM might be a gene defect of the post-capillary endothelium combined with the effect of one or several triggers, making AVMs primarily a venous disease with arterial recruitment. Cultured endothelial cells that originate from AVMs have a defective growth regulation, indicating an ongoing dysplastic vascular remodeling, which may be part of the process of AVM evolution. There are also indications that vascular endothelial growth factor (VEGF) may influence in the origin of AVM or their recurrence. Whatever the causal mechanisms, AVMs are dynamic lesions that evolve, which may increase in size or disappear spontaneously.

Detection rates range from 1.1 to 1.3 per 100 000 patients-year. They are responsible for 2.0% of all hemorrhagic strokes and usually present before the age of 40 years. The most common presenting symptom of AVMs is hemorrhage. Other symptoms include seizures, headache, neurological deficit and incidental finding. Keep in mind that the observed clinical symptoms and their severity depend on the location and size of the AVM. So for better understanding and study of different clinical presentations is essential the use of diagnostic imaging techniques to corroborate the existence of a MAV on clinical suspicion, but also play a key role in establishing the prognosis of hemorrhagic AVM debut.

The options for brain AVM management include medical management only, surgical excision, radiosurgery and embolization therapy. For large or complex AVMs a multidisciplinary approach is often the best strategy.

The main objective of this work is to estimate the probability of success in the multidisciplinary treatment of intracranial AVM using embolization, alone or combined with surgery or radiosurgery, and to determine the factors that influence that success. So, we have carried out a retrospective study of a series of 139 cases of brain AVMs diagnosed and/or treated between February 1991 and February 2008 by the medical team of the Section of Neurointervencionism of the Hospital Universitario Miguel Servet with patient follow-up through 2012.

Embolization as monotherapy has achieved complete closure in 26.8% of cases with a low rate of morbidity and mortality, while the best results in small AVMs and surface drainage. Embolization followed by surgery has achieved the best results with a complete success of 100.0% of the cases of AVMs located in not eloquent areas. Embolization combined with radiosurgery has achieved closure in 69.1% of cases. The

percentage reduction of the nidus after embolization is similar or greater than those published.

In relation to studied bleeding risk factors, it has been observed a significant reduction of them with embolization.

The results obtained in our study, with a long follow-up and low complications, support the decision of treat all brain AVMs with an active multidisciplinary treatment.

1. Introducción



1. Introducción

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) intracraneales son una causa importante de accidente cerebrovascular hemorrágico en la población joven, sólo superada por la rotura de un aneurisma arterial.

Son anomalías congénitas del desarrollo de los vasos que se producen al persistir las comunicaciones directas entre los canales arteriales y venosos sin existir una red capilar interpuesta. Esta comunicación persistente entre arterias y venas representa un entramado de vasos anormales denominado nido que reemplaza al lecho vascular constituido por arteriolas y capilares normales. El nido permite un alto flujo a través de los aportes arteriales de la MAV y canaliza un elevado volumen de sangre a presiones relativamente altas hacia el sistema venoso cerebral con el consiguiente riesgo de rotura vascular y hemorragia (Kaplan y cols, 1961).

En general las MAV intracraneales tienden a localizarse en zonas de circulación limítrofe con aferencias provenientes de ramas distales de las arterias cerebrales o cerebelosas (Krayenbühl y cols, 1979; Choi y cols, 2005); y presentan sintomatología entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, aunque pueden ser diagnosticadas en cualquier grupo de edad (Brown y cols, 1988; Itoyama y cols, 1989).

La rareza de las MAV intracraneales en la población pediátrica sugiere que probablemente no existen en el momento del nacimiento, sino que se desarrollan o se expresan más adelante en la vida (Yasargil, 1987). Se ha propuesto que el desarrollo de una MAV podría ser el efecto de uno o varios factores desencadenantes con un defecto genético del endotelio postcapilar, haciendo de la MAV una enfermedad venosa con reclutamiento arterial (Lasjaunias, 1997). No se ha encontrado ligamiento genético para MAV ni se ha demostrado que, con raras excepciones, sea familiar (Barre y cols, 1978; Boyd y cols, 1985; Brill y cols, 1995; Larsen y cols, 1997; Lasjaunias, 1997). Otros autores han sugerido que las MAV pueden surgir por una respuesta hemodinámica patológica a factores exógenos, tales como los traumatismos (Stehbens y Jones, 1999). Los cultivos de células endoteliales de las MAV de localización periférica tienen defectuosa la regulación del crecimiento, lo que indica una remodelación vascular displásica en curso, que puede ser parte del proceso evolutivo de la MAV (Wautier y cols, 1999). También hay indicios de que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) puede ser importante en el origen de las MAV o su recurrencia después del tratamiento (Sonstein y cols, 1996; Sure y cols, 2001; Koizumi y cols, 2002). Las MAV pueden aumentar de tamaño debido a la dilatación de vasos o a la angiogénesis perinidal. Independientemente de los mecanismos, las MAV representan lesiones dinámicas que evolucionan, que pueden aumentar de tamaño o desaparecer espontáneamente (Sorgo, 1938; Waltimo, 1973; Pile-Spellman y

cols, 1986; Yasargil, 1987; Morioka y cols, 1988; Mandybur y Nazek, 1990; Kondziolka y cols, 1992; Kader y cols, 1996; Sonstein y cols, 1996; Lindqvist y cols, 2000).

En el pasado, la mayoría de las MAV anunciaban su presencia mediante la hemorragia (70.0% en el momento del diagnóstico), a veces con resultados devastadores, con una importante morbilidad a largo plazo y una elevada mortalidad (la combinación de la morbimortalidad a 10 años era del 27.0%) (Ondra y cols, 1990). Sin embargo, estos supuestos se basan en gran medida en datos anteriores a la aparición de las técnicas de imagen y por tanto, ahora, han sido cuestionados por el aumento de la disponibilidad de pruebas de imagen cerebral no invasiva, especialmente la Resonancia Magnética (RM), la cual, ha generado un elevado número de casos de MAV sin presentación hemorrágica. Por tanto, hoy en día, las MAV intracraneales se diagnostican con más frecuencia que antaño. Las tasas de detección oscilan entre 1.1 a 1.3 por 100 000 pacientes-año en función de la disponibilidad de la RM cerebral (Brown y cols, 1996a; Al-Shahi y cols, 2003; Stapf y cols, 2003a).

Un hecho importante que hay que tener en cuenta es que los síntomas clínicos observados y su gravedad dependen de la localización y tamaño de la MAV. Por ello para una mejor comprensión y estudio de las diferentes presentaciones clínicas es fundamental la utilización de técnicas diagnósticas por imagen que corroboren la existencia de una MAV ante la sospecha clínica, pero también desempeñan un papel fundamental para establecer el pronóstico de MAV con debut hemorrágico. Entre las técnicas diagnósticas que permiten conocer la presencia y la arquitectura de las MAV se incluyen la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la RM y la arteriografía (Lasjaunias, 2003).

Como ya hemos comentado la hemorragia es el síntoma más grave de las MAV, y por ello existe gran interés en establecer el riesgo de aparición y de recurrencia con el fin de tratar las MAV lo más temprano posible para poder evitarla. Otro factor importante que se debe considerar es el riesgo de recurrencia del sangrado tras la presentación clínica inicial con hemorragia, que suele ser elevada a corto plazo (Brown y cols, 1988; Mast y cols, 1997). Debemos valorar que la mortalidad tras un episodio hemorrágico varía del 15.0 al 20.0%, mientras que hasta el 30.0% de los casos puede presentar graves secuelas incapacitantes (Crawford y cols, 1986).

La decisión sobre el tratamiento más adecuado debe tomarse de forma conjunta por neurólogos, neurorradiólogos intervencionistas, neurocirujanos y especialistas en radioterapia estereotáxica. Hoy en día existe controversia en el manejo terapéutico de las MAV, desde la indicación del tratamiento o abstención terapéutica, hasta los criterios de tratamiento quirúrgico, endovascular, radioquirúrgico o la combinación de éstos.

Todos los tratamientos tienen un objetivo similar: la obliteración o eliminación de la MAV de la circulación sanguínea. La embolización es diferente en tanto en cuanto, las

MAV pueden también tratarse sólo parcialmente. La estrategia endovascular se centra en la exclusión de los puntos débiles (puntos de riesgo de sangrado), tales como aneurismas o fistulas intranidales de alto flujo o puede emplearse para disminuir el volumen de la MAV para ser susceptible de tratamiento con la radiocirugía o cirugía. Por lo tanto, la embolización, también puede considerarse como un tratamiento complementario a la cirugía o radiocirugía, que en la mayoría de los casos se requiere para conseguir una obliteración completa. A veces, debido al tamaño y localización de la lesión, no es posible la curación y por tanto, la embolización puede ser paliativa, dirigida a la reducción del riesgo de hemorragia y el alivio de los síntomas. En ausencia de un conocimiento completo y adecuado de herramientas para la evaluación de los riesgos y beneficios de cada tratamiento en cada situación, las decisiones tienden a ser subjetivas y, además, sesgadas, ya que la pauta terapéutica se orienta hacia los tratamientos disponibles "en el propio centro hospitalario" (Söderman y cols, 2003).

2. Justificación



2. Justificación

Las MAV intracraneales son lesiones complejas que requieren un tratamiento multidisciplinar. Cualquiera que sea la modalidad terapéutica que se aplique, debe conseguir la cancelación del nido o núcleo malformativo mediante la oclusión o extirpación. Cada modalidad de tratamiento muestra resultados independientes en cuanto al intervalo de obliteración y de morbimortalidad, aunque se ha demostrado que los mejores resultados se obtienen con el uso combinado de éstos después de un exhaustivo análisis integrado que comprenda la localización, el tamaño, la angioarquitectura, el patrón vascular y la histopatología. Hoy en día no es posible considerar un enfoque moderno del tratamiento de las MAV intracraneales si se tiene en cuenta sólo una modalidad terapéutica, aunque la ausencia de algoritmos de manejo plenamente aceptados mantiene todavía la controversia de cuál es el proceder más efectivo en relación coste-beneficio, imponiéndose la concepción de realizar un análisis y discusión multidisciplinar de cada paciente entre neurorradiólogos intervencionistas, neurocirujanos y radioterapeutas.

Existe una gran polémica acerca del tratamiento de las MAV intracraneales en relación con la necesidad de tratar o no a las **MAV que no han debutado con hemorragia**. Por un lado hay autores que proponen tratar a las MAV no hemorrágicas de forma conservadora en vez de invasiva (Stapf y Mohr, 2007). Se basan en que la tasa de sangrado anual y la mortalidad es inferior a lo anteriormente establecido. Se considera que la tasa de sangrado anual en las MAV no hemorrágicas es del 2.0% y que con cada episodio de sangrado, la morbilidad neurológica asociada está entre el 20.0 y el 30.0% con una mortalidad del 10.0% (Graf y cols, 1983; Fults y Kelly, 1984; Crawford y cols, 1986; Brown y cols, 1988; Ondra y cols, 1990). Stapf y colaboradores (2006a), en su estudio, determinaron que la tasa de sangrado anual era del 1.3%; pero si se toma como la edad de 34 años el promedio de edad de la población con MAV, y una esperanza de vida de 44 años adicionales (42.25 años en los hombres y 46.75 años en las mujeres (Social Security, 2009), el riesgo acumulado de hemorragia de una MAV no hemorrágica es del 44.0%. En el caso de España este riesgo acumulado sería incluso mayor ya que la esperanza de vida supera en 4-5 años a la de EEUU.

Si los datos sobre la historia natural de las MAV no hemorrágicas siguen mostrando un riesgo significativo, entonces, ¿por qué no tratarlas? Revisando estudios anteriores, se observa que ninguna de las modalidades de tratamiento sugeridas (embolización, cirugía y radiocirugía) han sido estudiadas en ensayos clínicos controlados o en estudios observacionales. Cuando se analiza la morbilidad relacionada con el tratamiento, es importante utilizar los mismos criterios de evaluación que los utilizados cuando se analiza la morbilidad tras la hemorragia.

Se ha demostrado la relación entre la alta variabilidad de la historia natural y del riesgo del tratamiento con las características del paciente y con los factores de las MAV. El hecho de que exista tal cantidad de variables significativas sólo sirve para complicar aún más las decisiones de tratamiento, y hace que sea extremadamente difícil la extrapolación de los datos de los ensayos publicados a pacientes individuales. Aunque el estudio ARUBA (<http://www.arubastudy.org>) trata de ofrecer una solución definitiva a este debate, es poco probable que se logre este objetivo.

En última instancia, al igual que con cualquier enfermedad, y sin duda con una en la que el paciente se encuentra asintomático y con una morbilidad de futuro incierto, cada vez que se evalúan los riesgos y beneficios del tratamiento deben tenerse muy presentes los riesgos y beneficios de la mera observación.

En cuanto al grupo de las **MAV que debutan con hemorragia**, no está claro la modalidad de tratamiento ni el orden a establecer. Los tratamientos invasivos actuales comprenden la embolización endovascular (neurroradiología intervencionista), la escisión microquirúrgica (neurocirugía) y/o radioterapia estereotáxica (Ogilvy y cols, 2001). A pesar de los avances técnicos en estos tratamientos durante las últimas décadas, ninguno (ya sea individualmente o en combinación) ha sido probado en un estudio controlado. La evidencia de los resultados del tratamiento invasivo de las MAV se basa en cohortes muy seleccionadas, no controladas, y por lo general sin una evaluación independiente de los resultados. Además, han sido llevadas a cabo en centros individuales, siendo objeto de posibles sesgos en la selección del tratamiento y en la remisión (Hofmeister y cols, 2000). El progreso técnico, tanto en la investigación como en las intervenciones, limita la comparación entre las diferentes series de casos a lo largo del tiempo, mientras que el sesgo de selección y los diferentes enfoques de tratamiento complican la comparación transversal entre las diferentes series de un mismo periodo.

Las estrategias terapéuticas varían según el centro, país y continente en función de la tradición médica, el equipamiento técnico, la experiencia local, las convicciones personales y las políticas de los diferentes sistemas de seguros de salud. En muchos países, los pacientes con MAV son comúnmente remitidos al neurocirujano tras el primer diagnóstico. Mientras que la escisión quirúrgica (con o sin embolización previa) es el tratamiento estándar para la mayoría de las MAV en los EEUU, este tipo de tratamiento desempeña un papel más secundario en muchos países de Europa, donde el tratamiento endovascular (con o sin radioterapia complementaria) se considera la opción de tratamiento primario. Cualquiera que sea el algoritmo de tratamiento empleado, el objetivo de cualquier estrategia de tratamiento invasivo es la oclusión parcial o completa de la MAV con el fin de reducir el riesgo de una futura hemorragia. El posible riesgo de la intervención debe equilibrarse con el riesgo de la evolución

natural supuesta en cada caso, pero, como se ha indicado anteriormente, los datos disponibles en la actualidad no están controlados.

Nuestro estudio comprende una serie de MAV diagnosticadas en la Comunidad Autónoma de Aragón que han sido tratadas con los tres tipos de tratamiento, siendo la embolización el primer tipo de intervención, seguida o no de la cirugía o radiocirugía. Tiene la peculiaridad de que todos los pacientes han sido sometidos a un seguimiento a largo plazo, independientemente del tratamiento: embolización como fin curativo o paliativo y el seguimiento en aquellos pacientes con embolización + radiocirugía y/o embolización + cirugía.

3. Revisión Bibliográfica



3. Revisión Bibliográfica

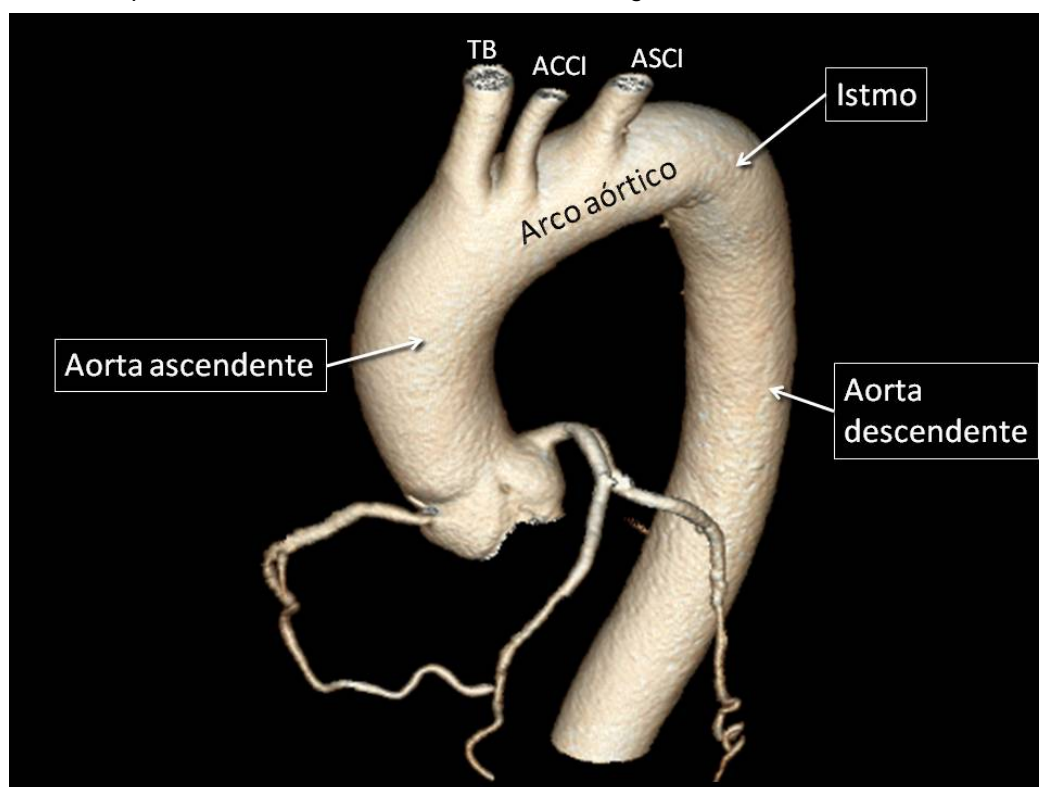
3.1. Anatomía de la vascularización cerebral

La anatomía vascular del encéfalo es fundamental para el diagnóstico por imagen del sistema nervioso, proporcionando la base anatómica necesaria para comprender la representación por imagen de las MAV intracraneales.

3.1.1. Arco aórtico y grandes vasos

Es necesario un buen conocimiento de la anatomía del arco aórtico y sus ramas así como las variantes anatómicas y anomalías congénitas más frecuentes para realizar una cateterización transfemoral segura y eficaz de los vasos cerebrales (Osborn, 1980). El arco aórtico es uno de los cuatro segmentos de la aorta torácica: aorta ascendente, arco aórtico, istmo y aorta descendente (Figura 1).

Figura 1. Configuración normal de los segmentos de la aorta torácica y los principales troncos supraaórticos (reconstrucción volumétrica sagital oblicua)



(Origen: TC multidetector Aquilion Toshiba de 64 hileras de detectores, Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

El arco aórtico se localiza en el mediastino superior, a la altura de la segunda articulación esternocostal derecha. La aorta entonces se incurva hacia atrás y hacia la izquierda sobre el hilio pulmonar izquierdo. Por tanto, el arco tiene dos curvaturas: una convexa hacia arriba y atrás y otra convexa hacia adelante que se incurva hacia la izquierda. Las principales ramas que surgen desde el arco aórtico son el tronco braquiocefálico (TB), la arteria carótida común izquierda (ACCI) y la arteria subclavia izquierda (ASCI) (Figura 1).

3.1.1.1. Tronco braquiocefálico (TB)

El tronco braquiocefálico también conocido como arteria innominada, es normalmente el primer vaso que nace del arco aórtico. Poco después de su origen se bifurca en las arterias subclavia derecha y arteria carótida común derecha:

- **Arteria subclavia derecha (ASCD):** Desde su origen discurre superolateralmente ascendiendo aproximadamente 2 cm por encima de la clavícula y pasa por detrás del músculo escaleno anterior. Sus ramas principales son la arteria vertebral derecha y la arteria mamaria interna derecha, así como los troncos tirocervical y costocervical derechos.
 - o *Arteria vertebral derecha:* Se origina desde la porción posterosuperior de la arteria subclavia derecha y discurre superiormente y después de introduce por el agujero de conjunción de la apófisis transversa derecha de la vértebra C6.
 - o *Arteria mamaria interna derecha:* Su origen se sitúa inferiormente a la anterior y después asciende por detrás de los cartílagos costales.
 - o *Tronco tirocervical derecho:* Surge desde la porción anterior de la ASCD y se divide inmediatamente en las ramas tiroidea inferior, supraescapulares y cervicales superficiales. La arteria tiroidea inferior da lugar a una pequeña rama, la arteria cervical ascendente, la cual se anastomosa con las arterias vertebrales, faríngeas ascendentes, occipitales y cervicales profundas.
 - o *Tronco costocervical derecho:* Procede de la ASCD distal al tronco tirocervical y las arterias vertebrales. Presenta las ramas intercostal superior y cervical profunda.
- **Arteria carótida común derecha (ACCD):** Se origina desde la porción proximal del tronco braquiocefálico, por detrás de la articulación esternoclavicular derecha. Asciende posterolateralmente y separada de la arteria carótida común izquierda por la tráquea, la glándula tiroides, la laringe y la faringe. Aproximadamente, a nivel cervical medio, a la altura de los cuerpos vertebrales C4 o C5, se bifurca en las arterias carótida externa (ACE) y carótida interna (ACI) derechas.

En general, las arterias carótidas comunes no poseen ramas propias, pero ocasionalmente las arterias tiroidea superior, la faríngea ascendente o las occipitales se pueden originar desde las arterias carótidas comunes.

3.1.1.2. Arteria carótida común izquierda (ACCI)

Suele ser el segundo vaso que surge del arco aórtico. Inicialmente asciende por delante de la tráquea y después se sitúa posterolateral ascendiendo a lo largo de su cara izquierda. Al alcanzar aproximadamente el borde superior del cartílago tiroideos, se bifurca en las ACE y ACI izquierdas.

3.1.1.3. Arteria subclavia izquierda (ASCI)

Es habitualmente la última rama del arco aórtico. Sus principales ramas son la arteria vertebral izquierda y los troncos tirocervical y costocervical izquierdos:

- **Arteria vertebral izquierda:** Parte desde la porción posterosuperior de la ASCI. Desde su origen, discurre cefálicamente y después se introduce por el agujero de conjunción de la apófisis transversa izquierda de la vértebra C6. En el 12.0% de los casos la arteria vertebral izquierda puede introducirse a otros niveles.
- **Tronco tirocervical izquierdo:** Se origina en la porción proximal de la ASCI, distal al origen de la arteria vertebral izquierda. Las mayores ramas de este vaso son la arteria tiroidea inferior y la arteria cervical ascendente.
- **Tronco costocervical izquierdo:** Surge de la ASCI distal al tronco tirocervical y las arterias vertebrales. Presenta las ramas intercostal superior y cervical profunda.

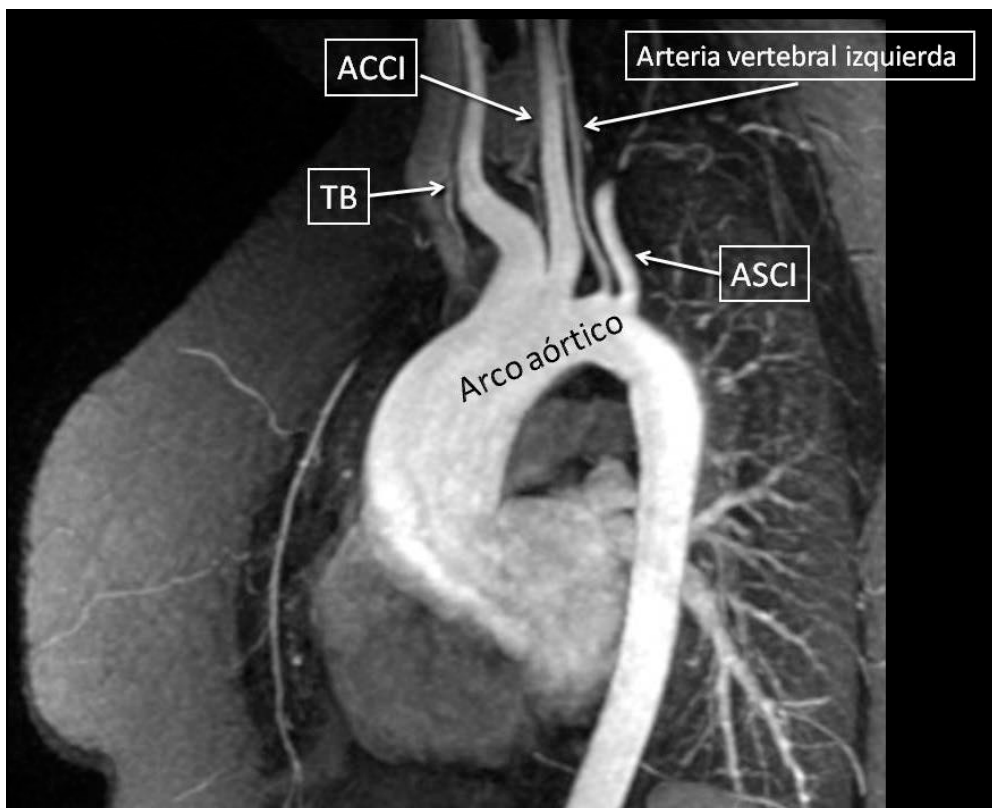
3.1.1.4. Variantes anatómicas

El orden típico del origen de los grandes vasos (TB como primera rama, seguida de la ACCI y la ASCI) se encuentra aproximadamente en dos tercios de los casos. Pueden existir variaciones de este patrón. El número de grandes vasos que se originan desde el cayado pueden ser como mínimo de dos y como máximo de seis (Zamir y Sinclair, 1991).

La variante normal más frecuente es el origen común del TB y la ACCI, denominada arco bovino, que ocurre en el 27.0% de los casos (Figura 2). En el 7.0% de los casos, la ACCI se origina desde la porción proximal del TB en lugar de hacerlo desde el arco aórtico. En el 1.0-2.0% de los casos, la ACCI y la ASCI comparten un origen común y forman un tronco braquiocefálico izquierdo. En el 0.5% de los casos la arteria vertebral izquierda se origina directamente desde el arco (y no desde la

ASCI), habiendo por tanto cuatro vasos y no tres (Figura 2). Esta arteria vertebral izquierda suele ser hipoplásica.

Figura 2. Origen común del TB y de la ACCI y origen directo de la arteria vertebral izquierda en el arco aórtico (ARM con reconstrucción MIP (proyección de máxima intensidad) sagital oblicua)



(Origen: RM General Electric Signa EXCITE 1.5 T, Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

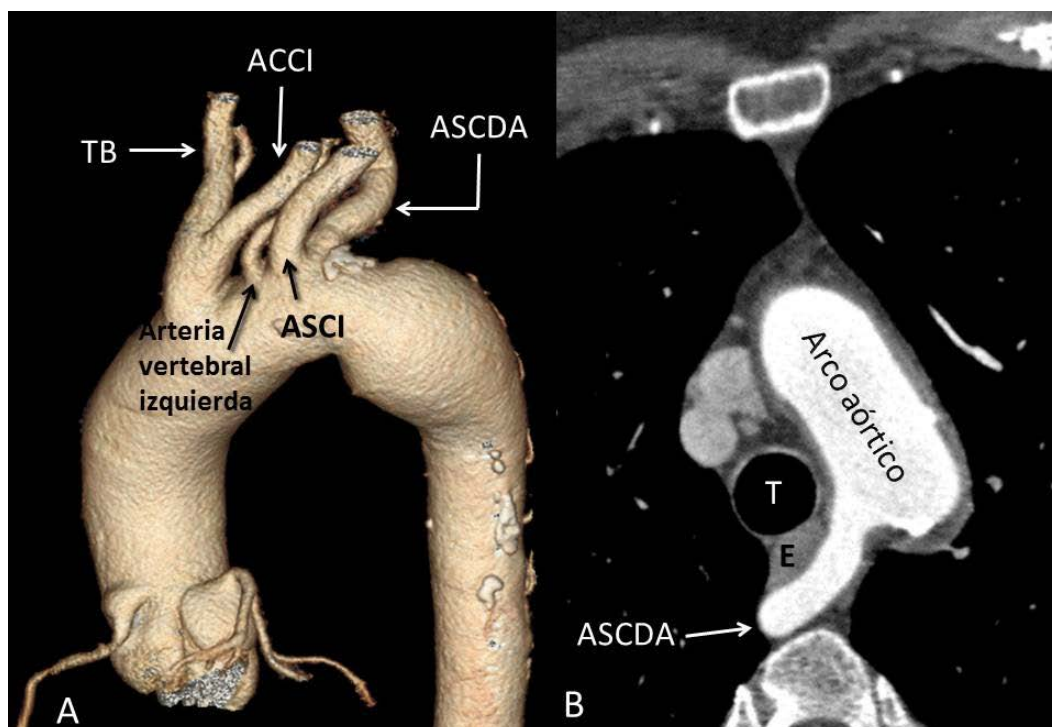
3.1.1.5. Anomalías congénitas

La mayoría de las anomalías del arco consisten en errores de posición o errores en el nivel de interrupción en el arco contralateral, lo cual determina la presencia o ausencia de grandes vasos aberrantes (Beigelman y cols, 1995). Las anomalías se dividen según la posición del cayado (izquierdo, derecho o doble), la localización de los vasos supraaórticos y la posición de la aorta ascendente. Entre las anomalías más frecuentes están el arco aórtico izquierdo con arteria subclavia derecha aberrante, el arco aórtico derecho con arteria subclavia izquierda aberrante y el doble arco aórtico.

- **Arco aórtico izquierdo con arteria subclavia derecha aberrante:** Esta anomalía congénita del arco tiene una prevalencia del 0.4-2.0%. Es consecuencia de la persistencia de la aorta dorsal embrionaria combinada con la involución del segmento del arco entre la ACCD y la ASCD (Freed y Low, 1997). Se observan cuatro vasos supraaórticos: la primera rama que se origina del arco es la ACCD,

seguida de la ACCI, la ASCD y por último la arteria subclavia derecha aberrante (ASCDa) (Figura 3). La ASCDA (también denominada arteria lusoria) se origina como última rama del arco y cruza el mediastino de izquierda a derecha por detrás del esófago. A veces, esta arteria aberrante puede originarse desde un divertículo aórtico (de Kommerell), que representa una persistencia parcial de la parte más distal del arco aórtico. Este tipo de anomalía puede ser un hallazgo aislado o puede presentarse junto a otras malformaciones cardiovasculares.

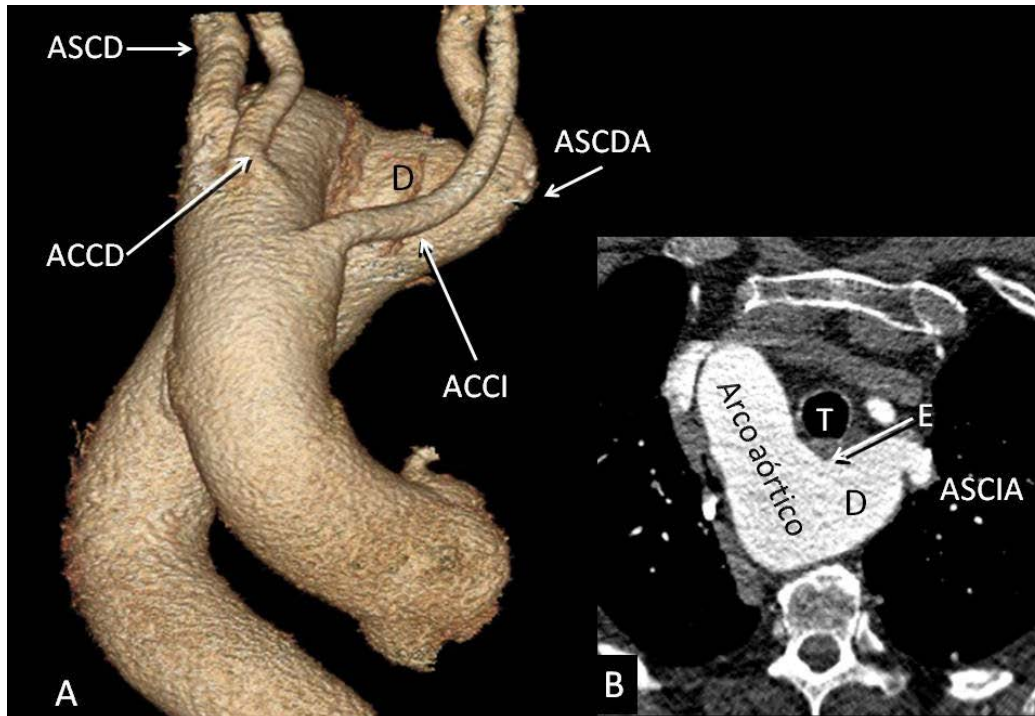
Figura 3. A) Dos variantes anatómicas de la aorta: origen común del TB y de la ACCI y arteria vertebral izquierda con origen directo en el arco aórtico y una anomalía congénita que consiste en una ASCDA con origen en la porción más distal del arco aórtico. Se observa una dilatación aneurismática de la aorta descendente proximal (Reconstrucción volumétrica sagital oblicua). B) Arco aórtico izquierdo y ASCDA desde su porción más distal con trayecto retroesofágico. T: tráquea. E: esófago (Plano axial oblicuo)



(Origen: TC multidetector Aquilion Toshiba de 64 hileras de detectores, Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

- **Arco aórtico derecho con arteria subclavia izquierda aberrante:** En esta anomalía se originan cuatro vasos desde el arco aórtico derecho. La ACCI es la primera rama seguida de la ACCD y la ASCD. La arteria subclavia izquierda aberrante (ASCIA) se origina como última rama y generalmente desde un divertículo de Kommerell (Figura 4). Existe también el arco aórtico derecho con ramificación en espejo; en esta anomalía, una arteria innominada izquierda (de la que nacen la ACCI y la ASCI es la primera rama aórtica, seguida de la ACCD y de la ASCD. Otro tipo de arco aórtico derecho es el que cursa con arteria subclavia izquierda aislada y se suele asociar con tetralogía de Fallot (Jaffe, 1991).

Figura 4. A) Arco aórtico derecho con la salida consecutiva de las cuatro ramas supraaórticas: ACCD, ACCI, ASCD y ASCIA originada desde un divertículo de Kommerell (D) (Visión anterior de reconstrucción volumétrica sagital oblicua). B) Arco aórtico derecho y divertículo de Kommerell (D) en el origen de la ASCIA. T: tráquea. E: esófago (Plano axial oblicuo)



(Origen: TC multidetector Aquilion Toshiba de 64 hileras de detectores, Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Miguel Servet de Zaragoza)

- **Doble arco aórtico:** Embriológicamente representa la persistencia de los cuatro arcos aórticos fetales. El doble arco aórtico con ambos arcos presentes es la forma más frecuente. La aorta ascendente se divide en dos partes, arco aórtico derecho e izquierdo. El derecho es mayor que el izquierdo. Los dos arcos rodean al esófago y a la tráquea, uniéndose posteriormente para formar la aorta descendente. De cada arco se origina una arteria carótida común y una arteria subclavia (Jaffe, 1991).

3.1.2. Arteria carótida externa (ACE)

Las arterias carótidas comunes terminan dividiéndose en la ACE y ACI, aproximadamente a la altura de C4. La ACE es la más pequeña de las dos ramas terminales de la carótida común. Esta arteria irriga la mayoría de las estructuras de la cabeza y el cuello (excluyendo el cerebro y el ojo). La ACE presenta numerosas anastomosis con las carótidas internas y con el sistema vertebrobasilar. Con el aumento de la cateterización selectiva de la ACE en procedimientos intervencionistas, la comprensión de la anatomía normal de la ACE y el reconocimiento de estas anastomosis se han convertido en una necesidad.

3.1.2.1. Desarrollo normal

Como la mayoría de los vasos cerebrales, la ACE se desarrolla mediante una combinación de evaginaciones e involuciones de vasos y la absorción de canales preexistentes que crecen de diferentes vasos precursores indiferenciados.

La primera bolsa faríngea aparece a las tres o cuatro semanas de gestación. Una red de vasos plexiformes que rodea a estas bolsas se unen para formar unos canales anastomóticos en forma de arco que conectan la aorta dorsal y ventral. Estos canales fenestrados son el primer y segundo arcos aórticos embriológicos. A la cuarta semana de gestación los dos primeros arcos aórticos comienzan a regresar. Otros canales transitorios llamados arterias faríngeas ventrales (AFV) crecen simultáneamente desde la aorta ventral para irrigar las bolsas faríngeas. El tronco definitivo de la ACE surge como una evaginación (brote) *de novo* del tercer arco embriológico (Williams, 1995). Las AFV regresan al tiempo que las ACE se desarrollan.

3.1.2.2. Relaciones

Inicialmente discurre anterior y medial a la ACI, después se dirige posterolateralmente para ascender en la vaina carotídea, localizándose por delante de la vena yugular interna. La ACE está cubierta por el músculo esternocleidomastoideo, la cruza el nervio hipogloso (XII par) y discurre anterolateral al nervio vago (X par).

3.1.2.3. Ramas

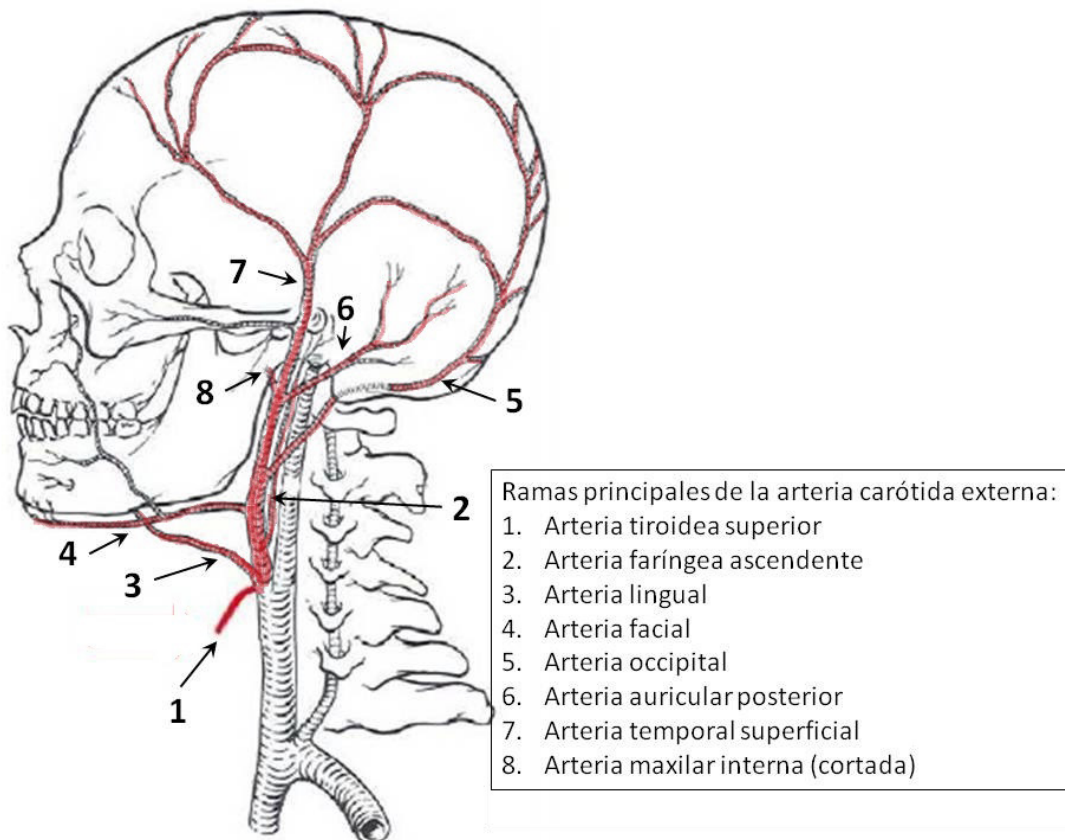
La ACE tiene ocho ramas principales (Figura 5). El tronco principal de la ACE rápidamente disminuye de tamaño al dar ramas a la lengua y ramas profundas a la cara y el cuello. Termina medial o en el interior a la glándula parotídea, dividiéndose en sus ramas distales, la arteria temporal superficial y la arteria maxilar. El origen de la ACE y sus ramas proximales se delimitan mejor usando proyecciones múltiples arteriográficas de la carótida común. Las ramas distales de la ACE se ven especialmente bien cuando la ACI está ocluida en la bifurcación carotídea o cerca de ella.

1. Arteria tiroidea superior: Es típicamente la primera rama de la ACE. Irriga la laringe y la zona superior de la glándula tiroides (la parte inferior y el istmo de la glándula tiroides son irrigados por ramas procedentes del tronco tirocervical). Aproximadamente en el 20.0% de los casos nace en la bifurcación carotídea. Presenta muchas anastomosis con su homóloga contralateral y con la arteria tiroidea inferior, que es rama del tronco tirocervical. Ambas arterias tiroideas se pueden anastomosar con una arteria tiroidea más inferior, la denominada arteria

tiroidea ima, que es un vaso inconstante que nace del tronco braquiocefálico o del arco aórtico.

2. Arteria faríngea ascendente: Es la rama más pequeña y la primera rama posterior de la ACE. Normalmente se origina en la bifurcación carotídea o en la ACE proximal. La arteria faríngea ascendente asciende por detrás de la ACI y anteromedial a la vena yugular interna. Irriga la nasofaringe, la orofaringe y el oído medio y origina las ramas hipoglosa y yugular que irrigan los pares craneales IX (glossofaríngeo), X (vago) y XI (espinal). Irriga en parte a las meninges y origina una serie de ramas musculares que se anastomosan con las de la arteria vertebral (Lasjaunias y cols, 1991). El rico sistema anastomótico entre la arteria faríngea ascendente y las arterias carótidas y vertebrales puede servir como un aporte importante de flujo colateral. También plantea un riesgo potencial en la embolización terapéutica de lesiones vasculares extracraneales.

Figura 5. Diagrama anatómico lateral de la ACE y sus ocho ramas principales



(Origen: Adaptada de Osborn, 2000)

3. Arteria lingual: Es la segunda rama anterior de la ACE. Proporciona la mayoría de la irrigación vascular de la cavidad oral (lengua, suelo de la boca, glándula submaxilar y parte del maxilar inferior).

4. Arteria facial: También llamada maxilar externa, es la tercera rama directa anterior de la ACE, justo por encima de la arteria lingual. Desde su origen primero asciende, después se incurva inferolateralmente sobre la glándula submaxilar y rodea a la mandíbula. Entonces pasa anterior y superiormente cruzando la mejilla. La arteria facial termina cerca del borde medial del ojo convirtiéndose en la arteria angular. Aquí la arteria facial se anastomosa con ramas de la arteria oftálmica, que es una rama de la ACI.

La anastomosis entre las ramas orbitarias de la ACI y la ACE es una vía potencial de flujo sanguíneo colateral importante en caso de una oclusión de la ACI. En la arteria facial existe un balance hemodinámico con otras ramas arteriales de la ACE, como la arteria maxilar. Por lo general irriga la cara, el paladar, el labio y la mejilla. Las ramas principales de la arteria faríngea ascendente incluyen la arteria palatina ascendente, la arteria submentoniana, las ramas bucales y masetéricas, la arteria labial superior y la arteria nasal lateral.

5. Arteria occipital: Se origina en la región posterior de la ACE. Se dirige posterosuperiormente, pasando entre el hueso occipital y la vértebra C1. Irriga la porción posterior del cuero cabelludo, la musculatura cervical superior y las meninges de la fosa posterior. Al igual que la arteria faríngea ascendente, puede establecer numerosas anastomosis con la arteria vertebral a través de ramas estilomastideas.

6. Arteria auricular posterior: Es una pequeña rama que nace en la región posterior de la ACE, justo por encima del origen de la arteria occipital. Se dirige posterosuperiormente para irrigar el cuero cabelludo, el pabellón de la oreja y el conducto auditivo externo.

7. Arteria temporal superficial: Es una de las dos ramas distales de la ACE. La ACE se divide en las arterias temporal superficial y maxilar inmediatamente por debajo del cóndilo submandibular. Es la menor de las dos ramas distales. La arteria temporal superficial se divide en dos ramas una frontal y otra parietal. Es esencialmente una arteria cutánea que irriga los dos tercios anteriores del cuero cabelludo, parte del pabellón de la oreja y de la glándula parotídea. La arteria transversa facial nace en la arteria temporal superficial, aunque a veces puede surgir directamente de la ACE. Las ramas de la arteria transversa facial se anastomosan con ramas de la arteria facial y maxilar interna que irrigan la parte profunda de la cara y de la mejilla.

8. Arteria maxilar interna: Es la rama terminal mayor de la ACE. Nace en la glándula parotídea detrás del cuello de la mandíbula y discurre oblicua hacia adelante y medial en el espacio masticador. Irriga las estructuras profundas de la cara, así como los músculos de la masticación, el paladar y el maxilar superior,

los senos, la nariz y la órbita. La arteria maxilar se divide en tres segmentos: un segmento proximal o mandibular, un segmento medio o pterigoideo y un segmento terminal o pterigopalatino:

- *Segmento proximal mandibular*: Origina una serie de ramas, entre ellas la arteria meníngea media, que es la rama mayor y más proximal de la arteria maxilar; la arteria meníngea accesoria y la arteria alveolar inferior (dentaria).
- *Segmento medio pterigoideo*: De este segmento surgen las arterias temporales profundas anterior y posterior y las arterias bucales y masetéricas.
- *Segmento distal pterigopalatino*: La arteria maxilar termina en un bucle en la fosa pterigopalatina. Las ramas que surgen de este segmento de la arteria maxilar se ramifican alrededor del seno maxilar para irrigar la parte profunda de la cara y la nariz. Entre estas ramas están la arteria alveolar (dental) posterosuperior, la arteria infraorbitaria, la arteria palatina mayor (descendente), la arteria esfenopalatina, la arteria del agujero redondo mayor, la arteria vidiana y la arteria pterigovaginal (faringea).

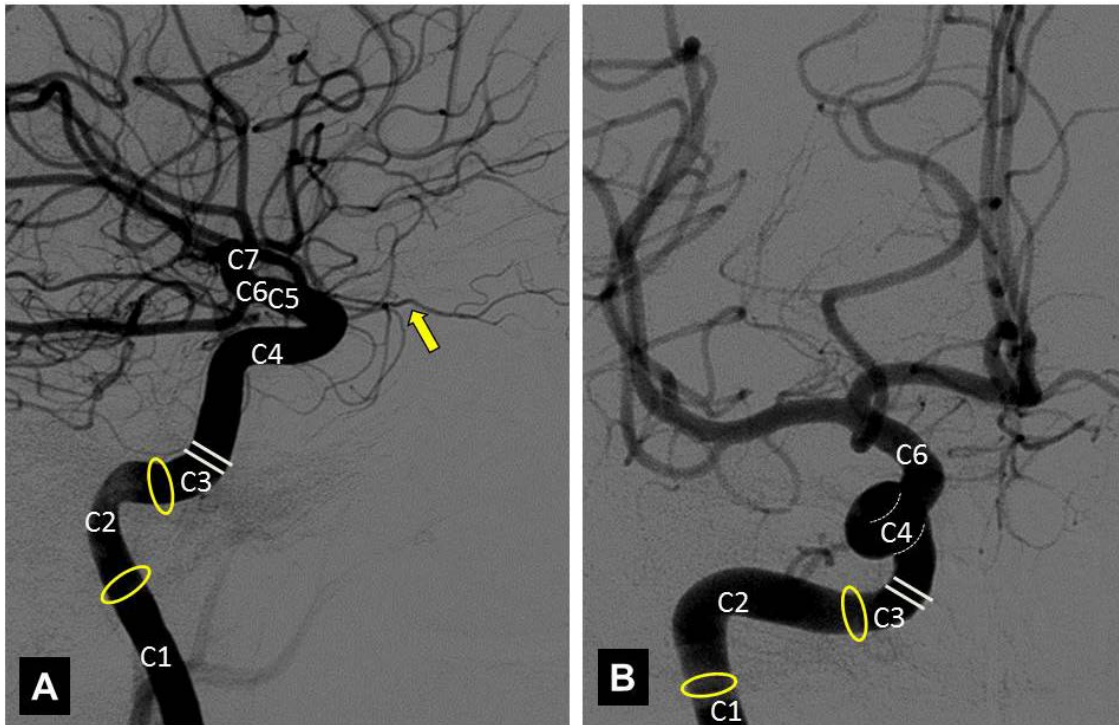
La arteria maxilar se encuentra en balance hemodinámico con la arteria facial y es una fuente principal de flujo sanguíneo potencial colateral desde el sistema externo al interno, estableciendo numerosas anastomosis importantes con la arteria carótida interna (a través del tronco inferolateral del seno cavernoso) y la arteria oftálmica (a través de ramas etmoidales).

3.1.3. Arteria carótida interna (ACI)

Las dos ACI proporcionan la mayoría del flujo sanguíneo a los hemisferios cerebrales. La ACI se origina en la arteria carótida común a la altura de los cuerpos vertebrales de C3-C4 o de C4-C5, siendo la mayor de las dos ramas terminales de la carótida común. Se han propuesto varios sistemas de clasificación de los segmentos de la ACI. Aunque no existe consenso acerca de la nomenclatura y el número de estos segmentos, la clasificación propuesta por Bouthillier y colaboradores (1996) es práctica y utiliza una escala numérica lógica en la dirección del flujo sanguíneo normal.

Esta clasificación identifica los segmentos de la ACI de acuerdo a sus estructuras adyacentes y a los compartimentos que atraviesa. Se describen siete segmentos anatómicos distintos: C1: cervical; C2: petroso; C3: *lacerum* (rasgado anterior); C4: cavernoso; C5: clinoideo; C6: oftálmico y C7: comunicante (terminal) (Figura 6). Los segmentos C2 y C3 comprenden la conocida porción petrosa y los segmentos C6 y C7 comprenden la porción supraclinoidea.

Figura 6. Arteria carótida interna izquierda en proyecciones lateral (A) y anteroposterior (B) mostrando sus diferentes segmentos. (Líneas paralelas blancas: ligamento petrolingual; Flecha amarilla: arteria oftálmica; Círculos amarillos: aberturas endo y exocraneales del conducto carotídeo)



(Origen: Arteriografía selectiva normal, Servicio de Neurointervencionismo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

3.1.3.1. Desarrollo normal

El primer segmento de la ACI o segmento C1 (cervical) deriva del tercer arco aórtico fetal, mientras que el resto de segmentos de C2 a C7 representan las extensiones craneales de la aorta dorsal embrionaria.

3.1.3.2. Segmento C1 (cervical)

Tiene dos partes: el bulbo carotídeo y el segmento cervical ascendente.

- **Bulbo carotídeo:** Es la región más proximal de la ACI cervical. El bulbo forma una dilatación significativa en el lugar donde la ACI se origina de la arteria carótida común. El diámetro normal es de 7.5 mm en comparación con los diámetros de la arteria carótida común (7 mm) y los 4.7 mm de la ACI distal.
- **Segmento cervical ascendente:** Desde el bulbo, la ACI se dirige cranealmente por el espacio carotídeo. El segmento C1 termina cuando la ACI entra en el conducto carotídeo del peñasco del hueso temporal.

La ACI cervical discurre primero lateral y después medial a la ACE en su ascenso a la base del cráneo. Se localiza por delante de la vena yugular interna y está separada de ella por los nervios craneales del IX al XII. Una de las variantes

normales que nos podemos encontrar es que la ACI en su primer segmento sea medial a la ACE en vez de lateral, en un 8.0-15.0% de las ocasiones. La tortuosidad o elongación de la ACI cervical es frecuente en niños y en ancianos. Puede aparecer una espiral o un bucle completo en el 5.0-15.0% de los pacientes.

3.1.3.3. Segmento C2 (petroso)

El segmento C2 de la ACI es intraóseo en el momento que se introduce en la base del cráneo por el conducto carotídeo. Este segmento está contenido por el conducto carotídeo durante todo su trayecto por el hueso temporal. Dentro del hueso temporal, la ACI primero se incurva en sentido anteromedial en ángulo recto (segmento vertical) y luego se incurva de nuevo (segmento horizontal) a medida que discurre en sentido craneal. La unión de estos dos segmentos vertical y horizontal forma una rodilla o *genu* identificada fácilmente en la arteriografía. A veces, la ACI intrapetrosa puede seguir en vez de un trayecto anteromedial a través del hueso temporal, un trayecto posterolateral; si esto ocurre, esta ACI aberrante atraviesa el hipotímpano donde aparece como una masa retrotimpánica pulsátil. La identificación de esta variante anatómica normal y su diferenciación de un glomus timpánico es esencial.

A veces puede ocurrir otra anomalía intratimpánica infrecuente como es la arteria estapedial persistente, procedente de un conducto vascular intrapetroso embrionario, la arteria estapediohioidea. La arteria estapedial persistente se origina en la porción petrosa de la ACI y en la mayoría de los casos está incluida en un conducto óseo sobre el promontorio de la cóclea; en esos casos, la arteria estapedial persistente termina formando la arteria meníngea media. Este tipo de anomalía normalmente no se ve en la arteriografía. En la TAC se puede identificar como una dilatación en forma de Y del canal del nervio facial y ausencia del agujero redondo menor ipsilateral.

La ACI intrapetrosa origina una serie de ramas pequeñas e inconstantes, pero no obstante importantes, que son las arterias vidiana y carotidotimpánica.

- **Arteria vidiana:** También llamada arteria del canal pterigoideo, discurre anteroinferiormente a través del agujero rasgado anterior y se anastomosa con ramas de la ACE. A veces surge como rama de la arteria maxilar de la ACE. Se identifica la arteria vidiana en el 30.0% de las disecciones del hueso temporal (Paullus y cols, 1977).
- **Arteria carotidotimpánica:** Es una pequeña rama que nace de la ACI cerca de su rodilla. Pasa por encima del estribo para irrigar el oído medio. Esta arteria se anastomosa con la arteria timpánica inferior, una rama pequeña de la arteria faríngea ascendente (rama de la ACE).

3.1.3.4. Segmento C3 (*lacerum* o rasgado anterior)

Comienza cuando termina el conducto carotídeo petroso. La ACI se dirige por encima del agujero rasgado anterior. La ACI está rodeada por una capa de periostio y tejido fibrocartilaginoso que cubre el agujero rasgado anterior, formando un suelo cerrado y un techo abierto a través del cual sale la ACI, por lo tanto, este segmento aún se considera "extra-dural" ya que está rodeada de periostio y de fibrocartilago. La ACI asciende a una extensión posterior del surco carotídeo, que forma parte de la base del esfenoides.

Este segmento C3 termina en el ligamento petrolingual, un pequeño repliegue del periostio que discurre anteriormente entre la llingula del hueso esfenoides y la punta del peñasco posteriormente.

3.1.3.5. Segmento C4 (cavernoso)

Se inicia en el margen superior del ligamento petrolingual y termina cuando se introduce en el espacio subaracnoideo intracraneal adyacente a la apófisis clinoides anterior. A su vez, la ACI cavernosa se divide en cinco subsegmentos: segmento ascendente posterior, rodilla posterior, segmento horizontal, rodilla anterior y segmento vertical anterior. A veces, la ACI cavernosa puede ser muy tortuosa, con curvas exageradas en las rodillas anterior y posterior y con un segmento horizontal muy inclinado. Hay una variante anatómica en las que ambas ACI cavernosas avanzan medialmente dentro de la silla turca en vez de hacerlo lateralmente a lo largo del surco carotídeo, lo que se denominan ACI cavernosas paramedianas ("que se besan").

La ACI cavernosa origina varias ramas de pequeño calibre muy importantes:

- **Arteria meningohipofisaria (tronco posterior):** Surge cerca de la unión entre la rodilla posterior y el segmento ascendente posterior. Aporta ramas a la hipófisis (arteria hipofisaria inferior), a la tienda del cerebelo (arteria marginal del tentorio o arteria de Bernasconi y Cassinari) y a la duramadre del clivus (ramas clivales) (Krisht y cols, 1994).
- **Arteria del seno cavernoso inferior (tronco inferoexterno):** Se origina en el margen lateral del segmento horizontal e irriga los nervios craneales III, IV y VI, el ganglio de Gasser así como la duramadre del seno cavernoso. Este tronco se anastomosa con ramas de la arteria maxilar proporcionando una circulación colateral entre los sistemas de la ACE y la ACI (Capo y cols, 1991).
- **Ramas mediales (arterias capsulares de McConnell):** Son pequeñas ramas inconstantes, sólo visualizadas en el 28.0% de los especímenes anatómicos, que irrigan la hipófisis.

3.1.3.6. Segmento C5 (clinoideo)

El segmento clinoideo es el más corto de la ACI. Comprende únicamente una pequeña área en forma de cuña por encima de la rodilla anterior. Comienza en el anillo dural proximal y finaliza en el anillo dural distal, donde la ACI entra en el espacio subaracnoideo. El segmento C5 es por tanto un segmento "intra-dural", junto con la apófisis clinoides anterior, localizado en un collar de la dura a través del cual pasan venas tributarias del seno cavernoso.

3.1.3.7. Segmento C6 (oftálmico)

Se inicia en el anillo dural distal y termina justo proximal al origen de la arteria comunicante posterior. Este segmento se arquea hacia atrás y ligeramente hacia arriba, completando la rodilla anterior de la ACI.

Surgen dos importantes arterias, la arteria oftálmica y las arterias hipofisarias superiores.

- **Arteria oftálmica:** Surge medial a la apófisis clinoides anterior cuando la ACI sale del seno cavernoso. Es la mayor rama intracraneal de la ACI. El origen de la arteria oftálmica es intradural en el 90.0% de las disecciones anatómicas (Hayreh, 1974). Desde su origen entra en la órbita recorriendo anteriormente el canal óptico. Inicialmente, es inferolateral al nervio óptico y medial al nervio oculomotor (III par) y nervio abducens (IV par). Cruza entre el nervio óptico y el músculo recto superior, recorriendo la pared medial de la órbita entre los músculos recto medial y oblicuo superior (Long y cols, 1990).

Presenta tres tipos de ramas: las ramas oculares (arteria central de la retina y las arterias ciliares), que vascularizan la retina y la coroides; las ramas orbitarias (arteria lacrimal) que vasculariza la glándula lacrimal y la conjuntiva y las arterias musculares que vascularizan la musculatura extraocular y el periostio orbitario. Una rama de la arteria lacrimal, la arteria meníngea recurrente, se anastomosa con ramas de la arteria meníngea media. De la arteria oftálmica también surgen varias arterias extraorbitarias como las arterias supraorbitaria, etmoidal anterior y posterior, nasal dorsal, palpebral, frontal medial y supratroclear, las cuales, presentan múltiples anastomosis con las ramas faciales y etmoidales de la ACE, convirtiéndose en una importante fuente de flujo colateral a la ACI intracraneal en el caso de una oclusión proximal.

- **Arterias hipofisarias superiores:** Vascularizan el lóbulo anterior de la hipófisis, el tallo hipofisario, el nervio óptico y el quiasma.

3.1.3.8. Segmento C7 (comunicante)

Se inicia justo proximal al origen de la arteria comunicante posterior y finaliza en la bifurcación de la ACI en sus dos ramas terminales, las arterias cerebrales media y anterior.

El segmento C7 pasa entre el nervio óptico (II par) y el nervio oculomotor (III par), quedando el nervio óptico superomedial a la ACI.

De este segmento surgen dos ramas mayores, la arteria comunicante posterior y la arteria coroidea anterior:

- **Arteria comunicante posterior (ACoP):** Tiene su origen en la parte posterior de la ACI intradural. Después se dirige hacia atrás, por encima del nervio oculomotor (III par) para unirse con la arteria cerebral posterior, rama de la arteria basilar. Por tanto, conecta las circulaciones anterior (carotídea) y posterior (vertebrobasilar). De la ACoP salen pequeñas ramas, las arterias talamoperforantes anteriores, que pasan a través de la sustancia perforada posterior para vascularizar parte del quiasma óptico, el tálamo, el hipotálamo, el tallo hipofisario y las paredes del tercer ventrículo. La anomalía más frecuente de la ACoP es la hipoplasia, visualizada en un tercio de las disecciones anatómicas (Saeki y Rhoton, 1977).
- **Arteria coroidea anterior (ACdA):** Vaso pequeño que surge de la parte posteromedial de la ACI, unos pocos milímetros por encima de la ACoP. Presenta dos segmentos, el segmento proximal (cisternal) y el segmento distal (intraventricular). Desde su origen la ACdA cisternal primero cursa posteromedialmente bajo el tracto óptico y superomedial al uncus del lóbulo temporal. Girando lateralmente, continua su curso a través de la cisterna supraselar y se incurva alrededor del pedúnculo cerebral hacia el cuerpo geniculado lateral; junto a éste, la ACdA se angula bruscamente y entra en el cuerno temporal a través de la cisura coroidea (Takahashi y cols, 1990). El segmento distal (intraventricular) se inicia en la cisura coroidea y continúa posteriormente en el interior de la hendidura del asta temporal. La ACdA sigue al plexo coroideo curvándose típicamente alrededor del núcleo pulvinar talámico. La ACdA tiene una vascularización recíproca con las arterias coroideas posteriores lateral y medial (ramas de la arteria cerebral posterior). En el patrón habitual, la ACdA irriga el plexo coroideo del asta temporal y parte del triángulo colateral (atrio). Ramas de la ACdA irrigan el tracto óptico y el pedúnculo cerebral así como las circunvoluciones del uncus y del hipocampo (parahipocampal) del lóbulo temporal. Ramas perforantes de la ACdA pueden irrigar parte del tálamo y el brazo posterior de la cápsula interna.

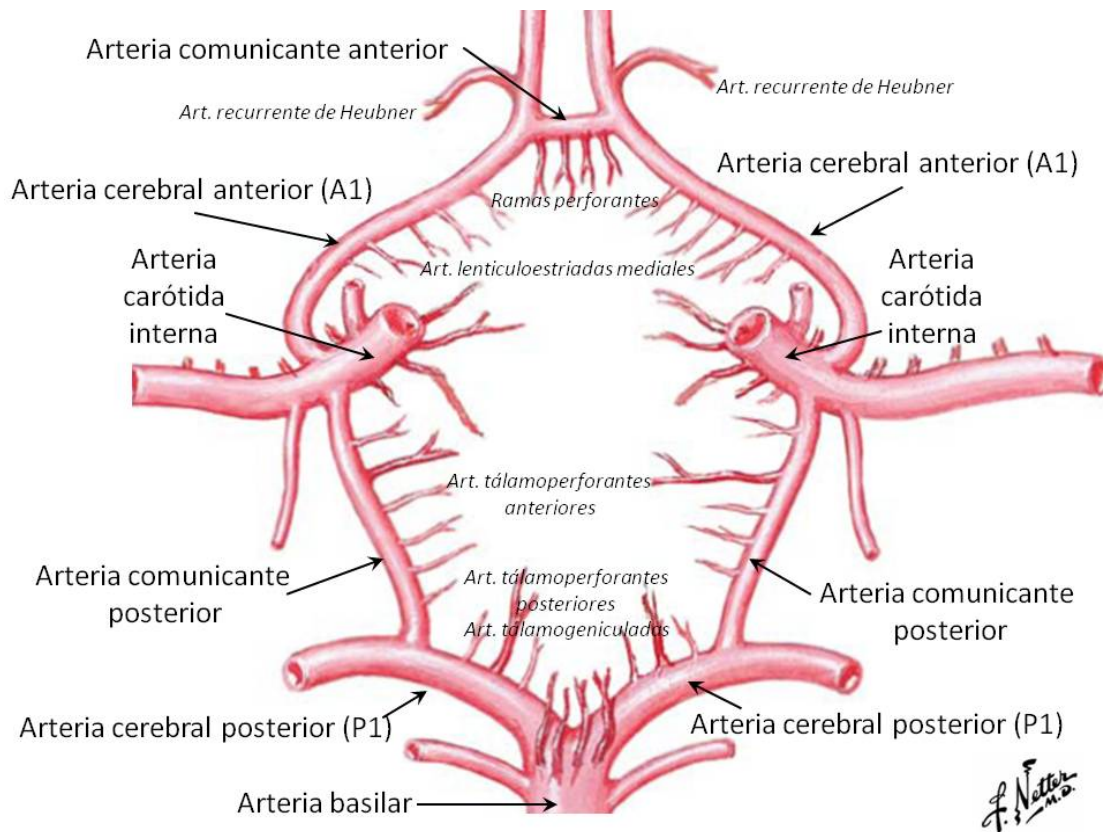
3.1.4. Polígono de Willis

El gran anillo anastomótico que conecta las circulaciones anteriores de ambos lados con el sistema vertebrobasilar se denomina círculo o polígono de Willis. En realidad no es un círculo sino un polígono arterial, concretamente un nonágono o estructura de nueve lados. Se encuentra sobre la silla turca, dentro de las cisternas supraselar e interpeduncular.

3.1.4.1. Componentes

Tiene diez componentes: las dos ACI, los segmentos horizontales (A1) de las dos arterias cerebrales anteriores, la arteria comunicante anterior, las dos arterias comunicantes posteriores, los segmentos horizontales (P1) de ambas arterias cerebrales posteriores y la arteria basilar (Figura 7).

Figura 7. Diagrama anatómico del polígono de Willis visualizado desde arriba



(Origen: Adaptado de Hansen y cols, 2002)

Las ACI, las arterias cerebrales anteriores, la arteria comunicantes anterior y sus ramas se conocen como circulación anterior; la bifurcación basilar, las arterias cerebrales posteriores y las arterias comunicantes posteriores se denominan circulación posterior (Saeki y Rhoton, 1977).

3.1.4.2. Ramas

Existen múltiples arterias perforantes que surgen del polígono de Willis:

- **Arterias lenticuloestriadas mediales y la arteria recurrente de Heubner:** Ramas de la arteria cerebral anterior. Vascularizan la cabeza del núcleo caudado, el brazo anterior de la cápsula interna y parte de los ganglios basales.
- **Arterias talamoperforantes anteriores:** Ramas de la arteria comunicante posterior. Vascularizan parte del tálamo, el brazo infralenticular de la cápsula interna y los tractos ópticos.
- **Arterias talamoperforantes posteriores y arterias talamogeniculadas:** Ramas de la arteria cerebral posterior proximal y de la arteria basilar distal. Vascularizan el mesencéfalo y el tálamo.
- **Ramas perforantes:** Ramas de la arteria comunicante anterior, que irrigan la superficie anterior del quiasma óptico y el hipotálamo anterior. Presentan un territorio vascular significativo que incluye parte del cuerpo caloso, los pilares del fórnix, las áreas paraolfatorias, la lámina terminal y el hipotálamo.

3.1.4.3. Variantes anatómicas

Las variantes anatómicas constituyen la regla, no la excepción. El polígono de Willis completo con componentes simétricos bien desarrollados está presente en menos de la mitad de los casos (Krabbé-Hartkamp y cols, 1998). Entre las variantes más comunes están:

- **Segmento A1 de la cerebral anterior hipoplásico o ausente:** Se identifica aproximadamente en el 10.0% de las disecciones anatómicas. La verdadera ausencia del segmento A1 es mucho menos común, en el 1.0-2.0% de los casos.
- **Variantes de la arteria comunicante anterior (ACoA):** La ACoA única está presente en el 60.0% de los casos. Los canales vasculares múltiples (ACoA plexiforme) aparecen en el 10.0-33.0% de las disecciones anatómicas. La duplicación de la ACoA sucede en el 18.0% de los casos mientras que la ACoA fenestrada lo hace en el 12.0-21.0%. La ausencia de la ACoA sólo ocurre en el 5.0% de los casos.
- **Arteria comunicante posterior (ACoP) ausente o hipoplásica:** Las anomalías de la región posterior del polígono de Willis son mucho más frecuentes, aproximadamente en la mitad de los especímenes anatómicos. Las ACoP son el lugar más común de dichas variaciones. Las ACoP son típicamente más pequeñas que las ACI y que las arterias cerebrales posteriores. En muchos pacientes, las ACoP son más pequeñas de lo normal o están ausentes. La hipoplasia de una o ambas ACoP se encuentra en un 25.0% de las ARM cerebrales y en la tercera parte de las disecciones anatómicas.

- **Arteria comunicante posterior (ACoP) infundibular:** Las dilataciones en forma de embudo del origen de la ACoP en su unión con la ACI se detectan en arteriografías o en autopsias aproximadamente en el 6.0-17.0% de los casos; este tipo de dilatación se denomina ACoP infundibular, estando considerada como una variante anatómica debiéndose diferenciar de un aneurisma.
- **Arteria cerebral posterior fetal:** Cuando la ACoP tiene el mismo diámetro de la arteria cerebral posterior, se denomina arteria cerebral posterior fetal, encontrándose en el 20.0-30.0% de los casos. Si la ACoP embrionaria no regresa, el flujo sanguíneo dominante que vasculariza los lóbulos occipitales proviene de la ACI mediante la arteria cerebral posterior fetal en vez de hacerlo a través del sistema vertebrobasilar.
- **Ausencia o hipoplasia del segmento P1 de la arteria cerebral posterior:** Los segmentos P1 varían en diámetro y longitud y son más frecuentemente asimétricos que los segmentos A1 de las arterias cerebrales anteriores. En la configuración fetal de la arteria cerebral posterior coexiste un segmento P1 hipoplásico, observándose en el 15.0-22.0% de las arteriografías. La ausencia de P1 es muy infrecuente.

3.1.4.4. Anomalías

Las anastomosis carótido-vertebrobasilares son anomalías que representan patrones circulatorios embrionarios persistentes. Los canales entre la aorta embrionaria (que finalmente da lugar a la arteria carótida) y las arterias neurales longitudinales pares (que finalmente dan lugar a las arterias basilar y vertebral) pueden no reabsorberse, dando lugar a una anastomosis congénita carotidobasilar o vertebral (Reynolds y cols, 1980). Entre las anastomosis más frecuentes están:

- **Arteria trigeminal primitiva (ATP):** Presente en el 0.1-0.6% de las arteriografías. Una ATP surge en la salida de la ACI del conducto carotídeo. A continuación se dirige hacia atrás y lateralmente a lo largo del nervio trigémino o cruza el dorso de la silla turca o lo atraviesa, antes de unirse a la arteria basilar. Se asocia con frecuencia a unas arterias comunicante posterior y vertebral pequeñas y a una arteria basilar hipoplásica. Las ATP tienen una mayor incidencia de aneurismas intracraneales y malformaciones vasculares.
- **Arteria hipoglosa primitiva (AHP):** Presente en el 0.027-0.26% de las arteriografías. Este vaso anómalo discurre a través del conducto hipoglosa (agujero carotídeo anterior) y pone en conexión a la ACI cervical con la arteria basilar. Se asocia a menudo con aneurismas intracraneales.
- **Arteria ótica persistente:** Es muy poco frecuente y se observa en forma de un corto segmento arterial procedente de la ACI petrosa.

- **Arteria proatlantoidea:** Consiste en una anastomosis suboccipital entre la ACE o la ACI cervical y una arteria vertebral. Discurre entre el arco de la vértebra C1 y el occipucio.

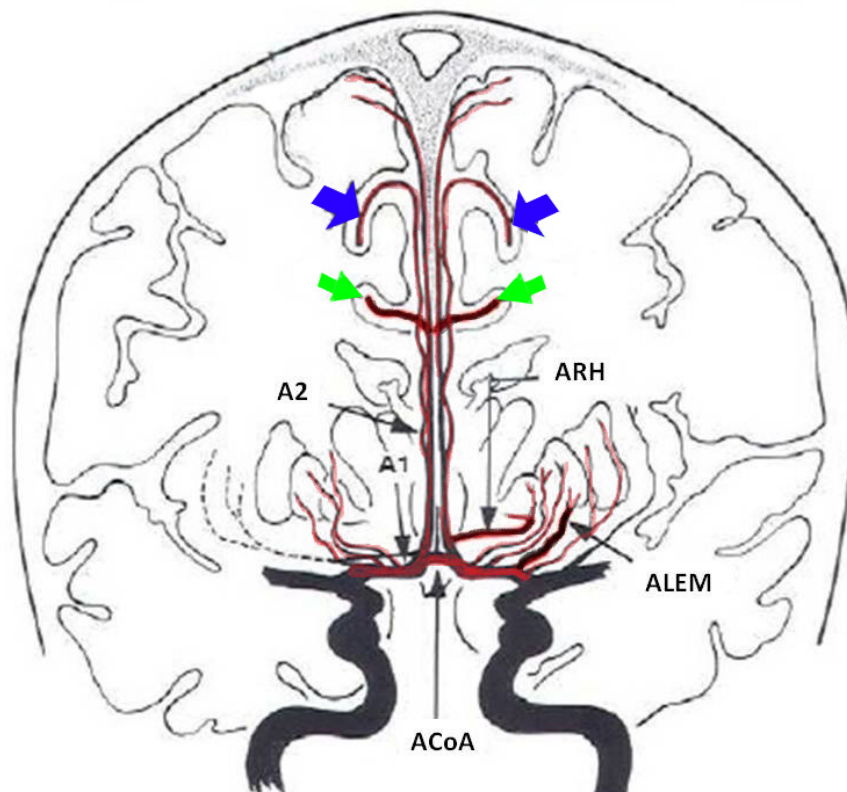
3.1.5. Arterias cerebrales

La porción distal de la ACI suele terminar bifurcándose en las arterias cerebrales anterior y media. Las arterias cerebrales posteriores son ramas de la arteria basilar.

3.1.5.1. Arteria cerebral anterior (ACA)

Es la menor de las dos ramas terminales de la ACI (Muller y cols, 1991). La ACA ha sido subdividida de diferentes formas. La clasificación más sencilla y común describe tres segmentos: A1 (segmento horizontal o precomunicante); A2 (segmento vertical o postcomunicante) y A3 (ramas distales y corticales) (Figura 8).

Figura 8. Vista anteroposterior de las ACA y sus ramas. A1: segmento horizontal o precomunicante; A2: segmento vertical o postcomunicante; ACoA: arteria comunicante anterior; ALEM: arterias lenticuloestriadas mediales; ARH: arteria recurrente de Heubner; Flechas verdes: arterias pericallosas; Flechas azules: arterias callosomarginales (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Osborn, 2000)

- ***Segmento A1 horizontal o precomunicante:*** Se extiende desde el origen de la ACA hasta su unión con la ACoA. Del segmento A1 parten ramas perforantes profundas, las llamadas lenticuloestriadas mediales (ALEM), en un número de uno a doce, que pasan hacia adelante a través de la sustancia perforada anterior. Estos pequeños vasos irrigan la cabeza del núcleo caudado y el brazo anterior de la cápsula interna.
- ***Segmento A2 vertical o postcomunicante:*** Corresponde a la parte de la ACA que va desde su unión con la ACoA hasta su bifurcación en las arterias pericallosa (con apariencia de “sonrisa” en arteriografía anteroposterior) y callosomarginal (con apariencia de “bigote” en arteriografía anteroposterior). De la A2 surge una rama perforante, la denominada arteria recurrente de Heubner, que es la rama perforante más grande y larga. Así mismo salen una serie de ramas corticales que se denominan según el territorio que vascularizan. Las primeras ramas corticales son dos o tres ramas orbitarias, entre ellas la arteria orbitofrontal que se ramifican en la superficie orbitaria del lóbulo frontal. El segundo grupo están representadas por las ramas frontales, siendo la más prominente la arteria frontopolar; este vaso surge por debajo de la rodilla del cuerpo calloso y se extiende anteriormente por el lóbulo frontal.
- ***Segmento A3 (ramas distales):*** La ACA distal cerca de la rodilla del cuerpo calloso suele bifurcarse en dos vasos principales. El mayor de ellos, la arteria pericallosa, que representa la continuación del tronco principal de la ACA y que cursa hacia atrás a una distancia variable del cuerpo calloso. La otra arteria, la callosomarginal, pasa sobre la circunvolución cingular y avanza hacia atrás en el surco cingular. El último grupo más distal de ramas de la ACA vasculariza gran parte de la corteza medial. Este grupo de vasos vasculariza el lóbulo cuadrado y la convexidad adyacente así como la superficie medial del hemisferio bajo el cuerpo calloso. Entre las principales ramas distales está la rama frontal mediomedial y posteromedial, cingular, paracentral, precuneal y parieto-occipital.

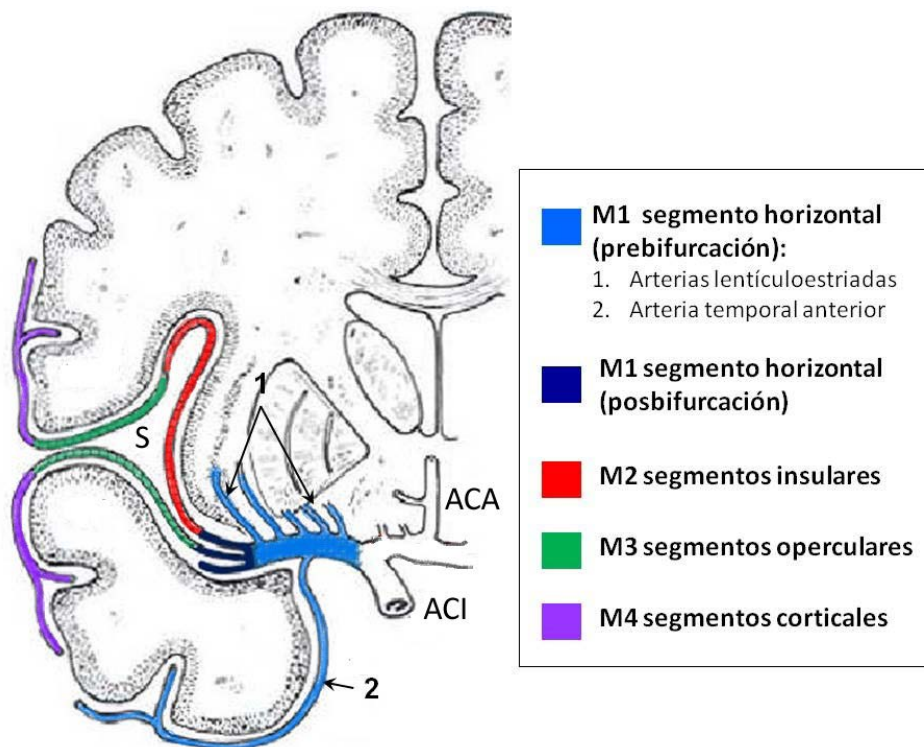
3.1.5.2. Arteria cerebral media (ACM)

Nutre a la mayor parte de la superficie lateral de los hemisferios cerebrales, por ello la isquemia y el infarto ocurren más frecuentemente en este territorio vascular. También es lugar de aneurismas y de malformaciones. Se suele denominar silviana porque tan pronto se desprende de la arteria carótida interna se introduce en la cisura de Silvio. Se divide anatómicamente en cuatro segmentos: M1 (segmento horizontal); M2 (segmentos insulares); M3 (segmentos operculares) y M4 (ramas corticales) (Figura 9).

- ***Segmento M1 horizontal:*** Se extiende desde su origen en la bifurcación de la ACI hasta su bifurcación o trifurcación en la cisura de Silvio. Por tanto pueden distinguirse dos segmentos pre y postbifurcación. El segmento prebifurcación lo

constituye un tronco principal único que se extiende lateralmente desde el origen de la ACM hasta su bifurcación (78.0% de los casos) o trifurcación (12.0% de los casos) y que discurre por debajo de la sustancia perforada anterior. Los troncos postbifurcación siguen un curso paralelo y cerca del margen anteroinferior de la ínsula, adquieren una morfología curva que se conoce como genu o rodilla. Del segmento M1 prebifurcación surgen ramas perforantes profundas, las arterias lenticuloestriadas mediales y laterales. El grupo medial nace de la ACM proximal cerca de la bifurcación de la ACI y el grupo lateral, de mayor tamaño, nace de la mitad distal del segmento M1. Las arterias lenticuloestriadas mediales nutren el núcleo lenticular, núcleo caudado y cápsula interna, mientras que las arterias lenticuloestriadas laterales se disponen por encima del núcleo lenticular y desde allí se dirigen medialmente y atraviesan los ganglios de la base vascularizando el núcleo caudado. Así mismo, tanto del segmento principal de la M1 así como de los dos o más troncos originados a partir de su bifurcación o trifurcación, nacen una serie de ramas corticales, entre ellas la arteria temporal anterior, que suele originarse del segmento M1 antes de su bifurcación.

Figura 9. Proyección anteroposterior de la ACM y sus cuatro segmentos (S: cisura de Silvio) (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Osborn, 2000)

- **Segmentos M2 insulares:** Se constituyen conforme los troncos de la ACM se dirigen posterosuperiormente desde la rodilla. Se compone de seis a ocho arterias principales.

- **Segmentos M3 operculares:** Comienzan en la parte más alta del surco circular al disponerse lateralmente los segmentos M2 en la cisura de Silvio. Los segmentos operculares acaban en la cisura cerebral lateral ramificándose sobre la superficie hemisférica.
- **Segmentos M4 corticales:** Nacen en la superficie de la cisura silviana. Se clasifican en tres grupos: anterior, intermedio (central) y posterior. Entre las ramas anteriores están la arteria orbitofrontal (frontobasal lateral) que irriga la superficie inferior del lóbulo frontal y las arterias prefrontales con una morfología "en candelabro" alrededor del opérculo frontal antes de dirigirse a la convexidad del lóbulo frontal.

Entre las ramas intermedias hay tres ramas principales: la arteria precentral del surco (prerrolándica), que se sitúa en la región posterior del lóbulo frontal o en el extremo anterior del opérculo parietal, la arteria central del surco (rolándica) que está formada por una o dos ramas que se localizan en la convexidad y que discurren entre los surcos pre y postcentral hacia el margen superior del hemisferio y la arteria parietal anterior (postcentral del surco) que se sitúa inicialmente en el surco postcentral y posteriormente lo hace en el surco intraparietal.

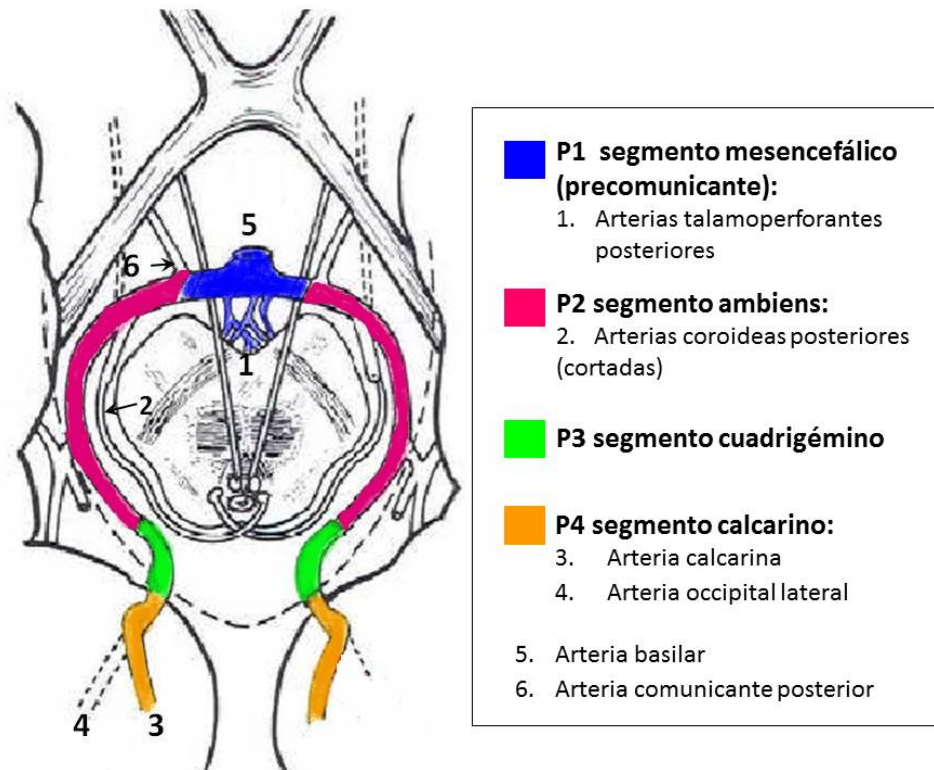
Por último tenemos las ramas posteriores que nutren gran parte de lóbulo frontal así como parte de los lóbulos temporal y occipital. Entre las principales ramas están la arteria parietal posterior, que cruza la convexidad en la región posterior de la cisura silviana y desde allí se dirige posterosuperiormente delimitando anteriormente las circunvoluciones supramarginales, la arteria angular que es la mayor de las ramas terminales de la ACM, la arteria temporooccipital, que se localiza en el surco temporal superior y nutre la circunvolución correspondiente; desde allí se ramifica para nutrir la superficie lateral del lóbulo occipital, la arteria temporal medial que termina en el surco temporal inferior, la arteria temporal anterior que nutre las porciones anterolaterales de las circunvoluciones temporal superior, media e inferior y la arteria temporopolar que vasculariza el polo temporal.

3.1.5.3. Arteria cerebral posterior (ACP)

Las dos ACP se originan de la bifurcación terminal de la arteria basilar. En el 90.0% de los casos, la bifurcación basilar se encuentra en la cisterna interpeduncular o en la cisterna supraselar. La ACP no aparece hasta los últimos estadios del desarrollo fetal. Algunos vasos embrionarios que vascularizan el mesencéfalo, el diencéfalo y los plexos coroideos se fusionan para formar el segmento proximal de la futura ACP. En el estadio fetal de 40 mm, la ACP puede ser identificada como una continuación posterior de la ACoP. La ACP se divide anatómicamente en cuatro segmentos

(Gerber y cols, 1994): P1 (segmento precomunicante o mesencefálico); P2 (segmento *ambiens*); P3 (segmento cuadrigémino) y P4 (segmento calcarino).

Figura 10. Segmentos de la ACP vista desde arriba (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Osborn, 2000)

- **Segmento P1 precomunicante o mesencefálico:** Se encuentra en el interior de la cisterna interpeduncular y representa la porción más proximal de la ACP. Se extiende desde la bifurcación basilar hasta la unión con la ACoP. Al incurvarse posterolateralmente alrededor del mesencéfalo, los segmentos P1 dan lugar a cierto número de ramas perforantes (centrales) que vascularizan el tronco del encéfalo y los tálamos; estos vasos son conocidos como arterias talamoperforantes posteriores.
- **Segmento P2 ambiens:** Se extiende desde la unión entre la ACoP y la ACP por el margen lateral del mesencéfalo y discurre alrededor del pedúnculo cerebral por encima del tentorio. Este segmento cursa hacia atrás dentro de la cisterna ambiens y presenta una serie de ramas perforantes (centrales), ventriculares, de los plexos coroideos y cerebrales.
 - o **Ramas perforantes (centrales):** Arterias talamogeniculadas, cuyo número varía desde dos hasta doce que vascularizan el núcleo pulvinar, los núcleos geniculados y parte de las regiones subtalámicas y las arterias perforantes pedunculares, cuyo número varía entre uno y seis y que vascularizan el mesencéfalo (Zeal y Rhoton, 1978).

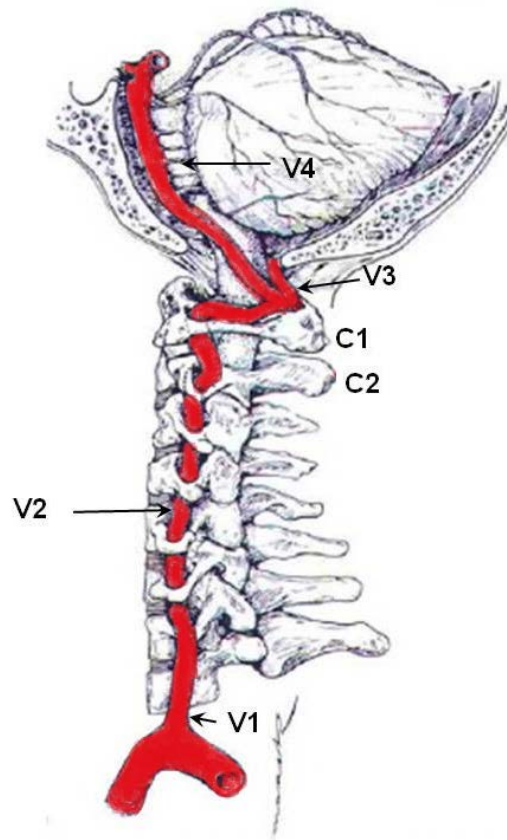
- *Ramas ventriculares y de los plexos coroideos:* Arteria coroidea posteromedial, que surge típicamente como vaso único y que cursa alrededor del tronco cerebral y avanza delante para entrar en el techo del tercer ventrículo entre los tálamos; esta arteria termina pasando a través del agujero de Monro, en el plexo coroideo del ventrículo lateral. Arterias coroideas posterolaterales que se introducen en el plexo coroideo del asta temporal y del atrio.
- *Ramas cerebrales:* Arteria temporal anterior que cursa lateralmente por debajo de la circunvolución del hipocampo y se anastomosa con ramas temporales anteriores de la ACM y la arteria temporal posterior que en su curso a lo largo de la circunvolución del hipocampo da numerosas ramas para la región inferior del lóbulo temporal posterior y el lóbulo occipital.
- ***Segmento P3 cuadrigémino:*** Segmento corto que representa la continuación de la ACP en la cisterna perimesencefálica, extendiéndose desde la altura de la lámina cuadrigémina hasta el surco calcarino.
- ***Segmento P4 calcarino:*** Representa el final de la ACP en el interior del surco calcarino. Presenta una serie de ramas mediales y laterales:
 - *Ramas mediales:* Arteria occipital medial que se divide en dos arterias principales, la parietooccipital y la calcarina. La arteria parietooccipital cursa hacia atrás en el surco parietooccipital a lo largo de la superficie medial del lóbulo occipital. La arteria calcarina sigue un curso tortuoso hacia atrás en la profundidad del surco calcarino para llegar a la corteza visual. Así mismo, hay una serie de arterias esplenias que en ocasiones se han denominado arterias pericallosas posteriores. Se ramifican sobre el esplenio y la superficie dorsal del cuerpo calloso para anastomosarse con ramas pericallosas de la ACA distal (Margolis y cols, 1971).
 - *Ramas laterales:* Arteria occipital lateral que da lugar a varias arterias (temporales inferiores) que vascularizan la superficie inferior del lóbulo temporal.

3.1.6 Arterias de la fosa posterior

3.1.6.1. Arterias vertebrales

Las arterias vertebrales suelen proceder de la arteria subclavia respectiva; la arteria vertebral izquierda suele ser el vaso dominante en el 50.0-60.0% de los casos. Se dividen en cuatro segmentos: segmento V1 (extraóseo); segmento V2 (foraminal); V3 (extraespinal) y V4 (intradural) (Figura 11).

Figura 11. Vista lateral de los segmentos de la arteria vertebral (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Osborn, 2000)

Las arterias vertebrales discurren hacia arriba para atravesar los agujeros de conjunción de la vértebra C6. Ascienden directamente a la vértebra C2, donde giran lateralmente y luego hacia arriba, a través de los agujeros de conjunción de la vértebra C1. Tras hacer una S hacia atrás a lo largo de la vértebra C1, cada arteria vertebral pasa a través del agujero magno. Dentro de la fosa posterior, por delante del bulbo raquídeo se unen para formar la arteria basilar.

Se observa una serie de variantes, como el origen de la arteria vertebral izquierda desde el arco aórtico (5.0%); arteria vertebral hipoplásica (40.0%) y en el 1.0% de los casos termina en la ACPI.

De las arterias vertebrales surgen una serie de ramas extracraneales e intracraneales:

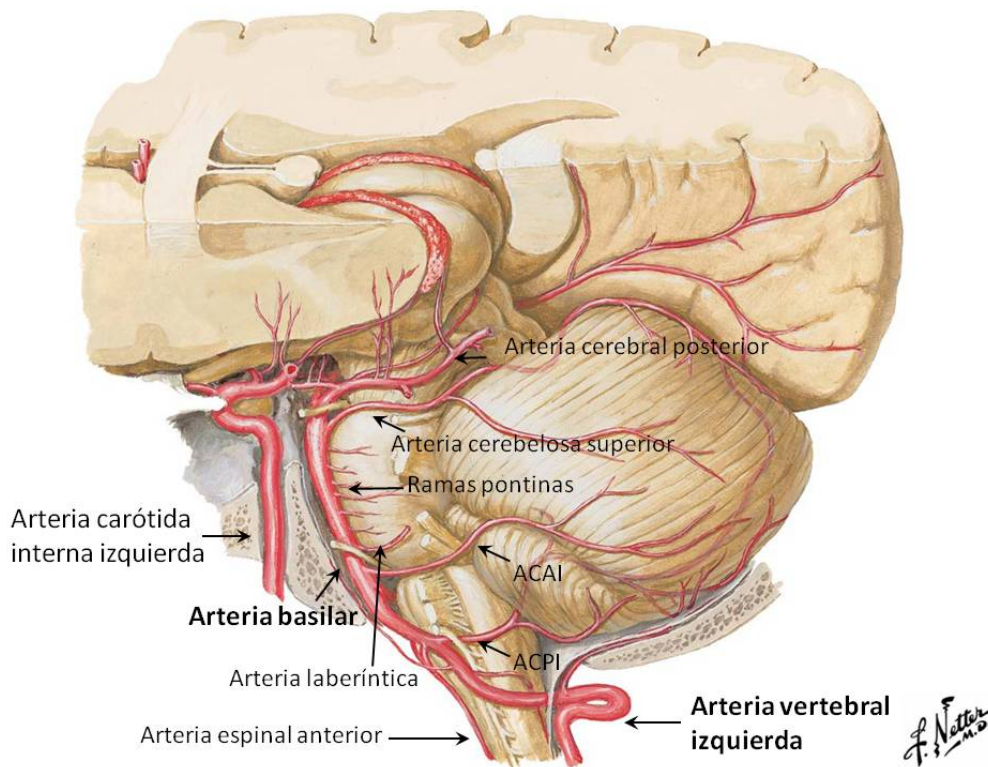
- **Ramas extracraneales:** Arteria meníngea posterior, que surge de la arteria vertebral a su paso por el arco posterior del atlas. Irriga la hoz del cerebelo y puede aumentar de tamaño en el caso de malformaciones vasculares o neoplasias de la duramadre.

- **Ramas intracraneales:** Arteria espinal anterior, que se une a su homóloga procedente de la arteria vertebral contralateral formando una arteria única que discurre en dirección caudal por la cisura media anterior; la arteria cerebelosa posteroinferior (ACPI) que surge habitualmente como tronco único de la arteria vertebral distal. La ACPI presenta 5 segmentos (Lister y cols, 1982): segmento bulbar anterior, frente al bulbo raquídeo; segmento bulbar lateral, que discurre a lo largo del bulbo por debajo del nivel de los pares craneales IX-XI; segmento bulbar lateral que discurre alrededor de la mitad inferior de la amígdala cerebelosa; segmento bulbar posterior, en la hendidura entre la tela coroidea y el velo medular inferior (válvula de Tarín) por delante, y el polo superior de la amígdala por debajo; segmento supratonsilar y finalmente la ACPI se divide en las ramas amigdalino-hemisféricas y vermianas.

3.1.6.2. Arteria basilar

Las arterias vertebrales derecha e izquierda se unen para formar la arteria basilar. La arteria basilar sigue un curso ascendente por delante de la protuberancia y termina en la cisterna interpeduncular donde se divide en las arterias cerebrales posteriores (Figura 12). La arteria basilar mide 3.0 cm de longitud y de 1.5 a 4.0 mm de ancho (Saeki y Rhoton, 1977).

Figura 12. Vista lateral del sistema vertebrobasilar y sus ramas principales (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Hansen y cols, 2002)

La arteria basilar presenta una serie de ramas laberínticas (auditivas internas), perforantes, cerebelosas y cerebrales hemisféricas:

- **Ramas laberínticas:** Son unas arterias largas y finas que acompañan al nervio facial (VII par) y al nervio vestibulococlear (VIII par) en el conducto auditivo interno distribuyéndose por el oído interno.
- **Ramas perforantes:** La arteria basilar es la fuente de ramas perforantes. A lo largo de la cisterna prepontina da lugar a numerosas ramas pontinas, que se dividen en ramas medianas y ramas laterales.
- **Ramas cerebelosas:** Las arterias cerebelosas anteroinferiores (ACAI), que nacen de la arteria basilar proximal como un vaso único (72.0%), doble (26.0%) o triple (2.0%). Cursan hacia abajo cruzando la protuberancia. En el ángulo de la cisterna cerebelopontina cada ACAI queda ventral y medial a los nervios VII y VIII. Las ACAI son el origen más frecuente de las arterias laberínticas. La ACAI termina avanzando por el cerebelo para vascularizar la superficie petrosa del mismo. Por otro lado están las arterias cerebelosas superiores (ACS) que son las ramas más constantes y más rostrales de las ramas infratentoriales de la arteria basilar. Nacen justo antes de la bifurcación de la arteria basilar. Cursan posterolateralmente por debajo de los nervios oculomotores (III par), luego giran alrededor de los pedúnculos cerebrales por debajo del nervio troclear (IV par) y por encima del nervio trigémino (V par). Irrigan toda la superficie superior del vermis y de los hemisferios cerebelosos así como una gran parte de la sustancia blanca profunda del cerebelo y los núcleos dentados.
- **Arterias cerebrales:** Dentro de la cisterna interpeduncular, la arteria basilar se bifurca en dos ramas terminales, las arterias cerebrales posteriores.

3.1.7. Circulación colateral

La circulación colateral representa un papel crucial en el desarrollo de la oclusión cervical o intracraneal o cuando se desarrolla una MAV. Existen tres patrones de flujo colateral: la anastomosis intracraneal, la anastomosis extra a intracraneal y las anastomosis extracraneal.

3.1.7.1. Anastomosis intracraneal

En el patrón de flujo de la anastomosis intracraneal están implicadas las siguientes estructuras anatómicas:

- **Polígono de Willis:** El polígono de Willis es el mayor y el más importante vía de circulación cerebral colateral. Cuando es anatómicamente completo, este anillo vascular anastomótico puede nutrir todo el cerebro a partir de sólo de uno de los cuatro vasos cervicales mayores; sin embargo, en menos de la mitad de los

casos existe un polígono "completo". Entre los más destacados está el que se dirige desde una ACA a la contralateral a través de la ACoA y el que desde la circulación de la fosa posterior (vertebrobasilar) se dirige a la circulación anterior mediante las ACoP.

- ***Colaterales piales (leptomeníngicas)***: Son unas pequeñas anastomosis término-terminales que atraviesan la zona crítica vascular.
- ***Colaterales transdurales***: Anastomosis durales con los vasos corticales.

3.1.7.2. Anastomosis extra a intracraneal

Las estructuras anatómicas que intervienen en el patrón de flujo de la anastomosis extra a intracraneal son:

- ***Colaterales de ACE a ACI***: En condiciones normales existen algunas anastomosis entre la ACE y la ACI. La fuente extracraneal más importante es la arteria maxilar interna. La arteria maxilar interna puede nutrir el ojo y el encéfalo con la ACI mediante la anastomosis etmoidal, oftálmica o cavernosa.
- ***Anastomosis de arteria carótida a vertebral***: Las ramas musculares de las arterias occipital y vertebral son una fuente potencial de flujo vascular colateral. Estas anastomosis craneocervicales suboccipitales pueden llevar flujo vascular en cualquier dirección. La embolización intracraneal de estas anastomosis, a veces denominada "nudo o encrucijada" suboccipital, supone un potencial riesgo de los procedimientos intervencionistas (Ayad y cols, 1998). También existen pequeñas anastomosis entre la arteria faríngea ascendente, la rama estilomastoidea de la arteria occipital y la arteria vertebral. Cuando uno de estos canales se abre es posible que resulten embolizados durante un procedimiento terapéutico resultando en un infarto medular.

3.1.7.3. Anastomosis extracraneal

Las arterias responsables del patrón de flujo de la anastomosis extracraneal son:

- ***Arteria carótida externa***: Existen tres vías colaterales principales que proporcionan flujo colateral extracraneal a la ACE. Estas vías parten de ramas del tronco tirocervical que se anastomosan con la arteria tiroidea superior; ramas musculares de la arteria vertebral ipsilateral que comunican con ramas de la arteria occipital (encrucijada suboccipital) y ramas de la ACE contralateral que establecen anastomosis con sus vasos homólogos (arteria faríngea ascendente, occipital, facial y temporal).
- ***Arteria vertebral***: La arteria vertebral extracraneal puede recibir flujo colateral de la arteria occipital así como de la arteria vertebral contralateral a través de la

fosa posterior. También pueden darse anastomosis directas vértebro-vertebrales a través de ramas musculares y segmentarias.

3.1.8. Senos venosos duros

Las meninges son las membranas que recubren y protegen al sistema nervioso. Forman pliegues, tabiques y definen espacios, como el espacio epidural, por fuera de la duramadre, los senos venosos entre las dos capas de duramadre, y el espacio subaracnoideo y las cisternas, ubicados entre la aracnoides y la piamadre. Los senos venosos duros son conductos limitados por endotelio que se localizan entre las hojas perióstica (externa) y meníngea (interna) de la duramadre. Recogen sangre de las venas cerebrales superficiales y profundas, las meninges y la bóveda craneal, formando la mayor vía de drenaje de la cavidad craneal y su contenido. Se comunican con el sistema venoso extracraneal por una red de venas emisarias que pasan directamente a través de la bóveda craneal y los agujeros de la base; esta red proporciona una importante vía para el drenaje venoso colateral en caso de una oclusión venosa (Andeweg, 1996). Los senos venosos duros también se comunican con las venas meníngeas y diploicas.

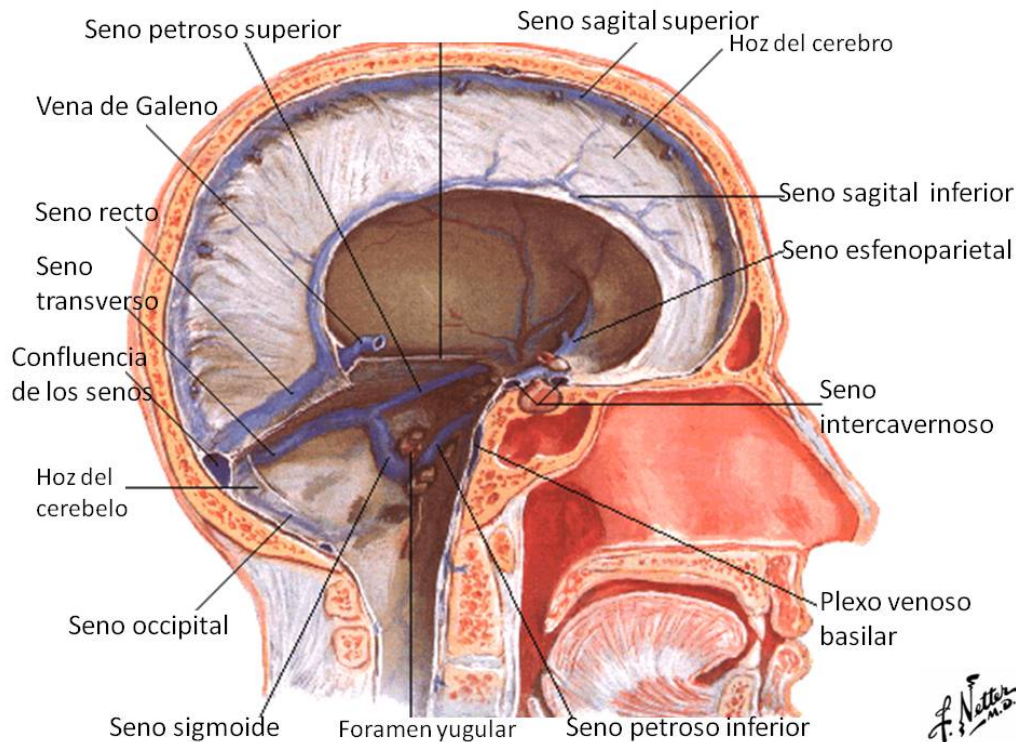
3.1.8.1. Desarrollo normal

Resultan de la fusión de múltiples plexos venosos que rodean las vesículas cerebrales en desarrollo (Brunelle, 1997). Inicialmente surge un seno craneal primario desde el canal del metencéfalo primario. Los plexos duros anterior, medio y posterior drenan las vesículas cerebrales anterior, media y posterior y el mielencéfalo. Los dos senos marginales primitivos se extienden desde los plexos duros anteriores a lo largo de ambas caras de la vesícula cerebral anterior. Estos senos embrionarios se fusionan y contribuyen a formar el definitivo seno sagital superior y senos transversos. El seno recto resulta de la fusión y la reorganización del plexo tentorial embrionario. Al desarrollarse el telencéfalo, el seno recto se desplaza hacia abajo.

3.1.8.2. Clasificación

Existen numerosas clasificaciones, la más utilizada desde el punto de vista anatómico y funcional es la que los divide en grupo medial (seno sagital superior, seno sagital inferior, seno recto y confluencia de los senos), grupo posteroinferior (seno recto, seno sigmoideo, seno occipital, seno marginal, seno petroso superior, seno petroso inferior y plexo basilar) y grupo anteroinferior (seno cavernoso, seno intercavernoso y seno esfenoparietal) (Figura 13).

Figura 13. Visión lateral de los senos venosos duros (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Hansen y cols, 2002)

- **Grupo medial:**

- o *Seno Sagital superior (SSS)*: Es un seno impar, que discurre a lo largo del borde superior de la hoz del cerebro. Posee una forma triangular de base superior a la sección coronal y se extiende desde el foramen ciego hasta la confluencia de los senos. Su calibre inicial es de 1-2 mm, va en aumento en sentido posterior, hasta llegar a medir aproximadamente 1 cm en su parte final. En su interior se encuentran numerosas bandas fibrosas que cruzan la parte inferior del seno, proyecciones de las granulaciones aracnoideas y pequeñas aberturas hacia las lagunas laterales. Las lagunas laterales son espacios venosos de la duramadre, generalmente situadas a lo largo del seno sagital superior. Suelen encontrarse 3 lagunas a cada lado, en la región frontal posterior y parietal. Las granulaciones aracnoideas no son excluyentes de este seno, también es posible encontrarlas en la proximidad de los senos transversos, cavernosos, petroso superior, recto y esfenoparietal.

Recibe a las venas del foramen ciego, del extremo anterior de la hoz del cerebro, las venas cerebrales superiores, la vena anastomótica superior (vena de Trolard), las venas meníngicas medias, venas diploicas y a la vena emisaria del agujero parietal.

El SSS, al igual que todos los senos venosos del grupo medial, desemboca en el mismo punto denominado Confluencia de los Senos (Prensa de Herófilo o Tórcula), ubicado junto a la protuberancia occipital interna.

- *Seno Sagital Inferior (SSI)*: Es un seno impar y delgado. Nace en la mitad posterior de la hoz del cerebro y discurre por el borde inferior, sobre la cara anterior del cuerpo calloso; su calibre aumenta de adelante hacia atrás, terminando en el seno recto, al que contribuye a formar. Recibe las venas de la hoz del cerebro, del cuerpo calloso y de la región medial de los hemisferios cerebrales. Desemboca en la vena cerebral magna (vena de Galeno) y juntos forman el seno recto.
- *Seno recto (SR)*: Es un seno impar que tiene la forma de un triángulo de base inferior en la sección coronal. Recorre una distancia de 4.5 a 5 cm, a lo largo de la unión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo, continuando con el seno sagital inferior. Resulta de la unión del seno sagital inferior con la vena cerebral magna. Recibe a la vena cerebral magna, a las venas basales (vena de Rosenthal), a la vena del vermis superior del cerebelo y al seno sagital inferior. Desemboca en la confluencia de los senos, aunque es más frecuente la variante asimétrica donde se une al seno transverso izquierdo.
- *Confluencia de los senos (Prensa o Tórcula de Herófilo)*: Es la unión de los senos sagital superior, recto, occipital y transversos por delante de la protuberancia occipital interna. El modo en que estos senos se unen es muy variable y pocas las veces lo hacen de forma simétrica. Habitualmente se encuentra al seno sagital superior desembocando en el seno transverso derecho y al seno recto convergiendo en el seno transverso izquierdo. Al parecer, esta asimetría se debe al desarrollo preponderante de un hemisferio cerebral sobre el otro.

- **Grupo posteroinferior:**

- *Senos transversos (ST)*: Son senos pares y de apariencia simétrica, que se extienden desde la confluencia de los senos hasta el extremo posterior del borde superior de la porción petrosa del hueso temporal. Este seno recorre la circunferencia externa de la tienda del cerebelo y excava un surco en el hueso occipital. Su calibre aumenta en sentido medial lateral. Generalmente el seno derecho es de mayor tamaño que el izquierdo. En su origen recibe a los senos sagital superior, inferior y occipital y en su trayecto a las venas cerebrales inferiores, venas cerebelosas superiores y la vena anastomótica inferior (vena de Labbé). Los ST se comunican con las venas extracraneales a través de las venas emisarias mastoideas (Curé y cols, 1994). Al dejar la tienda del cerebelo, los senos transversos continúan como senos sigmoideos.

- *Senos sigmoideos*: Son senos pares, de apariencia simétrica, trayecto flexuoso y continúan con los senos transversos una vez que dejan la tienda del cerebelo. Su primera parte o mastoidea ocupa el extremo posterior de la porción petrosa del hueso temporal. Allí, el seno se acoda y desciende oblicuamente en dirección anterior, medial e inferior. La segunda porción o yugular es la parte del seno que llega a la base de la porción petrosa del hueso temporal, toma una dirección hacia delante, arriba y adentro y se continúa con la vena yugular interna. Reciben a los senos petrosos superiores, a las venas del acueducto del vestíbulo y a una vena emisaria mastoidea, que atraviesa el agujero homónimo y establece una comunicación entre el seno sigmoideo y las venas extracraneales. Otra vena atraviesa el conducto condíleo y comunica los senos sigmoideos con los plexos venosos vertebrales interno y externo. Les llega una importante cantidad de sangre de los senos anteroinferiores a través de los senos petrosos y toda la sangre de los senos posteroinferiores. Por esa razón, son considerados como los colectores de "toda" la sangre venosa de los senos de la duramadre. Los senos sigmoideos continúan en el sector posterolateral del foramen yugular con el bulbo superior de la vena yugular. El foramen yugular consta de tres porciones dispuestas en sentido anteroposterior. La primera es la porción petrosa, de ubicación anteromedial y se comunica con el seno petroso inferior; la segunda es de ubicación medial e intrayugular, y allí se encuentran las apófisis intrayugulares de los huesos occipital y temporal y se relaciona con los pares craneales glossofaríngeo (IX par), vago (X par) y espinal accesorio (XI par); la tercera porción es la sigmoidea, de ubicación posteromedial, de gran tamaño y relacionada con el seno sigmoideo.
- *Seno occipital (SO)*: Es un seno impar que se extiende por dentro de la hoz del cerebelo, desde la confluencia de los senos hasta el borde posterior del agujero magno. Se pueden observar distintas formas de unión en su extremo superior: dos troncos separados, un solo tronco medial o desviado hacia un lado, generalmente el derecho. El extremo inferior ocasionalmente puede bifurcarse antes de conectarse al seno marginal.
- *Seno marginal*: Es un pequeño seno venoso ubicado entre las dos capas de duramadre que rodean al foramen magno. Se comunica hacia adelante con el plexo basilar y hacia atrás con el seno occipital. Suele conectarse con el seno sigmoideo o el bulbo de la vena yugular por medio de un pequeño conducto venoso. También lo hace con el plexo venoso del conducto del hipogloso y con el plexo vertebral interno y externo.
- *Senos petrosos superiores (SPS)*: Seno par y de apariencia simétrica. Nace de la extremidad posterior del seno cavernoso y sigue una dirección oblicua hacia

atrás y afuera por el borde superior del peñasco, donde toma inserción la tienda del cerebelo. Pasa por encima del nervio trigémino (V par) y tiene comunicación con el plexo basilar. Recibe la sangre de los senos cavernosos y las venas cerebelosas, vena cerebral inferior y venas laberínticas (Curé y cols, 1994). Termina en el seno sigmoideo, a la altura de la unión con el seno transverso.

- *Senos petrosos inferiores (SPI)*: Seno par y de apariencia simétrica. Al igual que el anterior, nace de la extremidad posterior del seno cavernoso y sigue una dirección oblicua hacia atrás y afuera, por la parte inferior del peñasco. En su recorrido pasa sobre la fisura petro-occipital. Recibe la sangre de los senos cavernosos y de las venas cerebelosas, venas laberínticas, venas pontinas y venas bulbares. Al llegar al extremo anterior del foramen yugular recibe varias venas tributarias y desemboca en forma de plexo sobre la cara medial del bulbo superior de la vena yugular interna, entre el nervio glossofaríngeo (IX par) por delante y el nervio vago (X par) y espinal accesorio (XI par) por detrás.
- *Plexo basilar*: Es un conjunto de conductos venosos interconectados que discurre por dentro de la duramadre de la lámina cuadrilátera del esfenoides y el clivus occipital. Recibe sangre del seno marginal y de los orígenes de los senos petrosos superior e inferior. Termina en la extremidad posterior del seno cavernoso.

- ***Grupo anteroinferior:***

- *Senos cavernosos (SC)*: Seno par y de apariencia simétrica, formado por una red venosa irregular que se ubica a cada lado de la silla turca y del cuerpo del esfenoides. Se dirige desde la fisura orbitaria superior hasta la extremidad anterior de la porción petrosa del hueso temporal. Tienen 2 cm de largo y 1 cm de ancho. Los primeros estudios cadavéricos lo describieron como una estructura muy similar al tejido cavernoso, donde el seno se encontraba colapsado, atravesado por nervios y con numerosas granulaciones aracnoideas en su pared, semejando un lago venoso.

Actualmente, se acepta que su estructura interna es de carácter trabecular y plexiforme, formando una verdadera red venosa. La pared lateral del seno cavernoso consta de una doble capa dural y una delicada red venosa entre ellas. Por la lámina interna transcurren los nervios oculomotor (III par), troclear (IV par), y la rama oftálmica del nervio trigémino (V₁ par). Por el interior del seno cavernoso discurre la arteria carótida interna y, en íntima relación, el nervio abducens (VI par). Recibe a las venas oftálmicas superior e inferior, la vena cerebral media superficial y venas cerebrales inferiores, a los

senos esfenoparietales, intercavernosos y al plexo basilar. El drenaje se hace hacia el seno sigmoideo por medio del seno petroso superior, hacia la vena yugular interna mediante el seno petroso inferior y hacia el seno petro-occipital y el plexo venoso carotídeo interno. Ambos senos cavernosos se comunican por medio de los senos intercavernosos y del plexo basilar.

Al menos cuatro sistemas venosos: el plexo venoso del agujero oval, la vena del agujero redondo, las venas del agujero rasgado y la vena del agujero venoso (inconstante), atraviesan la base del cráneo y comunican el seno cavernoso con el plexo pterigoideo del mismo lado. El drenaje hacia al seno sigmoideo y a la vena yugular interna se ejerce por la influencia de los latidos de la ACI, por la gravedad y por la posición de la cabeza. En posición erecta, el plexo vertebral interno sería ser el encargado de drenar la mayor parte de la sangre venosa encefálica, en cambio, en posición supina, las venas yugulares internas son las que efectúan el mayor drenaje.

- o *Senos intercavernosos*: Es una red venosa que se encuentra por dentro de la duramadre que rodea la hipófisis. Se describen uno anterior y otro posterior.
- o *Seno esfenoparietal*: Consiste en un conducto venoso que nace del seno sagital superior y desciende por el borde posterior del ala menor del esfenoides hasta el seno cavernoso. Recibe a las venas meníngeas, a las venas diploicas, a la rama frontal de la vena meníngea media y a la vena cerebral media superficial. Estas dos últimas también pueden drenar en el seno cavernoso. Desemboca en el extremo anterior del seno cavernoso. Cuando este seno sale del cráneo para unirse a la vena emisaria esfenoidal y al plexo pterigoideo es denominado seno esfenobasal. Cuando se dirige posteriormente por la fosa craneal media y drena en el seno petroso superior o en el seno transversal se nombra seno esfenopetroso.

Las variaciones del seno cambian la desembocadura de la vena cerebral media superficial, que habitualmente drena en el seno esfenoparietal; si este seno no existe o se encuentra poco desarrollado, la vena puede drenar directamente en el seno cavernoso o bien dirigirse hacia el borde inferior del lóbulo temporal y drenar en el seno esfenobasal o esfenopetroso.

3.1.9. Venas cerebrales

Las venas cerebrales se dividen normalmente en dos grupos básicos: venas superficiales (corticales) y venas profundas.

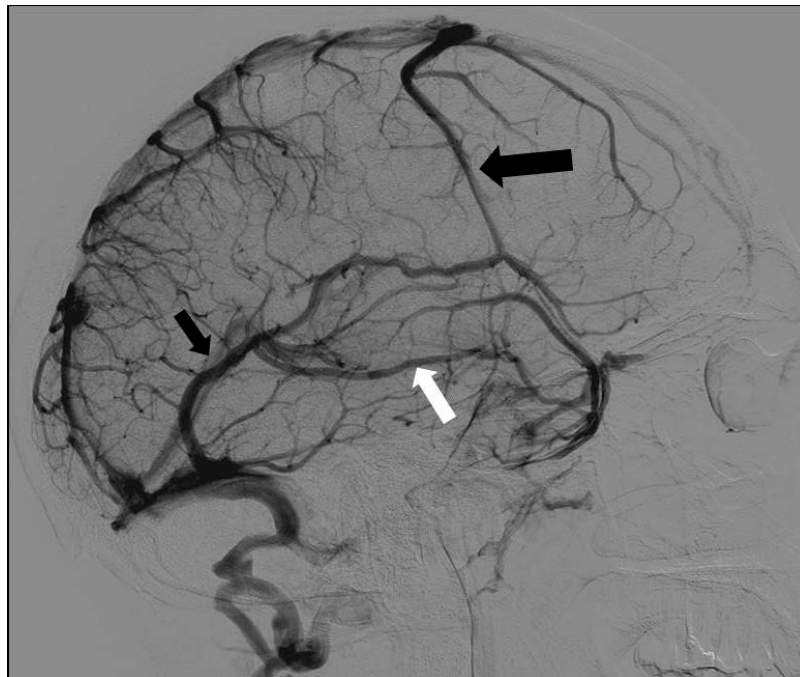
3.1.9.1. Desarrollo normal

La mayor parte del sistema venoso cerebral definitivo aparece durante el tercer mes de vida fetal. La precursora de las venas cerebrales embrionarias profundas es una vena de la línea media, denominada vena prosencefálica media. Este vaso transitorio drena los plexos coroideos y se dirige posteriormente hacia un plexo dural dorsal (interhemisférico) en desarrollo llamado *sinus falcine*. Un remante caudal de la vena prosencefálica media se une eventualmente con las venas cerebrales internas para formar la definitiva vena de Galeno (Truitt, 1994).

3.1.9.2. Venas superficiales (corticales)

Cursan a lo largo de los surcos superficiales drenando la corteza y parte de la sustancia blanca adyacente. Suelen ser muy pequeñas y extremadamente variables. Cerca del vértice del cráneo estas venas cruzan el espacio subdural para penetrar en el seno sagital superior (Figura 14).

Figura 14. Proyección lateral de ACI con las principales venas superficiales: Flecha blanca: Vena cerebral media superficial; Flecha negra grande: Vena de Trolard; Flecha negra pequeña: Vena de Labbé



(Origen: Arteriografía en fase venosa, Servicio de Neurointervencionismo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

- ***Vena cerebral media superficial***: Discurre por la superficie de la cisura de Silvio. Recibe varias venas tributarias pequeñas que drenan en las áreas operculares alrededor de la cisura de Silvio. Se incurva anteriormente alrededor de la punta del lóbulo temporal y pasa medialmente hacia el seno cavernoso o el seno esfenoparietal. Se anastomosa con el sistema venoso profundo por medio

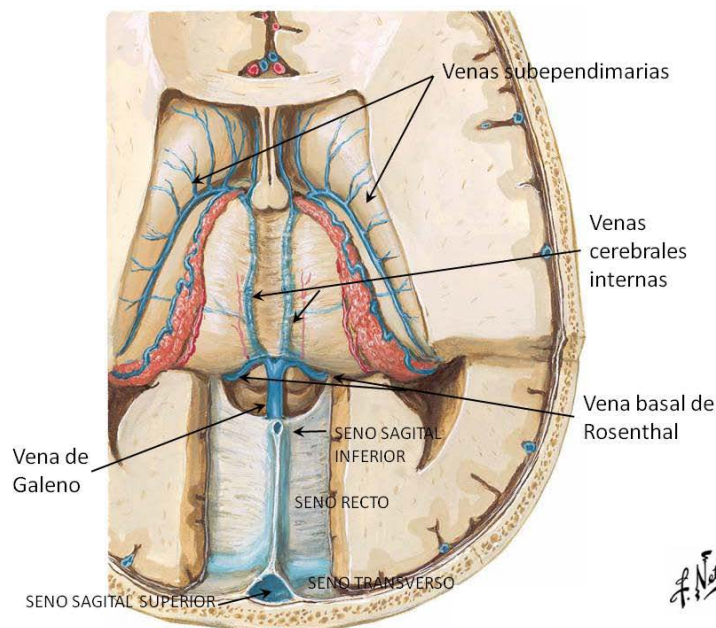
de las venas uncal, insular y basal, con otras venas superficiales y con los senos derales. Así mismo, también se comunica con las venas faciales y plexo pterigoideo a través del agujero oval.

- **Vena anastomótica superior (vena de Trolard):** Vena de gran tamaño que discurre hacia arriba, desde la cisura de Silvio sobre la convexidad del hemisferio, drenando al seno sagital superior.
- **Vena anastomótica inferior (vena de Labbé):** Vena que discurre en dirección posterolateral desde la cisura de Silvio por el lóbulo temporal hasta el seno transversal.

3.1.9.3. Venas profundas

- **Venas medulares:** Son un número variable de pequeñas venas profundas originadas 1-2 cm por debajo de la sustancia gris cortical. Pasan a través de la sustancia blanca cerebral profunda y drenan en las venas subependimarias que cursan a lo largo de los ventrículos laterales. Las venas medulares se disponen en forma de cuña y en ángulo recto con respecto a las venas subependimarias (Friedman, 1997). Estas venas pueden aumentar notablemente de tamaño en las malformaciones vasculares.
- **Venas subependimarias:** Rodean los ventrículos laterales y reciben sangre venosa de las venas medulares. Estas venas subependimarias se reúnen en grandes venas tributarias, siendo las más importantes las venas septales, las venas tálamoestriadas y las venas cerebrales internas.

Figura 15. Vista desde arriba de las venas subependimarias (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Hansen y cols, 2002)

- *Venas septales*: Comienzan en la cara lateral de las astas frontales y pasan medialmente por debajo de la rodilla del cuerpo caloso. Al acercarse a la línea media, giran hacia atrás avanzando a lo largo del septo pelúcido. En casi la mitad de los casos, la vena septal entra en la vena cerebral interna entre 3 mm y 13 mm por detrás del agujero de Monro.
- *Venas tálamoestriadas*: Están formadas por la confluencia de todas las venas de la región anterior del caudado y la vena terminal, un vaso que cursa por debajo de la estría terminal. Las venas tálamoestriadas se unen a las venas septales para formar las venas cerebrales internas.
- *Venas cerebrales internas*: Son las mayores y las más importantes de las venas cerebrales profundas. Son dos vasos que se originan por detrás del agujero de Monro y se localizan cerca de la línea media, en la tela coroidea del techo del tercer ventrículo. Terminan en la región rostral de la cisterna cuadrigémina, donde se unen entre sí y con las venas basales para formar la vena de Galeno.
- *Venas basales de Rosenthal*: Nacen en la profundidad de la cisura de Silvio, junto al uncus del lóbulo temporal. Estas venas se forman por la confluencia de las venas cerebrales anterior y media profunda y de las venas que drenan la ínsula y los pedúnculos cerebrales. Posteriormente se dirigen hacia atrás hacia la vena de Galeno.
- *Vena cerebral magna (vena de Galeno)*: Por debajo del esplenio del cuerpo caloso, las venas cerebrales internas y las venas basales de Rosenthal se unen para formar la vena cerebral magna o de Galeno. Es una vena corta que termina cerca del ápex del tentorio, donde se une al seno sagital inferior para formar el seno recto.

3.1.10. Venas de la fosa posterior

Se describen tres sistemas de drenaje venoso de la fosa posterior: grupo superior (galénico); grupo anterior (petroso) y grupo posterior (tentorial).

3.1.10.1. Grupo superior (galénico)

- *Vena cerebelosa precentral*: Se localiza frente al vermis cerebeloso, justo por encima y detrás del techo del cuarto ventrículo. Termina drenando en la vena de Galeno.
- *Vena vermiana superior*: Se origina cerca del declive vermiano. Termina drenando en la vena de Galeno.

- **Vena pontomesencefálica anterior:** Es en realidad un plexo venoso formado por numerosas venas que se encuentran a lo largo de la superficie de la protuberancia y el mesencéfalo.

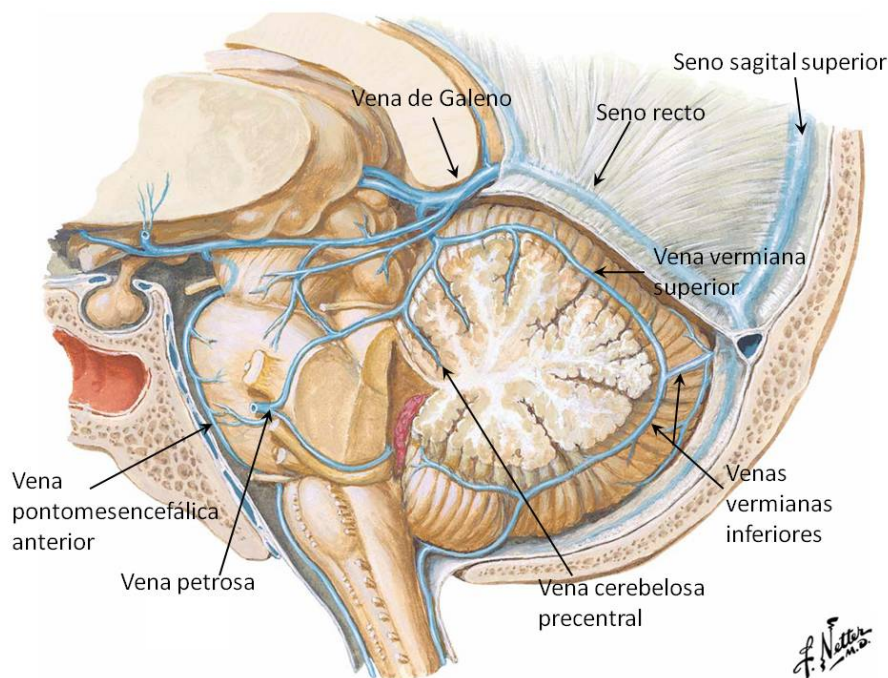
3.1.10.2. Grupo anterior (petroso)

- **Vena petrosa:** Se forma por la unión de múltiples venas tributarias del cerebelo, la protuberancia y el bulbo en la cisterna del ángulo pontocerebeloso. Cursa anterolateralmente por debajo del nervio trigémino (V par) y entra en el seno petroso superior.

3.1.10.3. Grupo posterior (tentorial)

- **Venas vermianas inferiores:** Son dos vasos paramedianos que se incurvan posterosuperiormente a lo largo del vermis inferior. Reciben venas hemisféricas y suelen terminar en los senos tentoriales.

Figura 16. Venas de la fosa posterior (Dibujo anatómico)



(Origen: Adaptado de Hansen y cols, 2002)

3.2. MAV intracraneales

3.2.1. Generalidades de las Malformaciones Vasculares Cerebrales (MVC)

3.2.1.1. Introducción histórica de las MVC

El surgimiento de la cirugía como disciplina médica necesitaba un detallado conocimiento de la circulación sistémica y cerebral, que comenzó con los trabajos de Harvey en 1628 y que posteriormente siguió Willis en 1664, y que se complementó con el descubrimiento por Malpighi en 1661 del sistema capilar.

En el siguiente siglo, Willian Hunter (1757) fue capaz de describir las características clínicas y algunos detalles hemodinámicos de las MAV extracraneales, donde en un libro publicado por él en el año 1792, escribió que “las malformaciones vasculares de las extremidades inferiores eran causadas por una comunicación anómala entre arterias y venas”. Willian Hunter fue el primero en sugerir el término de “anastomosis” para definir la unión de dos vasos, mientras que el término de “colateral” fue introducido por su hermano John Hunter. A estas nuevas aberraciones vasculares encontradas se les denominó por el comité científico como “tumores eréctiles”, apareciendo numerosas publicaciones sobre el tema en la literatura médica desde el año 1762 hasta 1882.

Durante todos estos años se fueron sumando nuevos términos y en 1894 Wagner compiló 24 denominaciones diferentes donde predominaban los términos de “angioma” por Hughes Bennet en 1854 y el de “cavernoma” por Plenck en 1776. La primera descripción de malformaciones vasculares en la literatura médica fue realizada por Luschka en 1854, en la cual reconocía dos tipos de malformaciones: las telangiectasias (no neoplásicas) originadas por la metamorfosis que sufría el sistema capilar y los tumores cavernosos (neoplásicas), los cuales, contenían múltiples compartimentos rellenos de sangre.

3.2.1.2. Definición general y clasificación de las MVC

Son errores de morfogénesis vascular causados por un defecto o un mal funcionamiento del proceso embrionario de maduración capilar, que tienen como resultado la formación de arterias, venas y canales capilares, con cortocircuitos o sin ellos. Su conducta clínica y su historia natural dependen del tipo de canales vasculares comprometidos, de la presencia o ausencia de cortocircuitos, de los efectos hemodinámicos sobre la estructura y función cerebral, de su localización específica, y de la reacción secundaria adquirida y la adaptación del sistema vascular cerebral (Berman y cols, 2000).

En general, para clasificar las MVC se ha recurrido tradicionalmente a criterios histopatológicos y más recientemente a la embriología y genética molecular. Con la

aparición de las técnicas de intervención cerebrovasculares, también se ha utilizado un enfoque más práctico y más funcional para clasificarlas.

- **Clasificación histopatológica:**

En 1863 Virchow realizó una de las primeras clasificaciones histopatológicas de las MVC (Tabla 1) definiendo cuatro tipos: angioma simple, angioma cavernoso, angioma racemoso y linfangioma. Según Virchow, un angioma podía transformarse en otro tipo de angioma por cambios en la lesión, en el flujo o por la proliferación celular (Yasargil, 1987).

Tabla 1. Clasificación histopatológica de Virchow (1863)

1. Angioma simple	- Telangiectasia
2. Angioma cavernoso	
	- Arterial
3. Angioma racemoso	- Angioma venoso
	- Aneurisma arteriovenoso
4. Linfangioma	

Posteriormente llegó la clasificación de Cushing y Bailey (1928) (Tabla 2) en donde por primera vez se separaba en dos grupos las verdaderas neoplasias vasculares de las de tipo malformativo definiéndolas como malformaciones angiomasas de las que reportaron 9 casos, aunque se mantenía que el angioma cavernoso era una neoplasia. En ese mismo año 1928, Dandy añadió 8 casos de aneurismas arteriovenosos.

Tabla 2. Clasificación histopatológica de Cushing y Bailey (1928)

	a) Quístico
1. Hemangioblastoma	- Capilar
	b) Sólido
	- Celular
	- Cavernoso (=Angioma cavernoso)
	a) Telangiectasias
2. Malformación angiomasas	b) Angioma venoso
	c) Angioma arterial o arteriovenoso (=MAV)

Años más tarde la clasificación de Russell-Rubinstein en 1963 (1971) (Tabla 3) tuvo una gran aceptación mundial, pero se les criticó el hecho de intentar diferenciar histológicamente entre muchas malformaciones venosas cavernosas y angiomas venosos sin incluir las formas mixtas.

Tabla 3. Clasificación histopatológica de Russel y Rubinstein (1963)

1. Hemangioblastoma	- Telangiectasia capilar
2. Malformaciones vasculares	- Angioma cavernoso - Malformaciones venosas y arteriovenosas

Posteriormente, se realizó una clasificación más simple, descrita por McCormick en 1966, modificada por él mismo en el año 1984 (McCormick 1966; 1984) y posteriormente revisada por Awad y colaboradores en 1993, (Tabla 4), en las que dividen las MVC en MAV propiamente dichas, angiomas cavernosos, telangiectasias capilares y las malformaciones venosas, entre las que se incluyen a los angiomas venosos, las malformaciones de la vena de Galeno y las varices venosas.

Tabla 4. Clasificación histopatológica de McCormick (1966)

1. Malformaciones arteriovenosas (MAV)	- MAV parenquimatosas (piales) - MAV dures (MAVD) y fistulas dures (FAVD) - MAV mixtas (piodurales)
2. Telangiectasias capilares	
3. Malformaciones cavernosas (=angioma cavernoso)	
4. Malformaciones venosas	- Angioma venoso - Malformaciones de la vena de Galeno - Varices venosas

- **Clasificación embriológica:**

Lasjaunias (1997) propuso un enfoque embrionario "metamérico" para clasificar las MVC, teniendo en cuenta las relaciones que existen entre algunas malformaciones cerebrales y cutáneas. Estas malformaciones han sido denominadas como "síndromes metaméricos arteriales cerebrales" o "CAMS" llamados CAMS1, CAMS2 y CAMS3 en función de la región de la que se origina: CAMS1 (correlaciona las MAV del cuerpo calloso e hipotálamo con las de la nariz y la órbita), síndrome de Wyburn-Mason, que ha sido renombrado como CAMS2 (MAV en córtex y diencefalo, quiasma óptico, nervio óptico, retina, esfenoides, maxilar superior y mejilla) y CAMS3 (MAV en cerebelo, hueso temporal y maxilar inferior).

- **Clasificación molecular:**

La identificación de los genes causales subyacentes en determinadas formas familiares de MVC ha permitido definir las características moleculares de un número cada vez mayor de estos trastornos. Mutaciones específicas en algunos genes (por ejemplo CCM1/KRIT1, CCM2/MGC4607, CCM3/PDCD10) provocan síndromes hereditarios autosómicos dominantes de malformaciones cavernomas (CCM1, CCM2 y CCM3). Algunos pacientes con MAV intracraneales presentan además malformaciones capilares cutáneas atribuibles a mutaciones en el gen RASA1. Las telangiectasias hemorrágicas hereditarias (HHT) se deben a ciertas mutaciones, entre ellas el gen de la endoglin.

- **Clasificación funcional:**

Hoy en día, la presencia o ausencia de comunicación arteriovenosa es el hecho diferencial y constituye la base sobre la cual se clasifican dentro de un sistema funcional y muy práctico que permiten clasificar a todas las MVC en dos grandes categorías básicas: MVC con conexiones arteriovenosas y MVC sin conexiones arteriovenosas (Tabla 5). Se define conexión arteriovenosa cuando existe una comunicación directa entre canales arteriales y venosos. Estas conexiones pueden ser fistulosas (FAV) o plexiformes (MAV). En las fistulosas, un conducto arterial se vacía directamente en un conducto venoso. Tales comunicaciones fistulosas directas pueden estar compuestas por conductos arteriales simples o múltiples, terminando directamente sobre un drenaje venoso o varias venas. En su forma primaria, las fistulas arteriovenosas directas incluyen malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno (que ocurren principalmente en neonatos e infantes) y una variedad de fistulas arteriovenosas piales y subependimarias, diagnosticadas en su mayoría en niños y, menos frecuentemente, en adultos. En las conexiones arteriovenosas plexiformes (MAV), uno o varios conductos arteriales alimentan un conglomerado vascular de múltiples comunicaciones arteriovenosas, entre los cuales uno o múltiples canales venosos emergen como venas de drenaje.

Tabla 5. Clasificación funcional de las malformaciones vasculares cerebrales

1. Con conexiones arteriovenosas	a) Fistulosa: FAV
	b) Plexiforme: MAV
2. Sin conexiones arteriovenosas	a) Malformación capilar (telangiectasia)
	b) Malformaciones cavernosas
	c) Malformaciones venosas

- Anomalías venosas del desarrollo (=angioma venoso)
- Varices venosas

El conglomerado vascular plexiforme asociado con el cortocircuito arteriovenoso se denomina nido y puede contener fístulas arteriovenosas directas únicas o múltiples. Aquellas malformaciones vasculares que consisten en nidos identificables angiográficamente comprenden el mayor grupo de las verdaderas MAV. En el grupo de las malformaciones sin comunicación arteriovenosa están los angiomas cavernosos, las telangiectasias capilares y las malformaciones venosas.

3.2.1.3. Definición de los diferentes tipos de MVC

Las **MAV propiamente dichas** son las MVC clínicamente sintomáticas de mayor frecuencia. Las MAV son una red compleja de conductos vasculares anormales que se producen al persistir las comunicaciones directas entre los canales arteriales y venosos sin existir una red capilar interpuesta (Kaplan y cols, 1961).

Las **Fístulas arteriovenosas durales (FAVD)** representan comunicaciones arteriovenosas localizadas en el interior de la duramadre, afectando la mayor parte de las veces a las paredes de los grandes senos venosos durales, principalmente al seno cavernoso y senos transversos y sigmoideos. Se caracterizan porque el aporte arterial proviene exclusivamente de la circulación extracraneal o de ramas menígeas de arterias intracraneales y el drenaje venoso es directo a un seno dural o a venas leptomenígeas próximas a él. Inicialmente se denominaron "malformaciones arteriovenosas durales" porque en ocasiones hay pequeños nidos angiomasos durales sin fístulas. Hoy en día se prefiere el término de FAVD, para evitar su etiquetación como alteraciones del desarrollo, ya que se consideran lesiones adquiridas (Crespo, 2007).

Los **angiomas cavernosos** representan aproximadamente del 8.0 al 16.0% de todas las MVC en los estudios de autopsia. Son un tipo anatomopatológico distinto de malformación vascular, apareciendo típicamente como pequeñas masas compactas en "panal de abejas" de espacios vasculares sinusoidales endotelizados que contienen esencialmente sangre trombosada (Okazaki, 1989). Pueden encontrarse en cualquier parte del encéfalo, aunque cerca del 80.0% son supratentoriales, siendo el lóbulo frontal y temporal los sitios más frecuentes (Robinson y cols, 1991). Con la llegada de la RM, los angiomas cavernosos son las malformaciones vasculares del encéfalo que se reconocen con mayor frecuencia mostrando una lesión típica en "palomitas de maíz". Son lesiones ocultas en la angiografía y TAC. Pueden aparecer en cualquier grupo de edad, siendo lo más frecuente entre los 20 a 40 años. Sus síntomas más habituales son las convulsiones, el déficit neurológico focal y las cefaleas (Churchyard y cols, 1992).

Las **telangiectasias capilares** son nidos de capilares dilatados cuyas paredes carecen de músculo liso y de fibras elásticas que se presentan en forma de múltiples y pequeñas lesiones localizadas en la mayoría de los casos en la protuberancia o en el cerebelo (Okazaki, 1989). La mayoría de ellas son

clínicamente silentes y se las descubre de manera incidental en RM o en autopsias de pacientes de edad media o avanzada. En la TAC y en la angiografía cerebral suelen quedar ocultas.

Los *angiomas venosos* se componen de venas anómalas dilatadas y dispuestas de forma radial que convergen en una vena de drenaje transcortical dilatada (Rigamonti y Spetzler, 1988). No son verdaderas malformaciones vasculares, sino que representan ciertas variantes anatómicas extremas de las anomalías del desarrollo venoso. No existe componente arterial en esta entidad, sino que existe tejido cerebral interpuesto entre las venas que forman parte de esta lesión. Suelen localizarse en la sustancia blanca profunda cerebral o cerebelosa, cerca del margen del ventrículo adyacente. Se considera la MVC encontrada con mayor frecuencia en las autopsias, aproximadamente el 63.0% (Okazaki, 1989), siendo clínicamente silentes. La angiografía cerebral suele ser diagnóstica especialmente en la fase venosa, donde se aprecia la típica imagen en “cabeza de medusa”: colección de venas dilatadas convergiendo en una vena colectora de drenaje transcortical (Valavanis y cols, 1983).

Las *malformaciones de la vena de Galeno* describen a un grupo heterogéneo de anomalías con estructuras venosas profundas dilatadas del sistema galénico, las cuales son nutridas por comunicaciones arteriovenosas anormales de la línea media (Seidenwurm y cols, 1991).

Las *varices venosas* son dilataciones varicosas de las venas cerebrales las cuales pueden trombosarse o romperse y producir hemorragias subaracnoideas.

3.2.2. Generalidades de las MAV

3.2.2.1. Introducción histórica de las MAV

Las antiguas descripciones que se hicieron de las MAV son confusas ya que los autores han utilizado diferentes términos. Las primeras observaciones clínicas de las MAV intracraneales se realizaron por Pannenstiel en 1887 y Kaufmann en 1897. Se trataba de pacientes jóvenes embarazadas que fallecieron por síntomas agudos cerebrales. En estas autopsias se concluyó que el fallecimiento fue debido a la rotura de “una lesión varicosa” intracerebral. En el caso de una de las autopsias de Pannenstiel se determinó que fue por la rotura de una vena anómala varicosa talámica izquierda y en la autopsia de Kaufmann por la rotura de una vena callosa anterior. Otros casos de MAV fueron atribuidos a D’Arcy Power en 1888 que descubrió en una autopsia de un joven de 20 años que había fallecido por un infarto, una MAV gigante en la cisura silviana izquierda y Steinheil en 1894 describió la historia y los hallazgos histopatológicos en un varón de 59 años de una MAV

gigante frontal derecha que drenaba parcialmente a la vena de Galeno, siendo el primer autor acreditado en describir inicialmente los síntomas de una MAV.

El primer diagnóstico clínico se debe a Hoffmann en 1898. Con el comienzo de las operaciones de tumores cerebrales en 1890, el número de casos clínicos de MAV aumentó, con casi 120 casos de MAV en 90 artículos publicados entre 1890 y 1936 (Yasargil, 1987). Giordano en 1889 fue el primero en intervenir quirúrgicamente una MAV; la resección completa de una MAV fue llevada a cabo por Pean en 1889, aunque el primer tratamiento quirúrgico efectivo de una MAV no llegó hasta 1936, donde Olivecrona realizó la escisión de una MAV de fosa posterior. Krause en 1908 publica las primeras descripciones prácticas de las MAV. En la literatura quirúrgica, Cushing y Bailey (1928) fueron los primeros en identificar los hallazgos histopatológicos de una MAV intracraneal. La introducción por Moniz en 1927 de la arteriografía cerebral revolucionó el diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones. Antes de la introducción de la arteriografía, la única oportunidad de que se sospechara las MAV era la presencia de convulsiones motoras jacksonianas. Desde 1932 a 1957 se realizaron aproximadamente 500 intervenciones en pacientes con MAV.

Otros sucesos han contribuido a mejorar el tratamiento de estas lesiones como la introducción del yodo orgánico como material de contraste por Gross en 1941 y el desarrollo de técnicas de cateterización vascular a través de la arteria femoral, inicialmente descrita por Seldinger en 1953 y por Djindjan en 1962, piedra angular para la arteriografía cerebral selectiva, que permitieron una nueva dimensión en el estudio morfológico y hemodinámico de las MAV. En los estudios sobre la aplicación de los tratamientos convencionales como la microcirugía, la embolización, la radiocirugía y la combinación de estos tratamientos, han permitido junto a la profundización del conocimiento de la etiopatogenia y la fisiopatología y el seguimiento radiológico, mejorar los resultados y brindar unos algoritmos más eficaces y personalizados para el manejo de esta enfermedad (Geibprasert y cols, 2010).

3.2.2.2. Definición de MAV

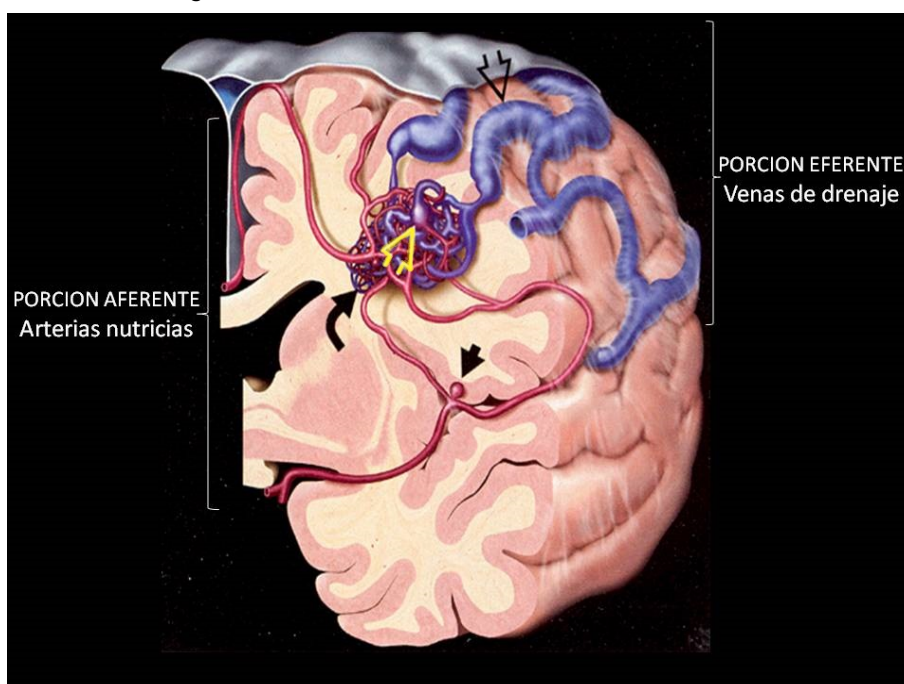
Las MAV intracraneales son anomalías congénitas del desarrollo de los vasos que se producen al persistir las comunicaciones entre los canales arteriales y venosos sin existir una red capilar interpuesta.

Se subdividen en dos tipos: las parenquimatosas (piales) y las de la duramadre (durales). Se ha descrito un tercer tipo, la MAV mixta o piodural, representada por una malformación parenquimatosa que obtiene irrigación por parte de la duramadre. Las MAV parenquimatosas son conexiones vasculares anormales entre arterias que irrigan de forma normal el tejido cerebral y venas que drenan dicho tejido, derivando en cortocircuitos arteriovenosos, sin un lecho capilar presente (Friedlander, 2007). Esta comunicación anormal persistente entre arterias y venas representan un entramado de vasos anormales llamado nido que reemplaza al lecho

vascular. El nido permite un alto flujo a través de los aportes arteriales de la MAV y canaliza un elevado volumen de sangre a presiones relativamente altas hacia el sistema venoso cerebral (Kaplan, 1961).

Clásicamente una MAV parenquimatosa consta de tres porciones (McCormick, 1966). Una porción aferente formado por las arterias nutricias, un nido y un componente eferente formado por el sistema venoso de drenaje (Figura 17). Las arterias mayores que nutren al nido se engrosan y se vuelven tortuosas, ya que al alargarse aumentan el área interna que aloja sangre destinada al cortocircuito. No obstante, anatómicamente conservan su ubicación. En el trayecto de los vasos nutricios mayores pueden desarrollarse los llamados aneurismas de hiperaflujo. Otras veces se forman aneurismas saculares que no están ligados al cortocircuito arteriovenoso.

Figura 17. Esquema de una MAV (Flecha negra curva: nido; Flecha negra hueca: vena de drenaje dilatada tortuosa; Flecha amarilla: aneurisma en el nido; Flecha negra corta: aneurisma en arteria nutricia)



(Origen: Adaptado de Osborn, 2000)

Según el *Joint Writing Group of the Technology Assessment Committee* (2001), la definición estricta de una MAV intracranial es una maraña anormal de vasos que produce como resultado un cortocircuito arteriovenoso, demostrado por arteriografía con contraste, la cual, generalmente se considera la prueba diagnóstica *gold standard*. Puede coexistir con otras alteraciones vasculares como la enfermedad de Moyamoya (Enam y Malik, 1999) o con la HHT (Putman y cols, 1996).

Una MAV intracranial no incluye la MAV pura de la vena de Galeno (Chiang y cols, 1999), ni las malformaciones cavernomatosas, ni las fistulas arteriovenosas durales,

ni las malformaciones venosas, ni venas varicosas ni ningún otro tipo raro de anomalías cerebrovasculares (McCormick, 1984; Jafar y cols, 1999). Se prefiere utilizar el término de MAV intracraneal que MAV cerebral, ya que cerebral es más impreciso y excluye estructuras más caudales; además el término de "MAV cerebral" abreviado en inglés es CAVM, término que puede producir confusión con el de malformación cavernomatosa (*cavernous malformation*).

3.2.2.3. Localización de las MAV

Las MAV intracraneales tienden a localizarse en zonas de circulación limítrofe con aferencias provenientes de ramas distales de las arterias cerebrales o cerebelosas (Krayenbühl y Yasargil, 1979; Choi y Mohr, 2005). Aproximadamente 90.0% de las MAV intracraneales son supratentoriales, 10.0% infratentoriales y 15.0% son profundas: ganglios basales, tálamo, cápsula interna y cuerpo calloso (Osborn, 1999).

Se suelen distribuir por igual en ambos hemisferios cerebrales, pero hubo un trabajo de Geschwind y Galaburda (1985a, 1985b) que sugirieron que las MAV eran más comunes en el hemisferio izquierdo de pacientes de sexo masculino, basándose en la observación clínica y en la teoría del desarrollo de la lateralidad cerebral, con la hipótesis de que en los hombres existe un retraso en la maduración del hemisferio izquierdo dependiente de la testosterona, que condiciona que dicho hemisferio sea más vulnerable al deterioro del desarrollo.

Siguiendo esta hipótesis, en el trabajo de Barr y colaboradores (1989) la extrapolaron a una gran muestra de MAV con clara lateralización, probando la interacción entre el sexo, la manualidad y la localización de la MAV. Esta hipótesis tiene sobre todo un valor histórico (heurístico) demostrando incluso que las mujeres tuvieron una mayor proporción de MAV en el hemisferio izquierdo, mientras que los hombres mostraron una tendencia opuesta sin relación alguna en cuanto a la lateralidad de la lesión y la manualidad de los pacientes.

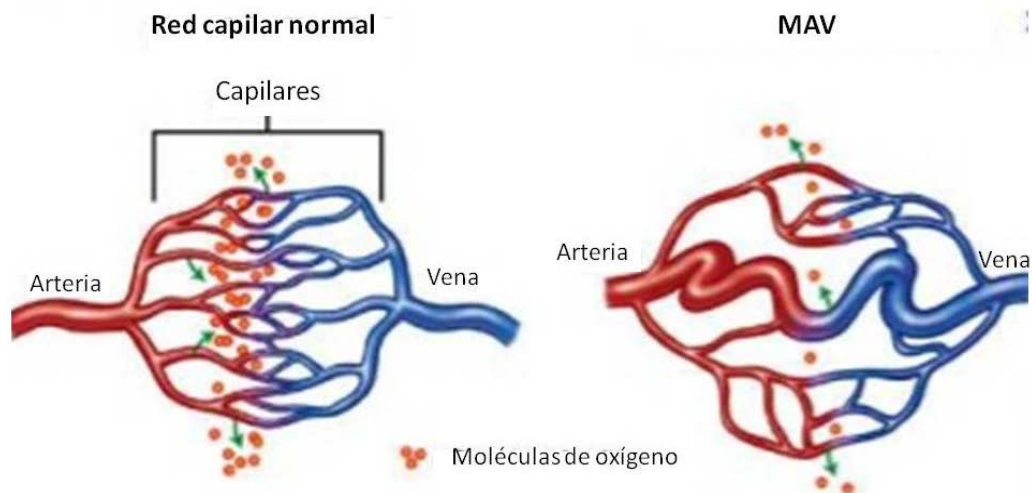
3.2.2.4. Histopatología de las MAV

Desde el punto de vista macroscópico se caracterizan por ser una maraña de vasos de morfología piramidal con el vértice penetrando en el parénquima y dirigido hacia la pared ventricular y la base en el margen cortical.

Microscópicamente se evidencia un conglomerado anormal de arterias y venas. Las paredes de las arterias contienen elastina y músculo liso, típicamente engrosados (arterias hipertrofiadas) habiendo una transición directa y abrupta desde esas arterias de paredes engrosadas a las venas de drenaje las cuales están dilatadas sin músculo liso en su pared y una lámina elástica interna reducida ya que no hay un lecho capilar intercalado (Okazaki, 1989) (Figura 18).

Las MAV revelan en su composición vasos con paredes maduras y fenotipos alterados por el alto flujo y el estrés hemodinámico, incluyendo aneurismas arteriales, intranidales y venosos. El alto flujo sanguíneo predispone al reclutamiento vascular, arterialización de estructuras venosas y gliosis del tejido cerebral adyacente.

Figura 18. Comunicación directa entre sistemas arterial y venoso en una MAV sin red capilar interpuesta



(Origen: Society for Vascular and Interventional Neurology, <http://www.svin.org/user/for-patients/arterio-venous-malformations/>)

Se especula que este tejido gliótico es generado por deficiencias en las paredes de los capilares perinidales, lo que origina pequeñas hemorragias y la subsecuente gliosis. Así, son frecuentes los restos de episodios hemorrágicos previos, como calcificación distrófica y sangre en diferentes estadios de degradación (Camarata y Heros, 1996). Existe además, evidencias de trombosis y restos de hemorragias antiguas con macrófagos cargados de hemosiderina, aracnoides engrosada y paredes vasculares calcificadas. Algunas arterias presentan fragmentación de la lámina interna, y otras arterias muestran un notable engrosamiento o sustitución parcial de la túnica media por un tejido hialinizado.

Típicamente no existe desplazamiento ni efecto de masa sobre las estructuras adyacentes a no ser que se haya producido una hemorragia o se hayan desarrollado grandes varices venosas en relación con el drenaje de la lesión.

3.2.3. Clasificación de las MAV

3.2.3.1. Clasificaciones topográficas

La forma más común de clasificar las MAV según su localización es la empleada por Yarsagil (1987) (Tabla 6), el cual las divide en superficiales y profundas y que han sido seguidas por otras como la de Voogd (1988), que mantiene los mismos preceptos pero prima su sencillez (Tabla 7).

Tabla 6. Clasificación topográfica de Yasargil (1987)

I. Lesiones superficiales (visibles en la superficie del cerebro)	
1. Superficie dorsal	a) Cortical + subcortical b) Cortical + subcortical + subependimario
2. Superficie basal	
3. Superficie polar	
II. Lesiones profundas (no visibles a la exploración de la superficie del cerebro)	
1. Sulcares (pre- y postcentral, parietal inferior, parietooccipital y calcarino)	a) Cortical + subcortical b) Cortical + subcortical + subependimario
2. Cisureales (cisura silviana lateral, interhemisférica y transversa)	a) Cortical + subcortical b) Cortical + subcortical + subependimario
3. Sustancia blanca profunda (centro semioval)	a) Subcortical b) Subcortical + subependimario
4. Sustancia gris profunda (estriotalámico)	a) Subcortical b) Subcortical + subependimario
5. Subaracnoideo (cisternal)	a) Paramesencefálico (vena de Galeno) b) Parapontina c) Parabulbar
6. Intraventricular	a) Trigono, cuerno temporal b) III ventrículo c) IV ventrículo

Tabla 7. Clasificación topográfica de Voogd (1988)

	a) Superficiales	- Silvianas - Convexidad - Parasagital
1. Supratentoriales	b) Profundas	- Parasagital profunda - Estriato-cápsulo-talámica - Paratrigonal - Intraventricular - Temporo-medial - Hipotalámica
2. Infratentoriales	a) Mesencefálicas b) Cerebelosas c) Tronco cerebral	

Con el advenimiento de la imagen por RM y su correlación con los estudios angiográficos, Valavanis en 1996 define con más exactitud la topografía de las MAV en relación con el área del parénquima cerebral involucrado (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación topográfica de MAV basada en imágenes de RM (Valavanis, 1996)

1. Corticales o superficiales (72.0%)	a) Sulcal	- Sulcal pura - Sulcal-subcortical - Sulcal-subcortical-ventricular
	b) Giral	- Giral pura - Giral-subcortical - Giral-subcortical-ventricular
	c) Mixta	- Sulcal-giral - Sulcal-giral-subcortical - Sulcal-giral-subcortical-ventricular
	d) Difusa (angiopatía proliferativa)	
2. Subcorticales (1.0%)		
3. Profundas (27.0%)	a) Subaracnoidea	
	b) Parénquima	
	c) Plexo	

3.2.3.2. Clasificaciones angioarquitecturales

En estas clasificaciones se toma como referencia las aferencias arteriales, la conformación del nido y las venas de drenaje (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de las MAV según su angioarquitectura

1. Según origen de las aferencias arteriales	a) Piales	
	b) Durales	
	c) Anastomóticas	
	d) Perforantes	
	e) Coroidales	
2. Según morfología del nido	a) Monocompartimental	Con nido único: Los canales vasculares están interrelacionados
	b) Multicompartimental	Con más de un nido en áreas adyacentes: Componentes individuales dentro de la lesión
	c) Difusa	Arterias y venas patológicamente diseminadas entre las que no se reconoce angiográficamente una conexión
3. Según el drenaje venoso	a) Superficiales	El drenaje venoso desemboca en senos venosos durales
	b) Profundas	El drenaje venoso desemboca en sistema venoso profundo (venas basales de Rosenthal, venas cerebrales internas o vena de Galeno)

Las aferencias arteriales se relacionan con la MAV de tres formas: el vaso mayor puede finalizar directamente en el nido o dividirse en múltiples ramas antes de alcanzar el mismo, pero sin proseguir distalmente al parénquima sano; suelen medir entre 0.5 y 2.0 mm. El segundo tipo de arteria aferente es aquella arteria que pasa adyacente a la MAV suministrando a medida que pasa cerca, las denominadas "arteriolas puente", las cuales miden de 50 a 200 μm . Estas arteriolas ingresan en la lesión a través de toda su circunferencia. El tercer tipo son las "arterias en pasaje", las cuales, no suministran ramas al nido, siendo su destino final el tejido cerebral normal, más allá de los límites de la MAV.

Cuando se detecta la presencia de un nido vascular es necesario discernir entre dos subtipos: el nido glomerular (clásico o compacto) que consiste en una maraña vascular sin tejido cerebral normal intercalado y el nido difuso o proliferativo, en el cual existe parénquima cerebral normal intercalado entre la red vascular. La presencia de un nido difuso nos obliga a incluir como diagnósticos diferenciales al síndrome metamérico arteriovenoso (síndrome de Wyburn-Mason o enfermedad de Bonnet-Dechaume-Blanc), que se manifiesta con MAV faciales y a la angiopatía proliferativa, en donde el drenaje venoso temprano está ausente.

Yarsagil (1987) propuso una útil clasificación según el tamaño de las MAV intracraneales, y organizándolas según la Tabla 10.

Tabla 10. Clasificación de las MAV según su tamaño (Yarsagil, 1987)

Oculto	No se ve mediante angiografía, no se encuentra en la cirugía ni tampoco anatomopatológicamente, pero se asume su presencia en algunos casos de hemorragia cerebral inexplicable, principalmente en pacientes jóvenes normotensos
Críptica	Invisible en la angiografía y en la cirugía, pero se reconoce por el examen histológico si el hematoma se reseca cuidadosamente
Micro	0.5-1 cm
Pequeña	1-2 cm
Moderada	2-4 cm
Grande	4-6 cm
Gigante	> 6 cm

3.2.3.3. Clasificaciones quirúrgicas

Inicialmente, los esquemas de graduación se desarrollaron como un medio de predecir el riesgo quirúrgico durante la obliteración. Los criterios utilizados para realizar estos esquemas debían de ser aplicables para todo tipo de MAV y fáciles de emplear. Las variables que se utilizaron fueron el tamaño, el número de arterias nutricias, la velocidad de flujo a través de la lesión, el grado de robo de flujo del cerebro adyacente, la localización (incluyendo la accesibilidad quirúrgica), la

elocuencia del cerebro adyacente, la presencia de aneurismas asociados y el patrón de drenaje venoso.

En la década de los ochenta se publicaron dos escalas de forma simultánea. Una de ellas propuesta por Shi y Chen (1986), estaba focalizada en el tamaño, la localización, la profundidad y la complejidad de las arterias nutricias y de las venas de drenaje, pero se demostró ser demasiado complejo para el uso rutinario práctico. La otra escala fue propuesta por Spetzler y Martin (1986), siendo hoy en día el sistema de graduación más común en uso (Tabla 11).

Spetzler y Martin proporcionaron un esquema simplificado basado en el tamaño, la localización (elocuencia) y el drenaje venoso. El tamaño se obtiene a partir del mayor diámetro del nido medido en cualquier dirección mediante arteriografía o RM. En cuanto al patrón de drenaje se considera profundo si al menos una vena drena dentro del sistema venoso profundo (venas basales de Rosenthal, venas cerebrales internas o vena de Galeno); se considera zona elocuente a aquella que tiene una función neurológica identificable y cuya lesión produciría un déficit permanente incapacitante, considerando como tal a las áreas sensitivo-motoras, del lenguaje, visual, ganglios basales, tálamo e hipotálamo, cápsula interna, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y núcleos cerebelosos profundos.

La puntuación varía entre el 1 y el 5, asignando 1 punto a un nido < 3 cm, 2 puntos para un nido de entre 3 y 6 cm y 3 puntos para un nido > 6 cm. La localización dentro de la corteza elocuente proporciona un punto adicional, al igual que el drenaje venoso profundo. El grado final se calcula sumando los puntos de cada categoría.

Tabla 11. Clasificación de Spetzler y Martin (1986)

Factores considerados	Categoría	Puntos
Tamaño del nido (S)	Pequeña (< 3 cm)	1
	Mediana (3-6 cm)	2
	Grande (> 6 cm)	3
Elocuencia del cerebro adyacente (E)	No elocuente	0
	Elocuente	1
Drenaje venoso (V)	Sólo superficial	0
	Profundo	1
Grado SEV = Tamaño + Elocuencia + Drenaje venoso		

Las MAV de grado I son MAV pequeñas, superficiales y localizadas en áreas no elocuentes y las de grado V son MAV grandes, profundas y situadas en áreas neurológicamente críticas. Las MAV de grado VI, mencionadas en el artículo original de Spetzler y Martin, hacían referencia a aquellas MAV inoperables. Cuando este sistema se aplicó de forma retrospectiva por los autores, las lesiones con grados I y

II tenían una morbilidad muy baja y las lesiones con grados más altos se asociaron a una morbilidad gradualmente en aumento. Este sistema también fue aplicado por otros neurocirujanos (Heros y cols, 1990), y de nuevo, las lesiones de bajo grado se asociaron a morbilidad quirúrgica mínima y las lesiones de grado V presentaron una morbilidad severa más permanente (> 33.0%).

Esta clasificación mundialmente establecida permitió la confirmación retrospectiva y la estimación prospectiva del riesgo quirúrgico para los pacientes con MAV y progresivamente se extendió en la decisión de manejo sobre otras modalidades terapéuticas (Hamilton y Spetzler, 1994).

El método propuesto por Malik y colaboradores (1992) para graduar de forma preoperatoria a un a MAV era un sistema basado en la anatomía de la MAV. Estos autores se centraron en el aporte arterial y en el número de arterias nutricias de MAV supratentoriales. Las MAV desde el grado I al IV se derivaron mediante este sistema, con categorías especiales a las que eran nutridas por las arterias lentículoestriadas, las que recibían aportes de los plexos coroideos y las MAV localizadas en el cuerpo caloso. Estos autores utilizaron dos factores adicionales, incluyendo una escala de graduación clínica y una localización anatómica. Este sistema era demasiado complejo para el uso general, pero también demostró que la graduación mayor de la MAV se asociaba a una mayor morbilidad quirúrgica.

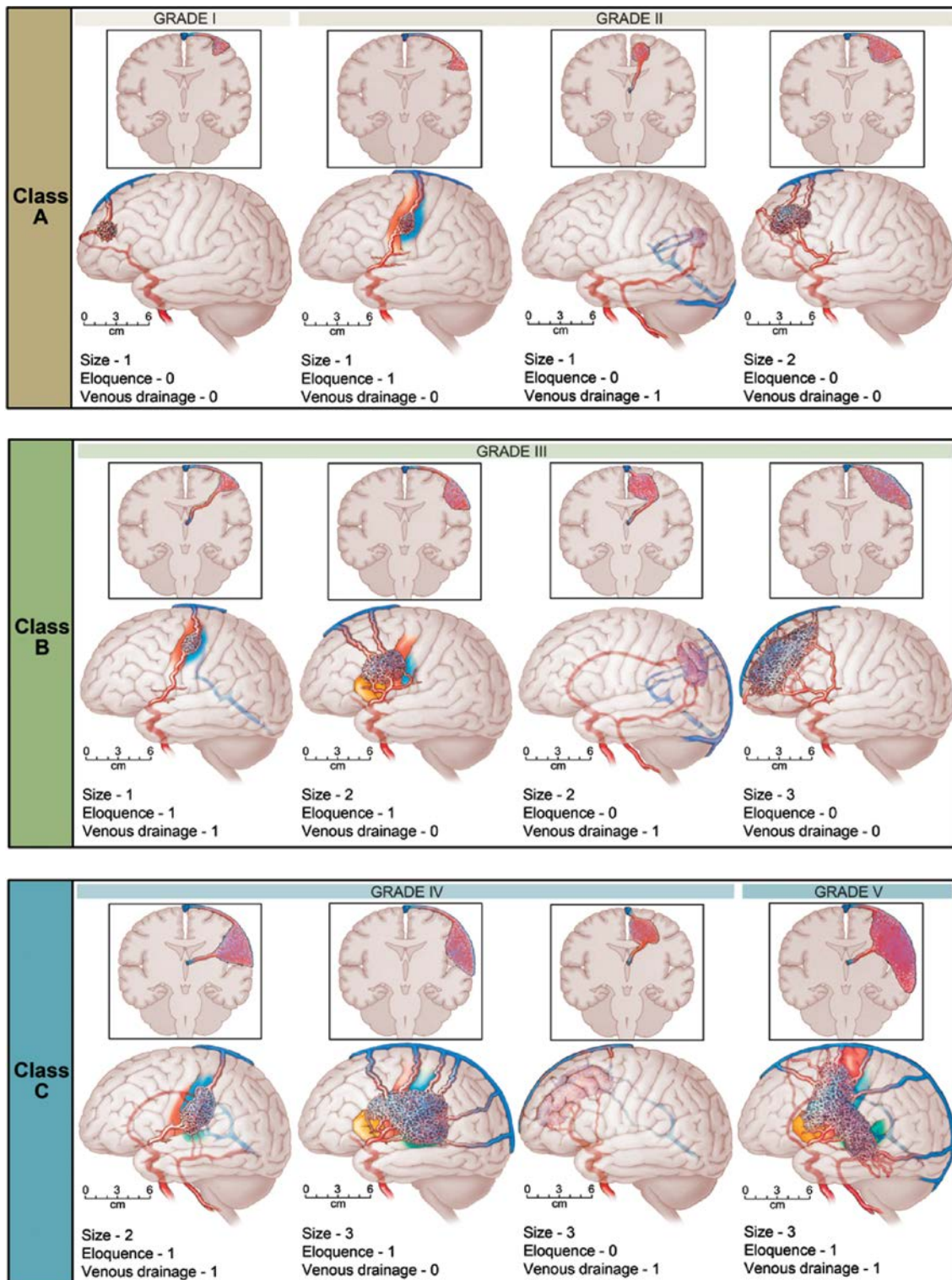
El grado III de Spetzler y Martin presentaba resultados dispares según la puntuación obtenida. Lawton (2003) analizó en detalle el grado III, dividiéndolo en cuatro tipos dentro de este grado (Tabla 12).

Tabla 12. Subclasificación del grado III según Lawton (2003)

Subgrado	SEV	Descripción	Riesgo
III-	S ₁ E ₁ V ₁	MAV < 3 cm Área elocuente Drenaje venoso profundo	Bajo (similar a MAV I-II)
III+	S ₂ E ₁ V ₀	Nido de 3-6 cm Área elocuente Drenaje venoso superficial	Alto riesgo (similar a MAV IV-V)
III	S ₂ E ₀ V ₁	Nido de 3-6 cm Área no elocuente Drenaje venoso profundo	Intermedio
III*	S ₃ E ₀ V ₀	Nido > 6 cm Área no elocuente Drenaje venoso superficial	Indeterminado (extremadamente raras)

Otra modificación a la clasificación de Spetzler y Martin en el grado III incluye a la subclasificación desarrollada por De Oliveira y colaboradores (1998), las cuales las dividen en dos subgrupos: IIIA: MAV grandes de grado III y las IIIB: MAV de grado III pequeñas en zonas elocuentes.

Figura 19. Clasificación de las MAV en función de la escala modificada de Spetzler-Martin según las combinaciones de las diferentes variables (tamaño, elocuencia y drenaje venoso)



(Origen: Spetzler y Ponce, 2011)

El sistema de graduación de Spetzler y Martin se ha convertido en la escala más utilizada por los médicos para llevar a cabo un análisis del riesgo relativo y

seleccionar así el tratamiento más apropiado para cada MAV en particular. Aunque esta escala fue diseñada en un principio para predecir los resultados quirúrgicos, también ha sido evaluada para el manejo combinado de las MAV, incluyendo la resección quirúrgica, la cirugía y embolización, la radiocirugía y embolización, sólo la embolización o sólo la radiocirugía (Spetzler y cols, 1992). El deterioro debido al tratamiento se observó en el 19.0% de los pacientes con lesiones de grado I y II, en el 35.0% de los pacientes con lesiones de grado III y en el 42.0% de los pacientes con lesiones de grado IV y V.

Posteriormente Spetzler y Ponce (2011) simplificaron la escala publicada en 1986 en tres tipos: tipo A, que corresponde a los antiguos grados I y II, donde según ellos el tratamiento de elección sería la cirugía; tipo B que corresponde al grado III, grupo muy heterogéneo; y tipo C que son las MAV grado IV y V (Figura 19).

Desde el punto de vista endovascular, si bien esta clasificación puede dar una idea general de las características de una MAV, no se puede aplicar en la valoración de un tratamiento ya que los factores de riesgo asociados a la embolización varían respecto a los neuroquirúrgicos en su naturaleza y grado de importancia. No existe, de momento, una clasificación específica que distinga distintos grados de riesgo del tratamiento endovascular, debiendo calcularse éste de forma aproximada e individualizada a la vista de los datos clínicos y angiográficos.

3.2.3.4. Clasificaciones radioquirúrgicas

Nataf y sus colaboradores (1998) propusieron una clasificación basada en el estudio retrospectivo de 250 pacientes tratados con radiocirugía. Esta clasificación se estableció de forma individual evaluando el riesgo de hemorragia. Se consideraron cinco parámetros arteriográficos para determinar el riesgo de sangrado (Tabla 13).

Tabla 13. Clasificación radioquirúrgica de Nataf y cols (1998)

Grado	Parámetro angiográfico
I	No hay factores de riesgo
Ia	Sin reclutamiento venoso
Ib	Con reclutamiento venoso
II	Estenosis o reflujo venoso
III	Únicamente drenaje venoso profundo
IV	Aneurismas intra- o yuxtánidales

En este estudio hubo 13.0% de hemorragia en el grado Ia, 38.0% en el grado Ib, 48.0% en el grado II y 90.0% en los grados III y IV.

Pollok y colaboradores (1998) reportaron que 121 pacientes (55.0%) de 220 con MAV a los que se les había realizado radiocirugía entre 1987 y 1992 tuvieron un excelente resultado, es decir, una obliteración completa sin nuevos déficits neurológicos tras una única sesión de radiocirugía. Más tarde, la Clínica Mayo junto con la colaboración de la Universidad de Pittsburg desarrollaron un sistema de graduación relacionado con el resultado de la radiocirugía para predecir el resultado (Pollock y cols, 2002) (Tabla 14).

Tabla 14. Clasificación radioquirúrgica de Pollock (2002)

Variable	Valor	Coefficiente
Volumen de la MAV (V)	cm ³	0.1
Edad del paciente (E)	años	0.02
Localización de la MAV (L)	0: Frontal, temporal 1: Parietal, occipital, intraventricular, cuerpo calloso, cerebelo 2: Ganglios basales, tálamo, TE	0.3

Score = 0.1 x V + 0.02 x E + 0.3 x L

Cuando una MAV ocupa varias localizaciones, se usa el promedio de los valores en las distintas localizaciones.

Este sistema de graduación tiene una buena correlación con el resultado de pacientes a los que se les practica una única sesión de radiocirugía: todos los pacientes con MAV que tengan un score de 1.0 o menor tendrán una completa obliteración sin déficits neurológicos, en comparación con el 39.0% de pacientes con score mayor de 2.0. Pollock y colaboradores (2002) destacaron que las complicaciones debidas a la radiocirugía son diferentes para las lesiones corticales y profundas, a pesar de que ambas pueden ser elocuentes en la clasificación de Spetzler y Martin. También recalcaron que el diámetro mayor de una MAV no es suficiente para calcular el volumen de la lesión en cm³. La clasificación de Pollock es útil en pacientes a quienes se les realiza radiocirugía.

3.2.4. Teorías actuales del origen de las MAV

Tradicionalmente, a las MAV se les considera lesiones congénitas como resultado de un desarrollo anormal de los vasos y su asociación con otros desórdenes genéticos como la ataxia telangiectasia, síndrome de Wyburn-Mason y la HHT (conocida también como síndrome de Rendu-Osler-Weber) avalan esta suposición (Stehbens, 1972). A pesar de considerarse lesiones congénitas, la anomalía responsable o desencadenante continúa siendo un motivo de controversia (Friedman y cols, 2000).

Existen estudios que ponen en duda el origen de las MAV en la etapa embriológica, ya que a diferencia de las malformaciones aneurismáticas de la vena de Galeno que se detectan intraútero mediante la ultrasonografía y la RM, no se ha descrito la detección de una MAV en esa etapa (Campi y cols, 1996; Yuval y cols 1997; Choi y cols, 2005).

Como estas lesiones suelen localizarse en las zonas limítrofes entre los grandes territorios vasculares, se sugiere que la lesión inicial se origina en el periodo fetal final o postparto inmediato, que es cuando estas áreas se forman (Nelson y cols, 1991; Stapf y Mohr, 2000).

El concepto del origen congénito de las MAV como única causa ha sido recientemente cuestionado desde la publicación de otros estudios que proponen el surgimiento *de novo* de una MAV gracias a la verificación arteriográfica o por RM (Friedman y cols, 2000; Stapf y Mohr, 2000; Sure y cols, 2001; Bulsara y cols, 2002). Bulsara y colaboradores constataron el surgimiento *de novo* de una MAV en una paciente con una arteriografía previa normal, realizada por otro motivo 6 años antes.

3.2.4.1. Embriología del sistema vascular cerebral

El desarrollo del sistema vascular comienza en la 3ª semana, llegando a formarse el patrón arterial y venoso del adulto hacia la 10ª u 11ª semana, continuando su maduración hasta después del periodo postnatal (McLone y Naiditch, 1989).

Durante la mitad de la 3ª semana el disco germinal bilaminar inicial se transforma en disco trilaminar al migrar células epiblasticas y formarse el mesodermo. Estas células mesodérmicas comienzan a diferenciarse en islotes de sangre formando una red difusa de canales primitivos tanto arteriales como venosos en la superficie del sistema nervioso embrionario.

En la 7ª semana estos vasos emiten ramas que penetran en el cerebro en desarrollo llegando a la unión de la sustancia gris y blanca para luego volver atrás hacia la superficie pial o bien continuar atravesando completamente al tubo neural y terminar en la capa subependimaria, formándose así la circulación epicerebral y transcerebral (Duckett, 1971). La posterior maduración consiste en pequeñas ramas que emergen a estos vasos en ángulo recto y que continúan dividiéndose, con la eventual interconexión del sistema arterial y venoso a través de una fina red de canales capilares, hasta la 12ª semana.

3.2.4.2. Origen embriológico de las MAV

Estudios han propuesto que durante el periodo embriológico de la formación de los vasos sanguíneos, que transcurre entre la 7ª y la 12ª semana, es más probable que se formen las MAV, como resultado de un error angioblástico local o por la persistencia de las conexiones directas entre los futuros lados arterial y venoso del

plexo vascular primitivo, con una falta de desarrollo de la red intercapilar interpuesta (Parkinson y Bachers, 1980; Garretson, 1985).

3.2.4.3. Hipótesis molecular en el origen de las MAV

Existen teorías de que las MAV no son lesiones estáticas, sino que son lesiones dinámicas, ya que varios autores han realizado un seguimiento a pacientes con MAV no tratadas a lo largo de los años y han corroborado o bien una estabilidad, crecimiento y/o regresión, lo que indica lo impredecible que son estas lesiones. Entre 1966 y 1998 se recogieron 12 casos de MAV recurrentes (Hashimoto y Nozaki, 1999), mientras que en el periodo comprendido entre 1998 y 2007 hubo 22 casos; se entiende por recurrencia a la reaparición de una MAV después del tratamiento, habiendo documentado angiográficamente la obliteración completa si se le ha realizado cirugía con o sin tratamiento adyuvante endovascular, o bien mediante radiocirugía (Krayenbühl, 1977; Gabriel y cols, 1996; Kader y cols, 1996; Hashimoto y cols, 1999). La regresión de una MAV también ha sido documentada en un elevado número de publicaciones (Conforti, 1971; Eisenman y cols, 1972; Levine y cols, 1973; Nukui y cols, 1982) así como su crecimiento (Spetzler y Wilson, 1975; Krayenbühl, 1977; Delitala y cols, 1982). En una serie de 106 pacientes con MAV y seguimiento durante 8 años sin ningún tipo de tratamiento, se demostró que más del 50.0% de las MAV aumentaron de tamaño, mientras que el 9.0% disminuyeron. El mecanismo del por qué crecen las MAV, todavía se desconoce pero se ha sugerido que el flujo sanguíneo a través de los cortocircuitos arteriovenosos aumentan con el desarrollo cerebral. Se han propuesto varias teorías: el aumento del número y tamaño de los cortocircuitos, el aumento de las dilataciones vasculares ya existentes o fenómenos secundarios que tienen lugar en la MAV como la trombosis, la hemorragia o el edema (Miyasaka y cols, 1997).

En un estudio realizado por Meng y Okeda (2001) acerca de cuatro MAV resecaadas quirúrgicamente, observaron que en la primera MAV una de las arterias nutricias presentaba fibrosis irregular de la íntima con pérdida de la lámina elástica interna con marcada dilatación. En otra MAV se visualizó un gran cortocircuito, con dilatación y engrosamiento por fibrosis mural de la arteria nutricia, del segmento transicional y de la vena de drenaje; el segmento transicional mostraba una pérdida de la lámina elástica interna y la desaparición gradual de la capa de células de músculo liso. En la tercera MAV se observó un microaneurisma en el espacio subaracnoideo, cuya pared presentaba una gruesa fibrosis con una capa irregular de células de músculo liso y una fina capa de fibras elásticas. En la cuarta MAV había un pequeño cortocircuito, con una arteria dilatada que de forma abrupta perdía la membrana elástica interna transformándose en un vaso tortuoso y dilatado, con pérdida gradual de la capa de células de musculo liso en el segmento de transición.

Se encontraron múltiples cortocircuitos en las cuatro MAV, distinguiéndose dos grupos: los grandes (diámetro > 700 μm), todos ellos localizados en el espacio subaracnoideo y los pequeños (< 700 μm), localizados en el córtex cerebral. Los cambios patológicos encontrados en los vasos adyacentes fueron algo diferentes según el tamaño de los cortocircuitos.

Está aceptado de forma generalizada que la fibrosis mural aparece antes en los cortocircuitos de gran tamaño. Si se asume que una MAV se forma durante el periodo embrionario, se ha estudiado que los cortocircuitos de 80-160 μm están presentes en el espacio subaracnoideo del cerebro humano (Rowbotham y Little, 1965), y por tanto, puede ser posible que esos cortocircuitos fisiológicos estén involucrados en el origen prenatal o postnatal de las MAV piales. Una vez que el cortocircuito se establece en el espacio subaracnoideo, gradualmente se irá dilatando con el desarrollo del cerebro y cuerpo, induciendo a un incremento del flujo sanguíneo en el cortocircuito. Es razonable asumir que ese incremento del flujo no ocurre solamente en el cortocircuito sino también en las ramas arteriales conectadas con esas arterias nutricias y finalmente en las arterias corticales, medulares y capilares intraparenquimatosas de los territorios donde se distribuyen esas ramas.

Considerando la existencia de cortocircuitos, los cuales son diferentes en tamaño, localización y cambios patológicos y el comienzo de la clínica de la MAV en la etapa adulta, es probable que el origen de los cortocircuitos ocurra en el espacio subaracnoideo, que gradualmente se dilaten y que causen esos severos cambios en la pared resultando en grandes cortocircuitos. En el estudio de Meng y Okeda, fue notable que los pequeños cortocircuitos fueran encontrados principalmente en el parénquima cerebral, nutridos por arterias corticales o medulares. En los casos 1 y 4 esas arterias intraparenquimatosas con pequeños cortocircuitos se habían formado en la periferia de las arterias nutricias de los grandes cortocircuitos del espacio subaracnoideo. Por tanto, los pequeños cortocircuitos pueden formarse de forma secundaria por la presencia de capilares intraparenquimatosos ya existentes los cuales incrementan el flujo sanguíneo (es decir, como si fuera un tipo de colateral).

Si cada pequeño cortocircuito existe desde el periodo prenatal, los síntomas pueden ocurrir de forma más temprana que lo habitual, ya que cada cortocircuito intraparenquimatoso induce a la displasia y destrucción. Esto sugiere que la MAV sigue creciendo en la etapa adulta donde se van formando nuevos cortocircuitos desde los capilares ya existentes, sumándole la marcada dilatación vascular preexistente. Según Meng y Okeda, en un hipotético proceso de crecimiento de una MAV, podemos establecer tres etapas: prenatal, infancia y la etapa adulta. En la etapa prenatal se forman los cortocircuitos subaracnoideos, que gradualmente induce a un aumento del flujo arterial, no sólo en los cortocircuitos sino también en todos los territorios de las arterias nutricias.

Progresivamente, ya en la infancia se produce una dilatación de la luz y una elongación de los cortocircuitos, de los capilares y de las venas de drenaje, resultando en la etapa adulta en una fibrosis mural severa y secundariamente la formación de otros pequeños cortocircuitos intraparenquimatosos en los capilares dilatados. En esta etapa adulta se observa que la pared de las arterias nutricias presenta un engrosamiento fibroso con pérdida de la lámina elástica interna mientras que las venas de drenaje presentan un engrosamiento fibroso con fibras elásticas y células de músculo liso.

Angiográficamente, Krayenbühl (1977) estudió que el crecimiento de las MAV ocurría en 7 de 325 casos estudiados (aproximadamente en el 2.0%) a lo largo de varios años de seguimiento, pero en otros estudios más antiguos se observó que esa frecuencia era mayor: 62.0% (Höök y Johanson, 1958) y del 57.0% (Waltimo, 1973). Waltimo encontró que aquellas MAV $\geq 30.0 \text{ cm}^3$ tendían a no experimentar cambios en el tiempo mientras que las MAV menores de tamaño presentaban un aumento del mismo a lo largo del tiempo. En el estudio de Meng y Okeda (2001), el máximo volumen encontrado fue de 10.8 cm^3 , por tanto, estaban de acuerdo con Waltimo.

Para poder comprender el motivo por el que ocurren todos estos cambios, es necesario revisar los distintos mecanismos o fuerzas que activan el crecimiento de estas MAV. Estos mecanismos comienzan ya durante el desarrollo vascular del cerebro fetal, donde ocurren una serie de acontecimientos que afectan a estas lesiones. Existen dos fases en el desarrollo vascular: la vasculogénesis y la angiogénesis.

La **vasculogénesis** es la creación de las células endoteliales primitivas a través de una serie de mediadores, que comienza durante la tercera semana del desarrollo con la formación de los islotes sanguíneos en el mesodermo extraembrionario del saco vitelino, corion y pedículo de fijación. Alrededor del día 18, los vasos sanguíneos comienzan su desarrollo en el mesodermo esplacnopléurico (derivado del mesodermo visceral). La acción inductora de sustancias secretadas por el endodermo subyacente determina que algunas células del mesodermo se diferencien en angioblastos, de los cuales se desarrollan las células endoteliales planas que se unen para formar largos tubos o vasos llamados cordones angioblásticos, los cuales se unen para formar una red de plexos angioblásticos que establecen la configuración inicial del sistema circulatorio.

La **angiogénesis** representa los cambios morfológicos que se producen para crear vasos desde un lecho vascular preexistente durante la vasculogénesis, la formación de nuevos vasos y la estabilización de los vasos definitivos. El proceso de pasos múltiples de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras

tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables (Dvorak, 2005).

La angiogénesis se lleva a cabo principalmente por los siguientes pasos (Risau y Lemmon, 1988): (a) las células endoteliales precursoras dan origen a los vasos sanguíneos; (b) las células endoteliales se ensamblan formando un laberinto vascular primitivo de capilares pequeños; (c) el plexo vascular se expande de manera progresiva debido al nacimiento de los vasos; (d) el plexo se remodela formando un red vascular altamente organizada de vasos grandes que se ramifican en vasos pequeños; (e) los canales recién formados por las células endoteliales son cubiertos por pericitos y células de músculo liso las cuales regulan la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, proporcionando resistencia y permitiendo la regulación de la perfusión de los vasos.

Se pueden distinguir dos tipos de angiogénesis, la angiogénesis fisiológica/normal y la angiogénesis patológica/anormal. La primera ocurre durante el crecimiento necesario de la vascularización que comienza en la embriogénesis y que continua después del nacimiento en el desarrollo temprano postnatal, para proveer de manera adecuada el oxígeno y los nutrientes requeridos por los órganos en crecimiento. A lo largo del desarrollo así como en la etapa adulta, la angiogénesis fisiológica ocurre únicamente en el ovario de mujeres menstruantes, debido a que el crecimiento folicular y el desarrollo del cuerpo lúteo dependen de la proliferación de nuevos vasos capilares, y en la placenta durante el embarazo; también está presente en algunos de los vasos sanguíneos que permanecieron quiescentes y que pueden reactivarse durante la reparación y cicatrización de heridas (Carmeliet, 2005). La segunda aparece cuando se alcanza y sobrepasa el umbral entre los estimuladores e inhibidores angiogénicos. Se pueden distinguir dos tipos de angiogénesis patológica: "angiogénesis activada" y "angiogénesis inhibida", dependiendo de los niveles dominantes de moléculas pro- o anti-angiogénicas, respectivamente (Ferrara, 2002). Existen diversas condiciones asociadas a la "angiogénesis activada" como las enfermedades malignas, así como la obesidad, asma, diabetes, cirrosis, esclerosis múltiple, endometriosis, SIDA, infecciones bacterianas y enfermedades autoinmunes. Por el contrario, cuando el interruptor de la angiogénesis se encuentra apagado o es insuficiente como en el caso de enfermedad isquémica cardíaca o de pre-eclampsia, la "angiogénesis inhibida" está asociada al mal funcionamiento de las células endoteliales y a la regresión o malformación de los vasos.

Ambas fases han sido estudiadas de manera extensiva durante décadas (Folkman y Klagsburn, 1987; Keep y Jones, 1990; Risau, 1990; Krum y cols, 1991).

Los procesos interrelacionados de vasculogénesis y angiogénesis concluyen con la formación de los vasos sanguíneos. La formación, maduración y remodelación de los

vasos sanguíneos es regulada por un balance de señales paracrinas estimulantes o inhibitorias que actúan a través de ligandos (factores de crecimiento de adhesión célula-célula dentro de la matriz extracelular) y receptores (receptores de los factores de crecimiento y de la matriz celular) (Kontos y Annex, 1999).

Se ha estudiado que la expresión alterada de más de 900 genes está asociado con las MAV (Lim y cols, 2006). Estos genes codifican factores de crecimiento, células de adhesión y proteínas de la matriz extracelular, factores inflamatorios, metaloproteinasas de la matriz (MMP) y hormonas endocrinas.

Se están investigando muchas hipótesis moleculares para esclarecer los factores que inducen la aparición de una MAV. Se han identificado que sistemas de "factores de crecimiento angiogénicos" y sus "receptores" específicos tirosinquinasa para las células endoteliales, median varias fases de la angiogénesis y que a su vez, también mediarían la respuesta vascular a las MAV.

Durante las dos últimas décadas se ha acumulado una extensa información acerca de factores químicos y moleculares con sus respectivos receptores, críticos en la vasculogénesis y en la angiogénesis.

- Factores de crecimiento angiogénicos (VEGF, bFGF, ANG, TGF y neurofilinas)

El principal sistema regulador de la formación de vasos sanguíneos es el **factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)** y sus receptores. El VEGF, que inicialmente se identificó como un factor de permeabilidad vascular en la década de los 80, hoy en día se conoce como el principal promotor de la angiogénesis (Leung y cols, 1989; Myoken y cols, 1991; Tischer y cols, 1991; De Vries y cols, 1992; Jakeman y cols, 1992; Schweiki y cols, 1992). Existen una gran variedad de células como los miocitos, fibrocitos y astrocitos que en condiciones patológicas pueden segregar VEGF. El VEGF se expresa en las fases tempranas de la aterogénesis y en gran variedad de procesos patológicos como son la inflamación y el crecimiento tumoral (Strugar y cols, 1995). El VEGF es un factor de crecimiento con actividad mitogénica altamente específica para las células endoteliales. Es miembro de la super familia de genes VEGF-PDGF y posee seis subunidades: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y al factor de crecimiento placentario (PlGF) (Veikkola y cols, 2000).

El proceso de señalización que ocurre en la angiogénesis se encuentra mediado por las uniones de los VEGF con sus receptores específicos de actividad tirosinquinasa (RTK), que median la proliferación celular, la migración, la adhesión y la formación tubular. Todas las subunidades del VEGF son capaces de unirse a alguno de estos tres receptores: VEGF-R1 (también conocido como Flt-1), VEGFR-2 (KDR o Flk-1) y VEGF-R3 (Flt-4) (Veikkola y cols, 2000). Algunos

VEGFs que se unen al VEGFR-2 (KDR o Flk-1) también pueden unirse a las neurofilinas (NRP), que actúan como cofactores del VEGFR-2, ayudando al desarrollo arterial (neurofilina tipo 1) y al desarrollo venoso (neurofilina tipo 2) (Soker y cols, 1998). Estos receptores sólo se expresan en el endotelio de los vasos y en la pared vascular del músculo liso. El Flk-1, que es el receptor para el subtipo VEGF-D, normalmente se expresa sólo en el endotelio vascular del cerebro fetal en desarrollo (Sure y cols, 2001).

Otro factor muy importante es el **factor de crecimiento fibroblástico básico, llamado bFGF o FGF2 (factor 2 de crecimiento fibroblástico)**, que estimula la expresión del VEGF en las células del músculo liso de la pared de los vasos (Rifkin y Moscatelli, 1989; Paulus y cols 1990; Tsuboi y cols, 1990; Vlodavsky y cols, 1991; Stavri y cols, 1995). Tanto el VEGF como el bFGF se expresan en niveles muy altos durante el desarrollo embriológico, mientras que en la etapa adulta, esos niveles están suprimidos (Folkman y cols, 1987; Coffin y cols, 1988; Rifkin y cols, 1989; Keep y cols, 1990; Sonstein y cols, 1996).

El trabajo de Rothbart y colaboradores (1996) fue uno de los primeros estudios que investigó el papel fundamental del VEGF y del bFGF en las MAV y en los cavernomas. Se estudió la expresión inmunohistoquímica de estos factores sobre siete MAV y cinco cavernomas, observando que el VEGF se expresaba en los dos tipos de lesiones, principalmente en las MAV, concretamente en la capa endotelial y subendotelial. Así mismo, el bFGF también tuvo mayor expresión en las MAV, concretamente en la capa media de los grandes vasos y en el tejido perivascular. Se postuló la teoría de que en las MAV la expresión del VEGF y bFGF era debida al estado de alto flujo de las MAV. También hizo hincapié sobre la isquemia local que se crea en la zona del cortocircuito arteriovenoso de la MAV, la cual, puede contribuir a la activación de la angiogénesis con el reclutamiento de vasos nutricios.

En los cavernomas es probable que la predisposición genética resulte en una respuesta angiogénica anormal en el sitio de la microhemorragia que se produce, jugando un papel fundamental los factores de crecimiento vasculares.

Posteriormente Kilic y colaboradores (2000), estudiaron la expresión de estos mismos factores en 46 MVC: 34 MAV, 10 cavernomas y 2 angiomas venosos. El VEGF tuvo expresión en la capa endotelial y subendotelial de las MAV y de los cavernomas mientras que el bFGF se expresó en la capa media y tejido perivascular de las MAV y en el endotelio de los cavernomas, similar al trabajo de Rothbart. Los angiomas venosos no expresaron ningún tipo de factor. El tejido perivascular es la zona de interacción entre el cerebro gliótico y la adventicia de los vasos alterados de las MAV. Se conoce que las células gliales alteradas y los fibroblastos de la adventicia son las dianas del bFGF en el tejido perivascular (Stone y cols, 1995).

Schweigerer y colaboradores (1987) demostraron que las células endoteliales capilares expresaban bFGF para promover su propio crecimiento, por tanto la expresión de bFGF en la capa endotelial de los cavernomas en el estudio de Kilic reflejan una especie de "alimentación avanzada" a través de una "vía autocrina". En el estudio de Kilic el tejido cerebral intercalado entre las MAV también expresó los factores de crecimiento, mientras que las células gliales modificadas del tejido cerebral adyacente a los cavernomas expresaron bFGF, pero no VEGF.

Hay muchos estudios que han barajado la idea de la estimulación angiogénica hipoxémica/isquémica en las MAV. El entorno hipoxémico que se crea alrededor de las MAV estimula la secreción de los factores angiogénicos. Ya se sabe que tanto la hipoxia como la isquemia produce VEGF, sus receptores y otros factores angiogénicos (Strugar y cols, 1995). Cuando hay un entorno hipoxémico los astrocitos liberan VEGF. El gen del VEGF contiene un elemento llamado HIF-1 el cual incrementa la expresión del VEGF hasta 30 en escasos minutos (Gittenberger-de Groot y cols, 1999). El VEGF y el HIF-1 se expresan en mayor número en aquellas MAV tratadas con embolización en comparación con aquellas MAV reseadas quirúrgicamente, debido a ese estado hipoxémico que se crea alrededor de las MAV. En el caso de que la embolización o la cirugía sea parcial, quedando un resto de MAV, esa hipoxia endotelial, a veces, puede llegar a obliterar la porción del nido que queda (Sure y cols, 2001).

También hay que tener en cuenta que mientras se crea ese entorno hipoxémico/isquémico alrededor de la MAV, el nido está bien perfundido con un alto flujo. Si consideramos que el nido no contiene ningún tipo de tejido neuronal y por tanto, con escaso potencial para ser isquémico, los factores que afecten a la regresión o al crecimiento del nido pueden llegar a ser diferente de los factores que hay alrededor de los vasos. Puede ser posible que la microhemorragia o una hemorragia franca actúen como estímulos para la angiogénesis. En un proceso que se describió como "proliferación angiogénica hemorrágica" que contenía productos de degradación sanguínea tales como la hemosiderina, se demostró (de forma experimental) que estimulaban al crecimiento vascular (Wilson, 1992; Awad y cols, 1993).

La recurrencia de una MAV tras la demostración angiográfica de su total resección del nido puede estar relacionado con la isquemia que queda aun cuando se reseca una MAV, y por tanto, induce a la angiogénesis, de ahí la posible recurrencia (Gabriel y cols, 1996). Sonstein y colaboradores (1996) recopilaron patrones de expresión para VEGF en cuatro MAV pediátricas recurrentes, siete MAV pediátricas no recurrentes y dos MAV en adultos, concluyendo que el VEGF podría jugar un importante papel en la recurrencia de las MAV. En el trabajo de Kilic y colaboradores (2000) se confirmó algo similar, demostrando que la angiogénesis es parte de la patología de la MAV y que

proporciona una evidencia inmunomorfológica no sólo en la patología vascular, sino también en el tejido cerebral gliótico interpuesto, pudiendo ser la causa del proceso angiogénico.

Estudios posteriores, han demostrado que el subtipo VEGF-A, se expresa en la astrogía adyacente a las MAV, mientras que el VEGF-C y el VEGF-D se expresan en MAV grandes con nido de gran volumen (Kearney y cols, 2002; Lim y cols, 2006).

Estudios han demostrado que casi las tres cuartas partes de MAV resecaadas con una embolización parcial expresan VEGF y Fik-1, mientras que el endotelio de sólo una cuarta parte de las MAV a las que no se les realiza embolización expresa esos factores; este hecho puede explicar el por qué una MAV obliterada de forma parcial puede recurrir (Sure y cols, 2001).

Las **angiopoetinas** regulan el reclutamiento de los precursores de los pericitos y de las células de músculo liso, teniendo un importante papel en la angiogénesis y en la estabilidad vascular. Entre ellas, hay dos tipos, la angiopoetina 1 (ANG-1) que utiliza un receptor específico tirosinquinasa (Tie-2 o TEK) y la angiopoetina 2 (ANG-2) que utiliza el receptor Tie-2 antagonista. La ANG-1 promueve las interacciones entre el endotelio y las células de soporte para dar estabilidad a los vasos, mientras que la ANG-2 desestabiliza la señal que promueve el remodelado vascular. Las Tie se expresan en la célula endotelial (Dumont y cols, 1994). Su expresión es posterior a la expresión de los receptores del VEGF ya que estos receptores Tie median funciones de desarrollo vascular más maduro, incluido el aglutinamiento de vasos, la integridad y repermeabilidad de la red vascular (Dumont y cols, 1995). Se ha demostrado que embriones con escaso número de receptores Tie-2/TEK fallan en establecer la integridad estructural de las células endoteliales vasculares dando como resultado fugas vasculares, edema y hemorragia (Sato y cols, 1995), mientras que embriones con escaso número de Tie-2 antagonistas muestran conexiones vasculares anormales (Dumont y cols, 1994).

Hatva y colaboradores (1996) fueron unos de los primeros en corroborar la influencia de las Tie sobre las MAV. Además de estudiar la expresión del VEGF, también estudiaron su receptor específico tirosinquinasa Tie (receptor de las angiopoetinas) sobre las MAV y sobre el tejido de alrededor (perivascular) comparándolo con tejido cerebral sano. Se observaron elevados niveles de VEGF y de Tie en la propia MAV y en el tejido de alrededor y elevados niveles de VEGF en el endotelio de la MAV. El tejido normal no presentó expresión alguna, llegando a la conclusión de que el VEGF y el Tie tenían algo que ver en la angiogénesis de la MAV, contribuyendo a su lento crecimiento y mantenimiento estable de la MAV.

Se ha sugerido que la causa del origen de las MAV múltiples puede ser por la angiogénesis alrededor de una verdadera MAV como resultado de una hemorragia o isquemia (Iizuka y cols, 1992). Lawton y colaboradores (1997) investigaron los factores de crecimiento en la patogénesis de las MAV dural en ratas y demostraron una significativa relación con la hipertensión venosa y la actividad angiogénica. Por tanto, una MAV dural se formaría como una aberración en la fisiología de la angiogénesis, concluyendo que la pared de los vasos de una MAV presenta una serie de cambios moleculares en su estructura debido a una continua angiogénesis.

El potencial crecimiento de las MAV y su regresión puede estar regulado por fuerzas opuestas que activen o inhiben el proceso de la angiogénesis y el remodelado vascular, fenómeno parecido a lo que ocurre en la angiogénesis tumoral: si el VEGF está ausente y la ANG-2 está presente, los vasos regresarán (Maisonpierre y cols, 1997). Así mismo, las dos acciones contrarias de las ANG-1 y la ANG-2, pueden cambiar dependiendo del tamaño del vaso y de sus niveles de concentración. Las ANG-1 y ANG-2 realizan efectos contrarios, una de ellas promueve el desarrollo vascular mientras que la otra crea una desorganización en el desarrollo vascular.

Uranishi y colaboradores (2001) estudiaron la expresión inmunohistoquímica de los receptores tirosinquinasa para los factores de crecimiento VEGF: Flt-1 (VEGF-R1) y Flk-1 (VEGF-R2) y los receptores de las angiopoetinas Tie-1 y Tie-2 en los vasos de 5 MAV y de 5 cavernomas en comparación con 5 muestras de tejido normal obtenido de exéresis quirúrgicas. El Flt-1, Flk-1 y el Tie-2 no tuvieron expresión inmunohistoquímica en el tejido cerebral normal. La proporción de vasos inmunopositivos para los receptores Flt-1 y Flk-1 fue significativamente mayor en las MAV y cavernomas que en el tejido cerebral normal ($p < 0.05$). El Tie-2 fue expresado en las MAV y en los cavernomas en un porcentaje mayor que en el tejido cerebral normal, pero esa diferencia no fue estadísticamente significativa. El Tie-1 fue expresado en muy pocos vasos tanto en las MAV y cavernomas así como en el tejido cerebral normal. Fue muy interesante la inmunotinción positiva para el Flt-1 en la capa del músculo liso de prácticamente todas las MAV.

En el estudio de Grosskreutz y colaboradores (1999) mediante el análisis con transcriptasa-polimerasa, se demostró la presencia de fragmentos de mRNA de Flt-1 y Flk-1 en cultivos de células de músculo liso vascular. En el estudio de Wang y colaboradores (1998) estudiaron la expresión del Flt-1 en cultivos de células de músculo liso vasculares y también se demostró el papel del Flt-1 como mediador de la positividad del VEGF en la expresión de células de músculo liso en la matriz de metaloproteinasas. En base a estos dos estudios de Grosskreutz y de Wang, en el estudio de Uranishi se especula que las células de músculo liso en

las MAV pueden ser activadas para la proliferación jugando un papel fundamental en el desarrollo de esta lesión.

El otro factor importante es la familia de los **factores transformadores del crecimiento (TGF)**, expresado en las células endoteliales. Su acción es bastante compleja y multidisciplinaria. Por ejemplo, el factor TGF β es bifásico: en las etapas tempranas del desarrollo, este factor inhibe la proliferación endotelial vascular, mientras que en etapas más tardías, las estimula y promueve la diferenciación de las células mesenquimales de la matriz intercelular para diferenciarlas en pericitos y en células de músculo liso. El TGF β activa la dimerización de los receptores tipo I (TGF β 1) o tipo II (TGF β 2), iniciando la activación de múltiples factores citoplásmicos y nucleares (Massague, 1998). Este factor se asocia con los dos genes responsables de los dos tipos de HHT: la tipo 1 (HHT1) y la tipo 2 (HHT2).

La HHT es un desorden vascular autosómico dominante, caracterizado por telangiectasias y MAV. La variante HHT1 se origina por mutaciones en el gen endogлина (ENG) localizado en el brazo largo del cromosoma 9 (9q33-q34.1) mientras que la variante HHT2 es causado por mutaciones en el gen ALK1, localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q11-q14). Los genes ENG y ALK1 codifican el factor transformador de crecimiento TGF β . Estos genes sufren una serie de mutaciones que determinan las telangiectasias y las MAV, siendo la prevalencia de MAV en la HHT1 del 20.0-25.0% y del 2.0% en la HHT2.

La asociación de las MAV a esta enfermedad genética avala la hipótesis del origen genético de las MAV (Putman y cols, 1996; Cymerman y cols, 2000). No obstante, aparte de la mutación genética, también es necesaria que exista una estimulación angiogénica para la formación de estas lesiones. Se han realizado estudios en ratones adultos en los que el incremento del VEGF determina la formación de microvasos anormales en el gen ENG y ALK1, creándose una alteración vascular que recuerda a las MAV en los adultos (Walker y cols, 2001; Cirulli y cols, 2003).

El otro factor es el TGF α , cuyo receptor es el EGF, y su acción es estimular a los factores de crecimiento (Aikawa y cols, 1997). Kilic y sus colaboradores (2000) observaron que el TGF α se expresaba en la capa endotelial y en el tejido perivascular de las MAV.

En las Tablas 15 y 16 se resumen las acciones y el papel en las MAV de los factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis, así como sus receptores.

Tabla 15. Factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis y sus receptores

Factor	Tipos	Receptor
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	VEGF-A VEGF-B VEGF-C VEGF-D VEGF-E VEGF-F Factor de crecimiento placentario (PlGF)	Flt-1 o VEGFR-1 Flk-1 o VEGFR-2 o KDR Flt-4 o VEGFR-3
Factor de crecimiento fibroblástico (bFGF o FGF2)	-	FGFR-1
Angiopoetinas	ANG-1 ANG-2	Tie-2 o TEK Tie-2 (antagonista)
Factor transformador de crecimiento (TGF)	TGF α TGF β	EGF Tipo I EGF Tipo II
Neurofilinas	Neurofilina 1 Neurofilina 2	Son cofactores para Flk-1

Tabla 16. Acciones y papel en las MAV de los factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis

Factor	Acciones	Papel en las MAV
VEGF	Replicación de células endoteliales Diferenciación Supervivencia	Se expresa en capa endotelial y subendotelial de MAV
		VEGF-A: en astrogliá de alrededor de MAV
		VEGF-C y VEGF-D: en MAV grandes
		VEGF y Flk-1: en MAV embolizadas parcialmente
bFGF o FGF2	Estimula cascada de mensajeros para iniciar angiogénesis Actúa sobre fibrocitos, miocitos, células endoteliales y células neuronales	Se expresa en capa media y tejido perivascular de MAV
		Estimula la expresión y potencia acciones del VEGF
		Implicado en el desarrollo de fibroblastos en interior de células de músculo liso en el proceso de arterialización de venas de las MAV

Tabla 16 (continuación). Acciones y papel en las MAV de los factores moleculares y químicos que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis

Factor	Acciones	Papel en las MAV
Angiopoetinas	Regulan crecimiento de precursores de pericitos y de precursores de células de músculo liso	Acciones contrarias de ANG-1 y ANG-2 activan/inhiben el proceso de angiogénesis y remodelado vascular en MAV Tie-2 o TEK se expresan en MAV
	ANG-1: Promueve interacciones entre células endoteliales y células de soporte para dar estabilidad a los vasos	
	ANG-2: Desestabiliza acciones de ANG-1 e inhibe remodelado vascular	
TGF	TGF α : Estimula a factores de crecimiento. El solapamiento de expresión del TGF α y del EGF refleja el hecho de que la respuesta angiogénica al TGF α puede estar mediada por la disregulación del VEGF	TGF α se expresa en capa subendotelial y tejido perivascular de MAV
	TGF β : Acción bifásica. En etapas tempranas inhibe proliferación del endotelio vascular y en etapas tardías estimula proliferación del endotelio vascular y activa células mesenquimales de matriz intercelular para diferenciarlas en pericitos y células de músculo liso	La asociación del TGF β a los dos genes responsables de HHT avala hipótesis del origen genético de MAV
Neurofilinas	Neurofilina 1: estimula desarrollo arterial	
	Neurofilina 2: estimula desarrollo venoso	

- **Proteínas estructurales y de la matriz extracelular (laminina, fibronectina, colágeno tipo IV, colágeno tipo III, células del músculo liso, integrinas y metaloproteínas)** (Tabla 17)

La membrana basal del lecho vascular normal contiene **laminina y fibronectina**. Contribuyen a la integridad estructural de la pared de los vasos con el anclaje de las células endoteliales por debajo de la lámina elástica interna y en las capas de células de músculo liso. Juegan un importante papel en la homeostasis de la pared de los vasos, en la permeabilidad y en la respuesta de los vasos frente a las agresiones. Durante el desarrollo embrionario, las proteínas de la membrana basal se incorporan a las diferentes etapas de la angiogénesis, facilitando la diferenciación de la pared de los vasos y la organización espacial de esos vasos en una región particular (Risau y cols, 1988; Keep y cols, 1990).

Durante el proceso de la angiogénesis la fibronectina se localiza en las etapas más iniciales mientras que la laminina se encuentra en las etapas más tardías (Garbisa y Negro, 1984; Coffin y Poole, 1988; Risau y cols 1988; Dejana y cols, 1990; Krum y cols, 1991). La laminina únicamente se expresa en los vasos más maduros contribuyendo a la resistencia de esos vasos frente a una nueva agresión como puede ser una hemorragia (Risau y cols, 1988; Kittelberger y cols, 1990; Krum y cols, 1991). En general, los vasos más inmaduros se asocian a un endotelio proliferativo no adhesivo en una matriz rica en fibronectina con déficit en expresión de laminina, mientras que los vasos más maduros presentan un endotelio adhesivo no proliferativo, expresando más laminina que fibronectina en su matriz.

El **colágeno tipo IV** es una de las proteínas más abundantes de la matriz extracelular y del endotelio normal (Rutka y cols, 1988), siendo crucial en el mantenimiento de la integridad estructural y funcional vascular. Se localiza en la matriz extracelular de los nuevos vasos que van creciendo, comenzando en las etapas iniciales de la angiogénesis alcanzando su máxima expresión en la fase tardía de maduración (Liakka y cols, 1991; Navaratnam, 1991).

El **colágeno tipo III** juega un papel fundamental en la matriz de tejido conectivo reticular de las estructuras vasculares. Se localiza en gran cuantía en todas las capas de los vasos normales. Durante el proceso de la angiogénesis se localiza en la matriz extracelular, desde las fases más iniciales hasta la maduración del vaso, sin una predilección especial por una fase concreta (Liakka y cols, 1991).

En el estudio de Rothbart y colaboradores (1996) además de estudiar la expresión de factores de crecimiento vascular, también incluyeron a estas proteínas: laminina, fibronectina y colágeno tipo IV, y observaron que la laminina se expresó en las MAV, sobre todo en la pared delgada de los grandes vasos de las arterias y las venas de las MAV, mientras que en las vena arterializadas, que mostraban una pared gruesa, no hubo expresión. La fibronectina se expresó de forma más prominente en los cavernomas. El colágeno tipo IV se expresó en todas las lesiones: en la capa subendotelial de los cavernomas y en la capa media y subendotelial de las MAV. Estos autores llegaron a la conclusión de que los cavernomas consisten en la proliferación de vasos inmaduros en una matriz que es rica en fibronectina y desprovista de laminina mientras que las MAV consisten en vasos más maduros fenotípicamente hablando, encontrándose en un estado de activación (que se sugiere que es por la expresión de factores de crecimiento endotelial como resultado de una temprana disorganogénesis y el subsiguiente estrés todo ello inducido por el alto flujo) y por tanto, expresando mayor cantidad de laminina.

El trabajo posterior de Kilic y colaboradores (2000) también incluyó la expresión de estas proteínas y obtuvo unos similares resultados, con la diferencia de que sobre la expresión del colágeno tipo IV, encontró diferencias sobre ambos subendotelios, siendo más consistente en el subendotelio de las MAV, y como se ha comentado anteriormente que el colágeno tipo IV abunda en las etapas finales de la maduración de los vasos, este trabajo demuestra de forma evidente la madurez angiogénica de las MAV. Estos autores llegaron a la conclusión que en comparación con las MAV, los cavernomas son lesiones angiogénicamente inmaduras. La demostración de la inmadurez angiogénica de los cavernomas en su estructura molecular puede explicar el comportamiento clínico de estas lesiones, las cuales, se caracterizan por hemorragias subclínicas recurrentes (Del Curling y cols, 1991; Robinson y cols, 1993; Kondziolka y cols, 1995a; Porter y cols, 1997).

El trabajo de Little y colaboradores (1990) demostró que los cavernomas son anomalías vasculares hemodinámicamente pasivas que se comunican libremente con la circulación venosa. La presión arterial en estas lesiones presenta unos niveles normales. Cambios bruscos en la presión venosa central pueden conducir a una hemorragia, pero el defecto biológico de los cavernomas puede ser la inmadurez de las proteínas estructurales de la matriz. Esta propiedad molecular intrínseca de los cavernomas se diferencia de las MAV, donde los disturbios hemodinámicos activos juegan un papel muy importante en su patogénesis y en sus características clínicas (Mullan y cols, 1996). La diferencia de expresión de las proteínas estructurales entre ambas lesiones puede ser la razón para poder comprender las diferencias en la respuesta clínica e histológica de las MAV y cavernomas tras la radiocirugía estereotáxica (Kondziolka y cols, 1990; Awad, 1994). Se ha propuesto como mecanismo patogénico de la oclusión de las MAV en la radiocirugía a las matrices que sintetizan células endoteliales, las cuales modulan el crecimiento de las células de músculo liso de la pared de los vasos (Schneider y cols, 1997).

Las **células del músculo liso** también juegan un importante papel en la maduración de los vasos durante la vasculogénesis y la angiogénesis. Existen tres tipos principales, la alfa actina de músculo liso (α -SMA), la cadena pesada de miosina (incluidas sus isoformas SM1 y SM2) y una proteína recientemente identificada llamada esmotelina. La α -SMA se expresa en todos los estadios de la diferenciación de las células de músculo liso vascular (Herman, 1990), mientras que la cadena pesada de miosina sólo se expresa en los estadios finales; entre sus dos isoformas, la SM2 se expresa más tarde que la SM1. La esmotelina se encuentra fundamentalmente en las células de músculo liso maduras configurando las propiedades contráctiles de estas células (Price y cols, 1994; van der Loop y cols, 1996).

Kilic y colaboradores (2001) estudiaron la expresión de la proteína α SMA, observando que donde más se expresaba era en el endotelio de los cavernomas mientras que en el endotelio de las MAV era más débil. Esta demostración ya fue confirmada en el estudio de Takahashi y colaboradores (1994), por lo que se concluyó que la α SMA era fundamental en la formación de los cavernomas.

En el estudio de Hoya y colaboradores (2001), MAV embebidas en parafina, mostraron un nivel bajo de expresión de esmotelina en los grandes vasos; en células cultivadas de MAV, la esmotelina estaba prácticamente ausente. La ausencia de esmotelina en las MAV refleja la desaparición de las propiedades contráctiles como resultado del estrés hemodinámico. Por otro lado, los componentes venosos de las MAV mostraron una gran expresión de α -SMA y de miosina, como reflejo de la "arterialización" de las venas.

Resumiendo, las MAV exhiben una intensa expresión de laminina, localizada en el interior y alrededor de la lámina elástica interna y fallan al demostrar expresión significativa de fibronectina. El colágeno tipo IV es expresado intensamente a nivel de la lámina basal. La esmotelina presenta una expresión ligera o moderada en la capa media de algunos grandes vasos de la MAV, mientras que en las venas arterializadas esta expresión es baja y significativamente menor que la observada en los vasos cerebrales normales. Estos hallazgos pueden reflejar la desaparición de las propiedades contráctiles de las células musculares lisas de los vasos de la MAV, debido al estrés hemodinámico por el flujo sanguíneo turbulento que se presenta a través de estas lesiones y contribuir así a la rotura.

Las **integrinas**, una superfamilia de receptores, traducen señales desde el espacio extracelular hacia las células del interior (Rupp y Little, 2001). Se reconocen al menos 16 subunidades α y 8 subunidades β , que regulan una gran variedad de respuestas celulares, como la adhesión, migración, invasión, proliferación, la supervivencia celular y la apoptosis (Brooks, 1996). Se necesitan a las integrinas para la óptima activación de los factores de crecimiento VEGF y bFGF.

La $\alpha_v\beta_1$ es un importante regulador de la angiogénesis desde las fases más tempranas/inmaduras hasta las fases de mayor maduración, mientras que la $\alpha_v\beta_3$ es la principal responsable de la coordinación en las etapas tempranas de la angiogénesis. Seker y colaboradores (2006) demostraron una elevada expresión de la $\alpha_v\beta_1$ en el endotelio y el subendotelio de las MAV en comparación con los cavernomas.

Las **metaloproteínas (MMP)**, sobre todo la MMP-9, pueden tener un papel fundamental en el crecimiento de las MAV y en la hemorragia espontánea, afectando a la estabilidad vascular y a la angiogénesis (Sternlicht y Werb, 2001). La MMP-9 y sus inhibidores de metaloproteínas (TIMP-1, TIMP-3 y TIMP-4) están elevados en las MAV (Hashimoto y cols, 2003).

Tabla 17. Acciones y papel en las MAV de las proteínas estructurales y de la matriz extracelular que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis

Proteínas	Acciones	Papel en las MAV
Fibronectina y Laminina	Localizadas en membrana basal del lecho vascular	Ausencia de expresión de fibronectina
	Proporcionan soporte estructural a pared del vaso mediante anclaje de las células endoteliales por debajo de lámina elástica interna y en las células de músculo liso Ratio entre Laminina y Fibronectina es indicador de madurez de la pared del vaso	Laminina se expresa en pared delgada de los vasos de MAV (arterias y venas), demostrando que los vasos de MAV son maduros en un constante proceso de activación por estado de alto flujo y de hipoxia creada en las MAV
Colágeno tipo IV	Localizado en endotelio vascular y en matriz extracelular. Alcanza su máxima expresión en fases más tardías de maduración vascular	Se expresa en la capa subendotelial y capa media de las MAV, demostrándose la madurez angiogénica de las MAV
Colágeno tipo III	Localizado en todas las capas de pared vascular Actúa en todas las fases de angiogénesis, sin predilección por ninguna de ellas	No tiene una predilección especial en las capas de los vasos de las MAV
Proteínas de músculo liso vascular	α -SMA se expresa en todos los estadios de diferenciación de células de músculo liso vascular	Se expresan de forma muy débil e incluso una nula expresión en las paredes de las arterias de las MAV (escasa capacidad contráctil)
	Cadena pesada de miosina se expresa en estadios finales de la diferenciación	Aumento de la expresión de la α SMA y de la cadena pesada de miosina en las paredes de las venas de las MAV
	Esmotelina se localiza en células de músculo liso maduras configurando sus propiedades contráctiles	("arterialización" de las venas con capacidad contráctil)
Integrinas (16 unidades α y 8 unidades β)	Actúan en matriz extracelular traduciendo señales desde matriz hacia interior celular Regulan adhesión celular, migración, invasión, proliferación, supervivencia y apoptosis, ya que se necesitan para la óptima activación de factores de crecimiento VEGF y bFGF	
	$\alpha v \beta 1$: regula angiogénesis desde etapas más tempranas hasta las de mayor maduración	Aumento de expresión de $\alpha v \beta 1$ en MAV
	$\alpha v \beta 3$ es responsable de coordinación de etapas más tempranas de angiogénesis	
Metaloproteínas de matriz extracelular (MMP)	Degradan gran variedad de proteínas de matriz extracelular	Aumento de expresión de MMP-9 y sus inhibidores (TIMP-1, TIMP-3 y TIMP-4) en MAV

- **Otros tipos celulares (células endoteliales, serina/treonina proteinquinasas (MAPK) y células inflamatorias)** (Tabla 18)

Las **células endoteliales** juegan un papel fundamental en la vasculogénesis, angiogénesis y en el remodelado vascular. En la etapa postnatal, las células endoteliales se encuentran quietas, inactivas, pero con una gran potencial proliferativo. En el estudio de Sure y colaboradores (2001) y en el de Hashimoto y colaboradores (2001), usando el Ki 67 (o MIB-1) y el antígeno nuclear proliferativo demostraron que las MAV tenían un elevado ratio de células endoteliales comparado con los vasos de control, sugiriendo la presencia de angiogénesis activa y/o remodelado vascular en esas lesiones.

Últimamente, la familia de las **MAPK (serina/treonina proteinquinasas)** se ha nombrado en las MAV. Dentro de las MAPK, el ERK puede ayudar a comprender el mecanismo hemodinámico de las MAV. En estudios previos se vio que el ERK se activaba en respuesta a factores de crecimiento, estrés oxidativo, incremento de niveles de calcio, etc. Tras su estimulación, el ERK induce a la proliferación y transformación celular (Nishida y Gotoh, 1993). Takagi y colaboradores (2006) sugirieron que la activación del ERK depende del incremento crónico del flujo sanguíneo en los vasos. Está establecido que incrementos crónicos del flujo sanguíneo puede inducir a la producción de genes que inducen la remodelación vascular. En las MAV, los vasos intranidales están expuestos a un elevado flujo sanguíneo y Takagi y colaboradores (2006) demostraron expresión del ERK en la capa media de los vasos de las MAV por lo que se produciría una activación de las señales de remodelado vascular y contribuiría al crecimiento o regresión de las MAV.

El papel de las **células inflamatorias** en las MAV ya fue considerado en el año 1949, cuando Sörgo (1949) hipotetizó que la combinación de “factores circulatorios y leucocitos perivascuales” podían estimular el crecimiento de los vasos en esas lesiones. Una célula inflamatoria está presente tanto en las MAV rotas como en las no rotas (Gittenberger-de Groot y cols, 1999). Tras la hemorragia, la respuesta inflamatoria incluye en el cerebro una infiltración persistente de macrófagos y microglía durante más de 4 semanas (Gong y cols, 2000). Esas células inflamatorias han sido encontradas dentro y alrededor de los vasos de la MAV así como en el parénquima adyacente. Por ello, puede ser factible el hecho de que la presencia de células inflamatorias dentro y alrededor de la MAV pueda contribuir a su remodelado o crecimiento.

La interleuquina-6 (IL6) es una citoquina que actúa como mensajero químico a corta distancia y que es sintetizada principalmente por los leucocitos. La IL6 puede tener un posible papel en el remodelado de la pared de los vasos de la MAV, concretamente en las células endoteliales del nido; también puede

contribuir a la estimulación de la MMP (Ferroni y cols, 2003). Dentro de la interleuquina se ha identificado el alelo IL6-174G como factor que incrementa el riesgo de hemorragia en pacientes con MAV (Pollock y cols, 2003).

Tabla 18. Acciones y papel en las MAV de otros tipos celulares que intervienen en la vasculogénesis y la angiogénesis

Células	Acciones	Papel en las MAV
Células endoteliales	Papel fundamental en la vasculogénesis, angiogénesis y en el remodelado vascular. En la etapa postnatal, las células endoteliales se encuentran inactivas, pero con una gran potencial proliferativo	Las MAV poseen un elevado ratio de células endoteliales comparado con los vasos normales, lo que sugiere angiogénesis activa y/o remodelado vascular en esas lesiones.
MAPK (serina/treonina proteínasas): ERK	ERK se activa en respuesta a factores de crecimiento, por incremento crónico del flujo sanguíneo, por estrés oxidativo, incremento de niveles de calcio, etc. Tras su estimulación, el ERK induce a la proliferación y transformación celular	Se ha demostrado expresión de ERK en capa media de vasos de MAV (debido a que los vasos perinidales de MAV están expuestos a un elevado flujo sanguíneo), por lo que se produce una activación de señales de remodelado vascular y contribuye al crecimiento o regresión de MAV
Células inflamatorias		Se localizan dentro y alrededor de MAV contribuyendo a su remodelado y crecimiento
Interleuquinas	Citoquinas (proteínas) que actúan como mensajeros químicos, sintetizadas por leucocitos	Actúan en remodelado de pared de vasos de MAV (en células endoteliales del nido), principalmente IL-6 Estimulan a MMP Alelo IL6-174G incrementa riesgo de hemorragia en MAV

3.2.4.4. Papel de la apoptosis en las MAV

La apoptosis equilibra la proliferación celular. Una posible estimulación activa las vías de la apoptosis en las MAV. Estos estímulos son:

- Altas concentraciones locales de oxidantes como los radicales libres de oxígeno (óxido nítrico, NO) y lipoproteínas oxidadas de baja densidad.
- Citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1 β , el factor de necrosis tumoral α e interferón γ .
- Interacción directa con las células inflamatorias, principalmente los linfocitos T y los macrófagos.
- Estrés hemodinámico y cambios en el flujo sanguíneo en el tejido perinidal cerebral.

La fragmentación *in situ* del DNA muestra evidencia de actividad apoptoica tanto en el interior como alrededor de las MAV (Takagi y cols, 2000). Hoy en día se conocen dos principales vías de apoptosis en las MAV: la caspasa 8 que es activada por un receptor de muerte celular y la caspasa 9 que se activa en asociación con un cofactor de proteínas Apaf-1 y con el citocromo C liberado por la mitocondria. Las caspasas son un grupo de proteínas perteneciente al grupo de las cisteínproteasas, caracterizadas por presentar un residuo de cisteína que media la ruptura de otras proteínas. En el caso de las caspasas el corte se produce al nivel de un residuo de aspartato de lo que deriva su nombre (cisteinil-aspartato proteasas). Las caspasas se pueden clasificar en dos tipos según su función en las diversas cascadas de señalización intracelular en las que median: caspasas iniciadoras y caspasas efectoras. Las caspasas iniciadoras como las caspasas 8 y-9 procesan las formas inactivas de las caspasas efectoras como las caspasas 3 y 7, activándolas. Las caspasas efectoras una vez activadas procesan a su vez otros sustratos proteicos que mediarán en las distintas vías de apoptosis. La iniciación de estas reacciones en cascada está regulada por inhibidores de caspasas. La pérdida neuronal perinidal de las MAV se asocia con los receptores de muerte celular como el Fas y con la caspasa 8 (Takagi y cols, 2007). La expresión de caspasa 3 ha sido observada en el endotelio, la capa media y tejido perivascular de las MAV.

El cultivo de células de MAV que han sido extirpadas quirúrgicamente demuestran una ratio de proliferación de 1.8-6.4 veces mayor que en las venas umbilicales humanas, células endoteliales humanas y células microvasculares humanas (Wautier y cols, 1999). Las MAV también se asocian al protooncogen ets-1, el cual, regula a los genes que afectan a la proliferación y al proceso de la apoptosis.

La baja respuesta a las citoquinas, la alta propensión a la proliferación y la expresión del ets-1 sugiere que las MAV crecen debido a una disregulación de la apoptosis.

3.2.5. Incidencia y prevalencia de las MAV

Si realizamos una revisión sistemática de la literatura médica acerca de la incidencia y prevalencia de las MAV intracraneales, existe una controversia por las grandes variaciones de datos, debido a que antiguamente los métodos diagnósticos por imagen no estaban tan avanzados como en la actualidad y únicamente entraban en el grupo de estudio los que debutaban con hemorragia, excluyéndose los casos asintomáticos.

Los datos basados en la población acerca de MAV son limitados. Los dos primeros estudios en la historia que hablaron sobre incidencia fue el trabajo de Jessurum y colaboradores (1993) y el de Brown y colaboradores (1996a), ambos retrospectivos. El estudio realizado por Jessurum y colaboradores (1993) basado en las Antillas Holandesas (EEUU) durante un periodo de 10 años, reportaron una incidencia de MAV

sintomáticas de 1.1 por 100 000 habitantes/año. Este estudio se basó en los datos hospitalarios de una población de 155 000 que vivían en las islas de Curacao y Bonaire en las Antillas Holandesas entre 1980 y 1990, siendo sólo una aproximación acerca de la incidencia ya este estudio excluyó a las MAV asintomáticas y a las muertes repentinas por MAV; además hubo una elevada frecuencia de MAV múltiples atribuible a una gran proporción de pacientes con HHT.

El otro estudio sobre incidencia es el estudio de Brown y colaboradores (1996a) en el condado de Olmsted (Minnesota) basado en los datos del registro médico de la Clínica Mayo durante un periodo de seguimiento de 27 años identificando un total de 48 MVC desde 1965 a 1992. La incidencia de MVC (con edad y sexo ajustados) entre 1965 y 1992 fue del 1.82 por 100 000 habitantes/año, excluyendo a los casos asintomáticos detectados por autopsia que fueron 4; si se incluyen todos los casos, es decir, las 48 MVC, la incidencia total de todas las MVC entre el año 1965 a 1992 fue del 2.05 por 100 000 habitantes/año.

Si se revisa la incidencia de MVC por décadas, en el estudio de Brown y colaboradores (1996a) nos encontramos que hay una elevada incidencia en el periodo comprendido entre 1985 a 1992, de 3.21 por 100 000 habitantes/año, debido a que se han detectado muchos más casos en ese periodo de angiomas venosos, cavernomas y de MAV duros que en el resto de las décadas pasadas por los grandes avances en las técnicas de diagnóstico por la imagen en la que se detectan más casos asintomáticos y porque también ha aumentado la supervivencia (se detectan más casos asintomáticos y por tanto, el tratamiento se realiza en mejores condiciones del paciente); en esta década se mantiene estable el número de detecciones de MAV con respecto a las décadas anteriores. En este estudio, la incidencia de MAV fue del 1.11 por 100 000 habitantes/año, únicamente haciendo referencia a los casos sintomáticos (total de 26 MAV) y se excluyen a los casos asintomáticos detectados por autopsia, por lo que esta incidencia de MAV sería incompleta (Tabla 19).

Hay un estudio posterior prospectivo sobre la incidencia de MAV intracraneales en adultos en el Noreste de Manhattan (NOMASS), con 207 pacientes en el periodo comprendido entre 1993 y 1997, pero calculan la incidencia de MAV en pacientes con un debut hemorrágico que no sea debido por un traumatismo, un tumor cerebral o por otro tipo de malformación cerebral, con una incidencia de 0.55 por cada 100 000 habitantes/año (Stapf y cols, 2002a). Este estudio es incompleto, ya que no se incluye a las MAV asintomáticas ni a otras MAV con otros tipos de presentación clínica. Al año siguiente, Stapf y colaboradores ampliaron el estudio a las islas neoyorquinas de Manhattan, State Island y Long Island (2003a), desde marzo del 2000 a junio del 2002 (total de 27 meses de seguimiento), donde se encontraron 284 pacientes con MAV, de las cuales, 108 fueron hemorrágicas, con una incidencia del 1.34 por cada 100 000 habitantes/año. En el estudio del 2003, Stapf y colaboradores realizaron un

estudio retrospectivo desde 1996 a 1999, encontrando una incidencia de MAV de 1.2 por 100 000 habitantes/año.

Tabla 19. Evolución de la incidencia de MAV (Brown y cols, 1996)

	MAV	Angioma venoso	Cavernoma	MAV dural	Total
	Nº (Ratio)	Nº (Ratio)	Nº (Ratio)	Nº (Ratio)	Nº (Ratio)
Total de pacientes, excluyendo a los casos asintomáticos detectados por autopsia					
1965-1974	9 (1.24)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	9 (1.24)
1975-1984	8 (0.96)	1 (0.95)	0 (0.00)	3 (0.43)	12 (1.48)
1985-1992	9 (1.12)	10 (1.13)	4 (0.50)	0 (0.00)	23 (2.75)
1965-1992	26 (1.11)	11 (0.41)	4 (0.17)	3 (0.15)	44 (1.82)
Sólo los casos sintomáticos					
1965-1974					8 (1.06)
1975-1984					11 (1.35)
1985-1992					10 (1.21)
1965-1992					29 (1.22)
Todos los pacientes (sintomáticos, asintomáticos y detectados por autopsia)					
1965-1974					9 (1.24)
1975-1984					13 (1.64)
1985-1992					26 (3.21)
1965-1992					48 (2.05)

En la investigación sueca de Hillman se obtuvo una cifra similar (2001). Este estudio, también prospectivo, se basaba en el estudio de aproximadamente un millón de pacientes (986 000) no seleccionados desde 1989 a 1999 incluyendo tanto a los casos sintomáticos como a los asintomáticos, encontrando una incidencia de 1.24 por 100 000 habitantes/año.

El estudio australiano de ApSimon y colaboradores (2002) incluyó a todos los pacientes diagnosticados de MAV entre 1972 a 1996 en Perth (oeste de Australia). En este trabajo se detectaron a 240 pacientes diagnosticados de MAV desde 1972 a 1996, con una media de 10 años de seguimiento, incluyendo a los sintomáticos (86 pacientes) como los asintomáticos (2 pacientes). Estos autores calcularon la incidencia anual dentro de cada década y la incidencia por 100 000 habitantes/año. La incidencia en el periodo comprendido desde 1980 a 1989 fue de 0.72 por 100 000 habitantes/año y la

incidencia en el periodo comprendido entre 1990 a 1996 fue de 0.89 por 100 000 habitantes/año.

El hablar de prevalencia de las MAV es una tarea ardua y difícil. La mayoría de estudios están basados en datos de autopsia, con una prevalencia de aproximadamente 500-600/100 000 habitantes (Courville, 1950; Sarwar y McCormick, 1978; Jellinger, 1986). Los datos de autopsias sugieren que la frecuencia global de detección de MAV está en aproximadamente el 4.3% del total de la población (McCormick y Schochet, 1976; Michelson, 1978). En otras series se anotaron 46 MAV del total de 3 200 tumores cerebrales, con una frecuencia de detección del 1.4, de los cuales el 12.2% fueron sintomáticas (Olivecrona y Riives, 1948; Arteriovenous Malformations Study Group, 1999). Los datos basados en las autopsias son distorsionados por la agresividad y exhaustividad con la que traban los patólogos en su búsqueda de lesiones, por la edad y causa de la muerte del paciente y por la presencia de síntomas neurológicos.

Los datos más específicos acerca de prevalencia son los expuestos por el grupo de Brown y colaboradores (1996a) que estiman el 1 de enero de 1990 en Olmsted, una prevalencia de MVC, ajustado a la edad y sexo, de 19/100 000 habitantes, y para los casos sintomáticos, la prevalencia es de 12.6/100 000 habitantes. En este estudio no especifican la prevalencia de MAV. Los datos publicados acerca de la estimación de la prevalencia de MAV en la literatura son incorrectos, ya que debido a la rareza de estas lesiones y debido a la existencia de pacientes asintomáticos, el establecer una verdadera prevalencia era complicado.

Al-Shahi y colaboradores (2002) realizaron un estudio de prevalencia de MAV en una población muy concreta, Lothian (Escocia) en la que incluyeron a adultos de ≥ 16 años con residencia permanente en Lothian el 30 de junio de 1998 a los que se les había diagnosticado una MAV antes de establecer ese dato de prevalencia. Hubo 148 notificaciones, de las cuales 4 se perdieron y 51 no se incluyeron debido a que no eran MAV, porque se detectaron después del 30 de junio de 1998, eran < 16 años y no residían en Lothian, por lo que al final se incluyeron 93 MAV. La prevalencia fue de 14.8 (IC_{95%}: 11.9 a 18.1) por 100 000 adultos. También realizaron una prevalencia ajustada a la edad y sexo; hubo una mayor prevalencia de hombres en los grupos de edad más joven comparándolo con las mujeres, pero ambos se solaparon a partir de los 50 años. La prevalencia en este estudio podría haber sido más alta, en torno a 18 por 100 000 adultos (IC_{95%}: 16 a 24) si se hubiera realizado una captura-recaptura de los casos perdidos, ya que podrían haberse tratado de falsos negativos.

3.2.5.1. Importancia de la detección de MAV en poblaciones seleccionadas

Existen múltiples estudios basados en la población acerca de la frecuencia de los accidentes isquémicos cerebrales, pero el objetivo principal de estos estudios no fue describir la frecuencia de MAV como causa principal. En el Registro de Accidentes Isquémico-Cerebrales de Lausanne, donde se recogieron los datos de 1 000 pacientes

desde el año 1982 con un primer accidente isquémico (bien infarto cerebral o hemorragia), las MAV fueron las responsables en el 1.4% (IC_{95%}: 0.8-2.3%) (Bogousslavsky y cols, 1988). Si nos referimos a la frecuencia de MAV en accidentes isquémicos en la población joven (15-44 años), la frecuencia aumenta al 3.0% (IC_{95%}: 1.0-11.0%) (Radhakrishnan y cols, 1986).

Aproximadamente el 10.0% de todos los accidentes cerebrovasculares en la raza blanca están causados por la hemorragia intraparenquimatosa (Bamford y cols, 1990). La importancia de la MAV como causa de hemorragia intraparenquimatosa ha sido reconocida desde el uso de la TAC (Broderick y cols, 1989). De todos los estudios, hay uno retrospectivo pero realizado antes de la era de la TAC, realizado en la Clínica Mayo, en el que se recogieron los datos de pacientes con el primer episodio de hemorragia intraparenquimatosa en Rochester, Minnesota (EEUU), observando que el 4.0% de las hemorragias eran causadas por MAV (IC_{95%}: 2.0-8.0%) (Furlan y cols, 1979). Uno de los mejores estudios que estima la frecuencia de MAV como causa de hemorragia intraparenquimatosa en gente joven (<40 años) es el estudio retrospectivo basado en datos hospitalarios de Ruiz-Sandoval y colaboradores (1999), donde se confirmó en el 33.0% de los casos (IC_{95%}: 27.0-40.0%).

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea en la población occidental es la rotura de un aneurisma sacular que esté cerca o en el interior del polígono de Willis. Las MAV son causa menos frecuente de HSA. En un estudio prospectivo de Noruega, donde a todos los pacientes se les practicó una TAC y al 76.0% una arteriografía, se encontró en el 9.0% de las HSA a la MAV como su causa principal (IC_{95%}: 5.0-18.0%) (Kloster, 1997).

A pesar de lo frecuente que es la epilepsia, hay pocos estudios prospectivos en la comunidad basados en el diagnóstico de epilepsia de nueva aparición. La estimación de la verdadera frecuencia de epilepsia es complicada debido a la dificultad de archivar y conocer todos los casos y por la heterogeneidad de las diferentes patologías que causan epilepsia. El uso de la RM está indicado en pacientes donde la epilepsia no puede ser controlada con anticonvulsivantes de primer orden y en aquellos pacientes con epilepsias dependientes de localización o con déficits neurológicos (Duncan, 1997) y particularmente para la identificación de MAV como causa de esa epilepsia. La mejor información sobre MAV como causa de epilepsia en la población general adulta proviene de un estudio sueco prospectivo, que mediante el uso de la TAC y RM se encontró que el 0.9% de convulsiones eran causadas por MAV (IC_{95%}: 0.2-5.1%). La causa más frecuente de epilepsia fue la enfermedad cerebrovascular en el 21.0% de los casos, seguido de los tumores cerebrales con 11.0% y los traumatismos con el 7.0% (Forsgren, 1990).

En la población general, las MAV son una causa extremadamente infrecuente de cefalea. La mayoría de estudios acerca de esta cuestión muestran una frecuencia

muy baja debido a que son muestras poblacionales pequeñas, retrospectivas, con TAC de primera generación y sin contraste. Uno de los estudios principales fue el estudio de Frishberg (1994) acerca de las técnicas de imagen en la detección de anomalías estructurales en aquellos pacientes con cefalea inespecífica en ausencia de signos neurológicos, con una frecuencia del 0.3% (IC_{95%}: 0.1-0.7%).

La HHT, también llamada enfermedad de Rendu Osler Weber, es un desorden vascular autosómico dominante caracterizado por telangiectasias mucocutáneas que producen epistaxis y sangrado gastrointestinal. Se asocian MAV en el pulmón, cerebro e hígado. La prevalencia de la HHT es de 1:10 000. Los estudios sugieren que el 2.0% de MAV intracraneales se asocian a la HHT (Willinsky y cols, 1990) y que entre el 5.0-10.0% de pacientes con HHT presentan MAV intracraneales (Wirth y cols, 1996). En el contexto de la HHT, las MAV suelen ser pequeñas, a menudo con una fistula directa entre un vaso único aferente y eferente y su detección depende del uso de la arteriografía. Al menos un tercio de los pacientes con HHT tienen MAV múltiples (Willemse y cols, 2000), al contrario que en las MAV esporádicas, donde la multiplicidad es algo infrecuente (Willinsky y cols, 1990). A pesar de la alta prevalencia de MAV en pacientes con HHT, se ha comprobado que la mayoría son asintomáticas. Los dos tercios de las complicaciones neurológicas se atribuyen a la HHT pulmonar y no a las MAV (Guttmacher y cols, 1995). Hay una relativa mayor prevalencia de aura migrañosa en pacientes con HHT, quizá debido al fenómeno embólico desde MAV pulmonar o quizás a una asociación real con la MAV intracraneal (Steele y cols, 1993).

A veces, una MAV única o múltiple puede ocurrir en el contexto de otros desórdenes raros neurocutáneos, usualmente diagnosticados en la infancia. En el síndrome de Wyburn-Mason, la MAV no sólo afecta al cerebro, sino que también afecta a la órbita y a la cara, el síndrome de Cobb que es un trastorno no hereditario poco común que se caracteriza por lesiones cutáneas visibles con MAV o angiomas espinales subyacentes y el síndrome de Bean (síndrome del nevus gomoso azul), con MAV en los riñones y pulmones (Kim y cols, 1998; Fernandes y cols, 1999).

A pesar del considerable volumen en la literatura sobre las MAV, la mayoría de los estudios no tienen unos criterios establecidos o los estudios no son lo suficientemente apropiados. En base a los conocimientos actuales, las MAV tienen una incidencia de aproximadamente 1 por 100 000 habitantes por año y una prevalencia en los adultos de aproximadamente 18 por 100 000 (1 de cada 5 500 habitantes). Las MAV son las responsables del 1.0-2.0% de todos los accidentes isquémicos cerebrales (el 3.0% de los acontecidos en jóvenes); del 9.0% de las HSA y del 4.0% de todas las hemorragias intraparenquimatosas primarias (un tercio de las que ocurren en jóvenes). Las MAV son poco frecuentes como causa de convulsiones sin causa demostrable, aproximadamente 1.0% y representan el 0.3% de pacientes que se presentan con cefalea en ausencia de signos neurológicos.

3.3. Clínica de presentación de las MAV intracraneales

Las MAV intracraneales suelen ser asintomáticas al nacimiento (Fernández-Melo y cols, 2003), iniciándose los síntomas, a una edad promedio de 36 años (Stapf y cols, 2001). La distribución por sexo varía muy poco, aunque parece existir un ligero predominio del sexo masculino, constatándose en varias series un índice: hombre/mujer de 1.94-1.09 (Forster y cols, 1972; Barr y cols, 1989).

La hemorragia intracraneal es el modo de presentación más frecuente con una frecuencia de hasta el 69.0% (Brown y cols, 1996b). La localización suele ser intraparenquimatosa (63.0%) y en menor frecuencia subaracnoidea (32.0%) e intraventricular (6.0%) (Holland y cols, 1997). El sangrado de una MAV es la principal causa de hemorragia intracraneal espontánea en menores de 15 años (Kerber, 1976) y constituye de forma global el 4.0% de las hemorragias intracraneales espontáneas, el 1.0-2.0% de los infartos isquémicos cerebrales y el 9.0% de las HSA (Perret y Nishioka, 1966).

El segundo síntoma en orden de frecuencia son las convulsiones, presentándose como verdaderas crisis epilépticas entre un 17.0% y un 40.0%, aunque el 46.0-70.0% experimentan algún tipo de convulsión durante su vida (Wilkins, 1986). La aparición de las crisis convulsivas entre la segunda y la cuarta década de la vida es altamente sugestiva de MAV. En un estudio realizado sobre el tipo de crisis convulsiva en pacientes con MAV, se encontró que en el 49.0% de los casos la convulsión fue generalizada, 22.0% fue parcial, 22.0% secundaria generalizada, en el 4.0% compleja y en el resto no se pudo clasificar (Choi y Mohr, 2005).

La cefalea es el síntoma de presentación inicial en el 1.0-10.0% de los pacientes (Fulst y Kelly, 1984). Clínicamente, puede ser crónica o intermitente y tener cualidades de migraña típica o atípica. A diferencia de la verdadera migraña, la asociada con las MAV es ipsilateral y no responde bien a la medicación antimigrañosa (Troost y Newton, 1956). Se asocia frecuentemente con aquellas MAV cuya irrigación proviene de arterias meníngeas o ramas de la circulación posterior, y suele estar asociada con síntomas visuales (Bartolomei y cols, 1998).

Una minoría de pacientes (<10.0%) experimenta signos y síntomas de focalización neurológica transitoria que se manifiestan de manera parecida a un ataque isquémico transitorio. Este fenómeno puede resultar de la destrucción directa del tejido cerebral por un hematoma en expansión o por la presencia de fenómenos compresivos o isquémicos (Holland y cols, 1997). El proceso compresivo global se traduce en un incremento de la presión intracraneal, que puede resultar de una hidrocefalia, un efecto de masa en el caso de una MAV grande o hematomas (Barrow, 1988), mientras que el proceso compresivo local es el resultado de la compresión directa de las

estructuras neurales y puede expresarse como hemiespasma facial, neuralgia trigeminal o pérdida de la visión por compresión de nervios ópticos (Wilkins, 1986).

Aunque las MAV se pueden manifestar como un hallazgo puramente incidental, frecuentemente se descubren cuando se busca una causa potencialmente estructural de una hemorragia intracraneal, epilepsia, cefalea o un déficit focal neurológico. A veces una MAV puede presentarse con una combinación de ellas. Para una mejor comprensión y estudio de los diferentes modos de presentación clínica y su frecuencia relativa, es importante aumentar la sospecha clínica de una MAV mediante la imagen radiológica. Es más, la clínica de presentación con hemorragia tiene una serie de implicaciones en la práctica clínica en cuanto al pronóstico comparado con la presentación no hemorrágica. En la literatura publicada ha habido más interés en distinguir los signos característicos de cada forma de presentación, que en saber sus respectivas frecuencias. Las características de presentación pueden orientar hacia una sospecha clínica de la MAV. Algunos de los estudios con bases de datos hospitalarios no sólo describen los signos característicos de la presentación sino que también describen factores asociados a esos particulares modos de presentación; es decir, estudian a esos factores como los causantes, sobre todo en la presentación hemorrágica (haciendo una correlación retrospectiva de la angioarquitectura de la MAV tras el diagnóstico).

En el momento del diagnóstico, al menos el 15.0% de la población afectada por las MAVs son asintomáticas, 1/5 se presenta con convulsiones y aproximadamente los 2/3 de ellos domina la presentación en forma de hemorragia intracraneal (Al-Shahi y Warlow, 2001).

3.4. Historia natural de las MAV

Existe una controversia de si las MAV deben tratarse de forma conservadora o con tratamiento intervencionista. El advenimiento de las mejoras en la cirugía, la técnica de embolización y radiocirugía han mejorado el punto de vista sobre el tratamiento de estas lesiones en los últimos años. De todas formas, no es posible valorar el beneficio terapéutico de esas modalidades de tratamiento sin conocer antes la historia natural de las MAV. El principal motivo de tratar a las MAV es la profilaxis en contra de una nueva o recurrente hemorragia intracraneal. Las decisiones en el tipo de tratamiento (microcirugía, embolización o radiocirugía) se basan en el riesgo del curso natural estimado del sangrado de las MAV. Antes de la aparición de las técnicas de imagen como la TAC y RM en la década de los 70, se conocía muy poco sobre el resultado de aquellas MAV que no habían sido operadas, particularmente aquellas MAV descubiertas antes de que se produjera hemorragia intracraneal.

Aunque existen muchos estudios que han intentado abordar la historia natural de las MAV no hemorrágicas en la década de los 60, 70 y 80 (Svien y cols, 1956; Svien y McRae, 1965; Perret y Nishioka, 1966; Forster y cols, 1972; Morello y Borghi, 1973; Trumpy y Eldevik, 1977; Graf y cols, 1983; Jomin y cols, 1985; Wilkins, 1985; Albert, 1986; Crawford y cols, 1986), las muestras de población de pacientes con MAV no hemorrágicas que han sido manejadas de forma conservadora son muy pequeñas y con pocos años de seguimiento. Como ejemplo tenemos al estudio de Graf y colaboradores (1983), en el que estudiaron a 191 pacientes con MAV en el periodo comprendido entre 1946 y 1980. De esos 191 pacientes, 71 presentaron MAV no hemorrágicas de los que luego hubo un seguimiento a 66 pacientes, con una media de 4.8 años. En estos pacientes se evidenció un riesgo acumulativo de hemorragia del 2.0% al final del primer año, del 14.0% en 5 años, del 31.0% en 10 años y del 39.0% en 20 años. La media anual del riesgo de hemorragia estuvo entre el 2.0% y el 3.0%. En 1986, Crawford y colaboradores de una muestra de 217 pacientes con MAV no tratadas quirúrgicamente, con un seguimiento de 10.4 años, estimaron que el riesgo anual de hemorragia era del 3.4% pero en este estudio se mezclaban pacientes con MAV hemorrágicas y no hemorrágicas.

A finales de los 80, el estudio de Brown y colaboradores (1988) fue uno de los primeros en abordar únicamente a MAV no hemorrágicas con una muestra de población mayor y con más años de seguimiento. El estudio consistió en predecir la historia natural de MAV no hemorrágicas en el periodo comprendido entre 1974 y 1985, con un total de 168 pacientes. 31 (18.5%) de los 168 pacientes sufrieron un episodio de hemorragia durante un seguimiento de 8.2 años. El riesgo global anual de hemorragia fue del 2.2%. Usando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se calculó el riesgo actuarial de hemorragia siendo del 1.3% por año en el primer año, del

1.7% por año a los 5 años, del 1.5% por año a los 10 años y del 2.2% por año a los 15 años, por lo que se estima un significativo riesgo de hemorragia pasados los 20 años. El riesgo de mortalidad por el sangrado fue del 29.0% (9 pacientes), mayor que en otras series (Henderson y Gómez, 1967; Graf y cols, 1983; Fults y Kelly, 1984). Posteriormente, el estudio de Ondra y colaboradores (1990) analizó a 160 pacientes con MAV a los que no se les practicó ninguna intervención terapéutica con un seguimiento de 23.7 años. Estos pacientes fueron recogidos por el grupo de la universidad de Helsinki cuyo estudio inicial lo comenzó Troupp (1965). Ondra y colaboradores (1990) los dividieron en tres grupos: el primer grupo estaba comprendido por 114 pacientes con presentación hemorrágica (71.0%), el segundo grupo 38 pacientes con convulsiones (24.0%) y el tercer grupo 8 pacientes (5.0%) con cefalea, déficits neurológicos y MAV descubiertas de forma incidental. El riesgo anual de hemorragia en los 160 pacientes fue del 4.0% con una media de 7.7 años como intervalo de tiempo para el próximo episodio hemorrágico. Es interesante observar en este estudio que el riesgo de hemorragia anual para aquellas MAV que no debutaron con presentación hemorrágica, fue similar o mayor a las que debutaron con hemorragia, es decir, un riesgo anual de hemorragia del 3.9% para las MAV hemorrágicas (primer grupo) y un riesgo del 4.3% para las que debutaron con convulsiones (segundo grupo) mientras que el tercer grupo el riesgo fue del 3.9%. El riesgo anual de mortalidad para los 160 pacientes fue del 1.0% y de morbilidad del 1.7%. Al analizar la mortalidad y morbilidad por grupos, se comprobó que el riesgo de mortalidad anual para las MAV que debutaron con hemorragia fue del 1.0% y de morbilidad del 2.7%, mientras que en el segundo grupo el riesgo de mortalidad fue del 0.9% y de morbilidad del 0.8% y para el tercer grupo del 1.0% y del 0.5% respectivamente, demostrando que hay una asociación muy elevada de mortalidad y morbilidad a las MAV independientemente del modo de presentación de las mismas.

A finales de los años 90, se realizó el primer estudio prospectivo acerca de la historia natural de las MAV, que es el estudio de Mast y colaboradores (1997) con 281 pacientes con MAV de los cuales 142 se presentaron con hemorragia y 139 sin ella. El inconveniente de este estudio es que la media de seguimiento fue de sólo 1 año. El riesgo anual de sangrado en el grupo de las MAV no hemorrágicas fue del 2.2% (3.3% de riesgo anual para los hombres y del 1.3% de riesgo anual en las mujeres).

Posteriormente se realizó otro estudio prospectivo llevado a cabo por Da Costa y colaboradores (2009). En este estudio se incluyeron 678 pacientes consecutivos de la base de datos del grupo de estudio de MAV de la Universidad de Toronto, con una media de seguimiento de 2.9 años, y un máximo de 17.4 años de seguimiento. Durante ese seguimiento, hubo hemorragia en 89 de los 678 pacientes, con un riesgo anual de hemorragia del 4.6%. De los 678 pacientes, 420 no debutaron con

hemorragia, sino con convulsiones, déficits neurológicos, cefalea y como hallazgo incidental y el cálculo de riesgo anual de hemorragia en estos pacientes fue del 2.8%.

Tabla 20. Resumen del riesgo estimado anual de hemorragia en MAV

Series	Tipo de estudio	Nº total de pacientes con MAV		Riesgo anual de hemorragia	
		MAV no hemorrágicas	MAV hemorrágicas	MAV no hemorrágicas	MAV hemorrágicas
Graf y cols, 1983	Retrospectivo	71	120	2.0-3.0%	12.7%
Crawford y cols, 1986	Retrospectivo	78	139	2.0%	3.5-4.5%
Brown y cols, 1988	Retrospectivo	168	-	2.2%	-
Ondra y cols, 1990	Retrospectivo	46	114	3.9-4.3%	3.9%
Mast y cols, 1997	Prospectivo	139	142	2.2%	17.8%
Da Costa y cols, 2009	Prospectivo	420	258	2.8%	7.5%

En resumen, el riesgo anual de hemorragia entre aquellas personas con MAV sin presentación hemorrágica está entre el 2.0% y el 4.0% por año. Estos porcentajes se consideran acumulativos anualmente, por lo que cuanto más joven es el paciente, mayor será el riesgo y por tanto, también por tener una mayor expectativa de vida, se impone tratar la MAV. Es diferente el caso de aquella MAV que se ha diagnosticado porque se ha vuelto sintomática, pero sin sangrar, de aquella MAV donde se ha diagnosticado de manera casual por otro motivo; en este caso las MAV sintomáticas tienen mayor riesgo de sangrar que aquellas MAV que son asintomáticas (Tabla 20).

Asumiendo ese riesgo anual hemorrágico del 2.0 al 4.0%, entre las personas con MAV previamente no hemorrágicas, se han propuesto diferentes fórmulas para calcular de forma aproximada el riesgo de hemorragia para el tiempo de vida restante de un paciente al que se le ha diagnosticado una MAV, una de esas fórmulas es la propuesta por Kondziolka y colaboradores (1995b):

$$\text{Riesgo de hemorragia total} = 1 - (1 - \text{riesgo de hemorragia anual})^x$$

siendo x los años esperados de la vida restante.

Es decir, para un paciente de 30 años cuya esperanza de vida es de 75 años, la probabilidad de sufrir un episodio hemorrágico antes de esa edad estará entre el 45.5 y el 70.6%.

Existe otra fórmula propuesta por Brown (2000), que simplifica este cálculo, pero que sólo sería aplicable en países desarrollados con una alta esperanza de vida.

$$\text{Riesgo de hemorragia en el transcurso de la vida (\%)} = 105 - \text{edad del paciente en años}$$

El riesgo de hemorragia recurrente es muy elevado tras el primer episodio hemorrágico, ocurriendo en un intervalo de tiempo muy corto tras el primer episodio. En dos estudios, el de Foster y colaboradores (1972) y en el de Graf y colaboradores (1983) se observó que el riesgo de hemorragia durante el primer año tras el episodio inicial fue del 6.0%, mientras que en el estudio de Fults y Kelly (1984) fue del 17.9%. El riesgo de resangrado puede ser incluso mayor en el primer año tras el segundo episodio hemorrágico, llegando al 25.0% durante ese año (Forster y cols, 1972).

En el estudio prospectivo de Mast y colaboradores (1997), el riesgo anual de sangrado en el grupo de las MAV hemorrágicas (142 de un total de 281) fue del 17.8%. El riesgo anual de hemorragia espontánea fue del 32.6% para los hombres y del 10.4% para las mujeres en el grupo de las MAV hemorrágicas, y en el grupo de las no hemorrágicas, fue del 3.3% para los hombres y del 1.3% en las mujeres. De los pacientes que se presentaron con hemorragia en su presentación inicial, el riesgo de hemorragia en el primer año fue del 32.9% y luego fue bajando en los siguientes años a 11.3% (del 34.2% al 31.0% en los hombres y del 31.1% al 5.5% en las mujeres). En otros análisis retrospectivos de series seleccionadas ya sugirieron que el modo inicial de presentación en las MAV puede ser un marcador para el subsiguiente riesgo de sangrado.

Crawford y colaboradores (1986) sugirieron que aquellos pacientes que se presentaban con hemorragia tenían un mayor riesgo en un sangrado posterior que aquellos pacientes que se presentaban con otra clínica. Estudios de series más pequeñas (Marks y cols, 1993) y series más grandes (Pollock y cols, 1996a) decían lo mismo. Hay investigadores que no encontraron asociación entre la presentación hemorrágica con el mayor riesgo de sangrado durante el curso clínico.

En la muestra seleccionada de 160 MAV seguidos retrospectivamente durante 24 años, Ondra y sus colaboradores (1990) no encontraron asociación. Esto puede ser debido a que cuando se hizo ese estudio no había comenzado la era moderna de la RM y las técnicas de microcirugía para MAV y podría haberse introducido un sesgo en la selección por elegir pacientes considerados intratables quirúrgicamente como por ejemplo MAV grandes de localización profunda en áreas elocuentes. El escoger para estudio muestras de pacientes no seleccionados y estudiar el curso natural de forma prospectiva, hoy en día es difícil.

En el estudio de Mast y colaboradores (1997) se observa una disminución del riesgo de hemorragia a lo largo del tiempo en aquellos pacientes que se presentaron con hemorragia, lo que supone una hipótesis de una mejora del riesgo a largo plazo de las MAV hemorrágicas; por tanto, el riesgo acumulativo a los 5 años generado en este estudio debe de tomarse con cautela. Por otro lado, el riesgo de hemorragia del 33.0% en el primer año permite justificar un tratamiento invasivo de la MAV.

El estudio de Da Costa y colaboradores (2009) dicen lo mismo que el estudio de Mast y colaboradores (1997), que el riesgo de resangrado en aquellas MAV hemorrágicas en

el primer año tras el diagnóstico es mayor que en las MAV no hemorrágicas y conforme pasan los años el riesgo va disminuyendo. Así, el riesgo de resangrado tras el primer año en las MAV hemorrágicas fue el 9.65%, con disminución del riesgo en los siguientes años: entre los 2 a los 5 años del diagnóstico el riesgo fue del 6.3% y pasados los 5 años, el riesgo fue del 3.67%.

La mortalidad que produce la primera hemorragia está entre el 10.0% y el 30.0%, y entre el 10.0% y el 20.0% de los que sobreviven presentan una gran discapacidad a largo plazo (Forster y cols, 1972; Graf y cols, 1983; Fults y Kelly, 1984; Wilkins, 1985; Crawford y cols, 1986; Brown y cols, 1988; Ondra y cols, 1990; Mast y cols, 1995; Mast y cols, 1997; Hartmann y cols, 1998; Ogilvy y cols, 2001). En el estudio de Ondra y colaboradores (1990) confirmaron que hay una asociación muy elevada de mortalidad y morbilidad a las MAV independientemente del modo de presentación de las mismas.

3.4.1. Factores predictivos de hemorragia

La presentación clínica inicial con hemorragia es el principal factor predictivo de riesgo de una futura hemorragia (Tabla 20), avalado por los estudios de Graf y colaboradores (1983) en el que el riesgo anual de hemorragia era del 12.7%, del 17.8% en el estudio de Mast y colaboradores (1997) y en el estudio de Da Costa y colaboradores (2009) con un riesgo anual del 7.5%. El riesgo de resangrado durante el primer año en estas MAV hemorrágicas es muy alto, llegando al 32.9% en el estudio de Mast y colaboradores (1997) y del 9.6% en el estudio de Da Costa y colaboradores (2009).

Se han estudiado otros factores que pueden predecir el riesgo de hemorragia. Entre aquellas MAV sintomáticas, aparte de la presentación clínica de hemorragia, se ha observado en algunos estudios que aquellos pacientes con convulsiones pueden presentar un riesgo ligeramente más alto de presentar una hemorragia en comparación con otros síntomas, pero no se ha demostrado de manera consistente (Graf y cols, 1983; Brown y cols, 1988); así mismo, el tamaño pequeño de la MAV (< 3 cm) también se ha estudiado como factor predictivo, pero tampoco se ha demostrado de manera consistente (Waltimo, 1973; Graf y cols, 1983; Mast y cols, 1997; Halim y cols, 2004). También se ha considerado como factor de riesgo al sexo femenino y la edad avanzada (Hofmeister y cols, 2000; Stapf y cols, 2006a).

Si bien se han propuesto diversas características angiográficas de las MAV especialmente relacionadas con un mayor riesgo de sangrado, no existen estudios prospectivos de un número importante de casos que permitan confirmar con rotundidad ninguna hipótesis. Los primeros en afirmar que una estructura angioarquitectural específica presente en una MAV le hacía más propensa a una hemorragia futura fueron Brown y colaboradores (1990), que encontraron que el

riesgo anual de hemorragia futura era del 3.0% en las MAV intracraneales sin aneurismas y del 7.0% en las MAV intracraneales con aneurismas asociados.

El estudio más reciente de Da Costa y colaboradores (2009) llegaron a la misma conclusión, en la que en aquellas MAV que asociaban aneurismas el riesgo anual de hemorragia futura era del 6.9%, mientras que el riesgo de hemorragia en aquellas MAV sin aneurismas fue del 4.0%.

Puede ser difícil discernir los aneurismas intranidales de las ectasias venosas, por lo que estos dos factores angioarquitecturales específicos se suelen agrupar como una única entidad en la mayoría de series.

Por otro lado, las estenosis venosas son un factor angiográfico considerado como otro punto débil ya que a menudo se ven en las MAV hemorrágicas. La naturaleza de las estenosis venosas no se conoce del todo; lo más probable es que se relacionen con los cambios en la pared vascular ocasionados por el alto flujo, o debido al fracaso de remodelación (por ejemplo, que se produzca un incremento en la respuesta de la pared del vaso en relación al esfuerzo inducido por la arterialización). Una estenosis en la salida venosa dará lugar a un desequilibrio de presión en diversos compartimentos de la MAV, que pueden inducir a una posterior ruptura de la MAV. El compartimento que es drenado por la estenosis venosa puede observarse mediante un estancamiento del material de contraste y, si se decide el tratamiento mediante la embolización, hay que tener mucho cuidado a no empujar el agente líquido hacia la estenosis venosa ya que esto puede dar lugar a un resultado catastrófico. Aparte de los aneurismas intranidales, los aneurismas relacionados con el flujo, las ectasias venosas y las estenosis venosas, se han descrito otros factores angioarquitecturales en las series publicadas: la presión de las arterias nutricias, las ramas perforantes como arterias nutricias de la MAV, las fístulas intranidales, el drenaje profundo (sobre todo si es el único) y el drenaje a única vena (Marks y cols, 1990; Miyasaka y cols, 1992; Kader y cols, 1994; Kondziolka y cols, 1995b; Turjman y cols, 1995; Pollock y cols, 1996a; Mast y cols, 1997; Redekop y cols, 1998; Meisel y cols, 2000; Stapf y cols, 2002b).

También se ha propuesto como factor de riesgo la localización profunda de la MAV (principalmente intraventricular o periventricular y en ganglios basales) (Hernesniemi y cols, 2008).

La frecuencia de aneurismas asociados a las MAV varía de forma considerable en la literatura, con un porcentaje entre el 2.7% al 58.0%, dependiendo de la definición y clasificación de aneurismas a la hora de recoger datos, el tipo de técnica arteriográfica empleada para su diagnóstico y las bases de datos de pacientes utilizadas (Lasjaunias y cols, 1988; Turjman y cols, 1994; Redekop y cols, 1998; Stapf y cols, 2002b).

Se han clasificado de diferentes formas a los aneurismas relacionados con la MAV. La clasificación tradicional lo hace en cinco tipos (Kondziolka y cols, 1988) (Tabla 21).

Posteriormente, el grupo de Perata y colaboradores (1994) lo hicieron en cuatro tipos (Tabla 22).

Tabla 21. Clasificación de aneurismas relacionados con las MAV (Kondziolka y cols, 1988)

Tipo	Localización de aneurisma
I	Proximal a la arteria nutricia principal ipsilateral a la MAV
II	Proximal a la arteria nutricia principal contralateral a la MAV
III	Distal a arteria nutricia superficial
IV	Proximal o distal a arteria nutricia profunda
V	En arteria no relacionada con la MAV

Tabla 22. Clasificación de aneurismas relacionados con las MAV (Perata y cols, 1994)

Tipo	Tipo de aneurisma	Localización
I	No asociados con flujo de la MAV	
II	Aneurismas de flujo proximales	Segmentos proximales de arterias nutricias del polígono de Willis
III	Aneurismas de flujo distales	Segmentos distales de arterias nutricias de la MAV
IV	Intranidales	

Hoy en día se utiliza la clasificación de Redekop y colaboradores (1998), que los divide en tres grupos:

- *Aneurismas intranidales*: Se considera intranidal si se opacifica de forma temprana en la arteriografía antes del sistema venoso, localizado en el nido o adyacente a él.
- *Aneurismas de flujo*: Son aneurismas saculares que se localizan a lo largo del trayecto de las arterias nutricias. Se subclasifican en:
 - Proximales: Son los localizados en las regiones del polígono de Willis o próximo a él, incluyendo a las arterias carótidas internas, comunicantes anterior y posterior, primera porción de la cerebral anterior (A1) y de la cerebral posterior (P1), arterias basilares y vertebrales.
 - Distales: Son aquellos aneurismas más allá del polígono de Willis.
- *Aneurismas no de flujo*: Aquellos que no se localizan en las arterias nutricias de la MAV.

En cuanto al riesgo de hemorragia en pacientes con MAV y aneurismas, el estudio de Redekop y colaboradores (1998) confirmaron que los aneurismas intranidales tenían una elevada correlación con la presentación hemorrágica inicial de una MAV y que el riesgo de una hemorragia durante el seguimiento era mayor que en aquellas MAV que no poseían aneurismas intranidales (riesgo anual de hemorragia del 9.8% en aquellas MAV con aneurismas intranidales frente al 5.3% de riesgo en aquellas MAV con aneurismas a distancia). Aquellos pacientes con aneurismas de flujo asociados a las MAV pueden presentarse con hemorragia y el riesgo de sangrado de esos aneurismas independientemente de la presentación clínica parece ser más alto durante el seguimiento.

Meisel y colaboradores (2000) encontraron que de 662 pacientes con MAV, 305 pacientes presentaron aneurismas y hubo un aumento significativo en los episodios de resangrado en aquellas MAV con aneurismas intranidales ($p < 0.002$). En la serie de Toronto de 759 MAV intracraneales, las que tenían aneurismas se asociaron con un sangrado futuro de forma estadísticamente significativa ($p = 0.015$) (Stefani y cols, 2002).

En el estudio de Da Costa y colaboradores (2009), los pacientes con aneurismas (prenidales, intranidales y a distancia del nido) presentaron un mayor riesgo de sangrado durante el seguimiento sobre todo durante el primer año e incluso pasados los 5 años de seguimiento, este riesgo aumenta. Los aneurismas a distancia, no relacionados con las arterias nutricias, no mostraron un incremento significativo de riesgo de hemorragia.

Los datos sobre el riesgo hemorrágico en pacientes embarazadas con MAV intracraneales son poco concluyentes. Algunos estudios sugieren que el riesgo de la hemorragia durante el embarazo es similar a cualquier etapa de la vida (Robinson y cols, 1974). No obstante, el porcentaje de resangrado durante el mismo embarazo para las pacientes que presentan hemorragia durante el embarazo puede ser más altos que el porcentaje de resangrado temprano en aquellas pacientes no embarazadas (Horton y cols, 1990). El riesgo hemorrágico durante el parto es difícil de evaluar, si bien en la mayoría de los casos, el parto vaginal no conlleva un riesgo más alto de hemorragia que el parto mediante cesárea (Horton y cols, 1990). No hay datos disponibles que traten si la cesárea ayude a reducir la incidencia ya baja de complicaciones asociadas a una MAV durante el parto, aunque hay evidencias de que la presión venosa aumentada durante una maniobra de Valsalva no se transmite directamente a las venas de drenaje (Young y cols, 1994a).

En la edad pediátrica, las MAV constituyen una patología de alto riesgo, ya que las MAV constituyen entre el 30.0% al 50.0% de todos los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos en niños (Kahl y cols, 1989; D'Aliberti y cols, 1997) y es más probable que se presenten con más frecuencia con cuadros hemorrágicos que en los adultos, con series que comunican un porcentaje de hemorragia del 80.0 al 85.0% como su

presentación inicial (Kahl y cols, 1989; Humphreys y cols, 1996). La potencial y larga expectativa de vida de un paciente pediátrico con una MAV conduce a un alto riesgo de hemorragia en el curso de la vida (Kondziolka y cols, 1995b; Mast y cols, 1997). La mortalidad asociada a estos cuadros hemorrágicos es del 25.0% (Kondziolka y cols, 1992).

3.4.2. Obliteración espontánea de MAV

Es un hecho bastante raro, con una frecuencia entre 0.8% en el trabajo de Abdulrauf y colaboradores (1999) en los que encontraron una obliteración espontánea del 0.8% (6 de 700 MAV revisadas durante 20 años) y del 1.3% en el trabajo de Patel y colaboradores (2001), que encontraron 27 casos de 2162 pacientes durante un seguimiento de 18 años. Los primeros que describieron este fenómeno fueron Hook y Johansen en 1958 y desde esa fecha hasta la actualidad se han descrito aproximadamente unos 68 casos.

Se prefiere utilizar el término de obliteración espontánea al de trombosis espontánea debido a que el mecanismo del por qué se produce no está claro y el término de trombosis indicaría causalidad.

Aunque los mecanismos responsables no están claros, se han propuesto diferentes procesos para poder explicarlo, como son la presentación hemorrágica (Abdulrauf y cols, 1999), la aterosclerosis de las arterias nutricias (Hamada y Yonekawa, 1994), los cambios hemodinámicos relacionados con intervenciones quirúrgicas previas y la presencia de fenómenos embólicos (Abdulrauf y cols, 1999). El 80.0% de las MAV con obliteración espontánea se presentan con hemorragia (Abdulrauf y cols, 1999; Patel y cols, 2001); según esta teoría, el hematoma y el edema perilesional que ocasiona la hemorragia ejerce un efecto de masa sobre la lesión induciendo a la oclusión de las venas de drenaje. Pero no todos los pacientes se presentaron con HIP sino que algunos presentaron HSA; en estos casos el descenso del flujo secundario al vasoespasmo de las arterias nutricias podría ser el mecanismo causante (Krapf y cols, 2001). Otros autores apuntan la existencia de microsangrados de repetición (Lakke, 1970) como factor responsable; estas pequeñas hemorragias llevarían a una organización del coágulo con gliosis perilesional con estenosis secundaria de los vasos lo que resultaría en un descenso del flujo arterial.

Se han identificado una serie de características morfológicas de la MAV que pueden favorecer la oclusión espontánea como el tamaño pequeño de MAV (< 3 cm) (Abdulrauf y cols, 1999; Schwartz y cols, 2002), escaso número de arterias nutricias (Patel y cols, 2001), MAV nutridas por arterias de la circulación anterior, MAV de localización supratentorial, drenaje venoso a través de una sola vena y que drene al sistema venoso superficial (Schwartz y cols, 2002). La obliteración de esta única vena provocaría una obstrucción completa al flujo de la salida de sangre con el consiguiente

estasis en el interior de la lesión; en teoría si este proceso ocurriera de forma brusca se podría producir la rotura de los vasos de la MAV con la aparición de hemorragia, pero la oclusión venosa ocurre de forma lenta y progresiva.

Por último, hay que saber que una MAV obliterada también puede recanalizarse con el paso del tiempo, siendo este fenómeno aún más raro que la obliteración espontánea (Mizutani y cols, 1995). Este fenómeno de recanalización puede explicarse porque a pesar de la oclusión completa valorada por arteriografía, algunos canales vasculares pueden permanecer abiertos; además hay expresión del factor VIII y del VEGF lo que puede reflejar un proceso de angiogénesis activa y la posibilidad de una neovascularización posterior.

3.5. Métodos de diagnóstico por la imagen en las MAV intracraneales

Las MAV intracraneales se mantienen en la actualidad como un grupo etiológico de difícil diagnóstico debido a su variable presentación clínica y de sus múltiples localizaciones en el sistema nervioso central. Antes de la introducción de la arteriografía cerebral por Moniz en 1927 (Moniz, 1927), la única oportunidad de que los médicos sospecharan las MAV era la presencia de convulsiones motoras jacksonianas. La introducción del yodo orgánico como material de contraste por Gross en 1941 y el desarrollo de las técnicas de cateterización vascular abrieron una nueva dimensión en el estudio de las características morfológicas y hemodinámicas de las MAV. El método de cateterización vascular a través de la arteria femoral, inicialmente descrita por Seldinger en 1953 y que más tarde se aplicara a la arteriografía cerebral selectiva, permitió abandonar la traumática punción directa y simplificó la compleja canulación arterial. Además, este desarrollo resultó muy favorecido por el auge de las técnicas de neuroimagen, primero de la TAC en la década de los 70 y posteriormente de la RM en la década de los 80.

Hoy en día, los objetivos de las técnicas de imagen empleadas son establecer el diagnóstico de MAV intracraneal en diferentes situaciones clínicas, realizar un estudio preterapéutico de la MAV para la toma de decisiones, tratar a la MAV con una única o varias modalidades terapéuticas y realizar una evaluación posterapéutica.

3.5.1. Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Si bien la arteriografía por sustracción digital es la prueba de oro en el diagnóstico de las MAV intracraneales, no es la prueba de imagen inicial. La TAC es usualmente la primera modalidad de imagen que se usa en pacientes con un episodio súbito de un déficit neurológico, principalmente para descartar hemorragia (Ducreux y cols, 2001). La TAC es una herramienta de imagen muy capacitada para mostrar un sangrado reciente intraparenquimatoso, subaracnoideo o intraventricular. Ante un sangrado, debe tenerse en cuenta como primera opción el diagnóstico de MAV intracraneal, sobre todo en pacientes jóvenes, cuando el hematoma parenquimatoso tiene una localización lobar.

Cuando la MAV no está rota, una TAC sin contraste puede ser normal, aunque en algunos pacientes se han observado estructuras hiperdensas de morfología serpiginosa. Las calcificaciones parenquimatosas se visualizan en el 20.0% de los casos, relacionadas con la trombosis vascular o con un hematoma antiguo.

Las anomalías en la densidad del parénquima cerebral son visibles en aproximadamente el 25.0% de los casos, en relación con la presencia de gliosis o de un hematoma antiguo. También se pueden observar anomalías en el sistema

ventricular como dilatación focal en el caso de atrofia parenquimatosa asociada; compresión del sistema ventricular en el caso de efecto masa producido por la MAV e hidrocefalia en casos de hemorragia previa o por compresión del sistema ventricular por venas dilatadas de la MAV.

En pacientes con un voluminoso hematoma que urgentemente se tiene que evacuar, la TAC es útil en detectar una MAV ofreciendo una somera idea a los neurocirujanos sobre la estrategia quirúrgica a seguir en la evolución.

Es de esperar que la disponibilidad creciente de equipos de TC multicorte mejore la sensibilidad de la técnica en la detección de patología cerebrovascular y en concreto de las MAV intracraneales (Klingebiel y cols, 2001).

3.5.2. Resonancia magnética (RM)

Los pacientes que se presentan con MAV hemorrágicas son usualmente examinados en la fase aguda del episodio con la TAC. La RM se suele utilizar en el caso de MAV no hemorrágicas o para encontrar la lesión subyacente en los casos de hematomas lobares evolucionados, a los días o semanas del sangrado inicial.

3.5.2.1. RM convencional (morfológica)

La RM es superior a la TAC en delinear detalles de la angioarquitectura de la MAV, a excepción de una hemorragia aguda. Esos hallazgos arquitecturales comprenden el número, localización e identificación específica de los aportes arteriales de la MAV, incluyendo la circulación colateral de la MAV y el robo vascular del parénquima normal adyacente; lesiones vasculares asociadas como aneurismas; la localización, el tamaño y el flujo del nido; el drenaje venoso tanto de la MAV como del parénquima adyacente normal, incluyendo la presencia de trombosis venosa, estenosis venosa o efecto de masa. Aunque la arteriografía por sustracción digital sigue siendo el método definitivo para la caracterización del aporte vascular y el drenaje venoso de las MAV intracraneales, los recientes avances con la RM permiten un diagnóstico específico de estas lesiones en la mayoría de los casos. Las hemorragias asociadas u otros cambios parenquimatosos así como el seguimiento tras el tratamiento, se evalúan mejor con la RM en combinación con la arteriografía. La información obtenida es complementaria a la evaluación arteriográfica y contribuye a la precisión diagnóstica y la posterior actitud terapéutica.

La técnica de RM es importante a la hora de establecer tanto las alteraciones parenquimatosas como las vasculares. Los hallazgos en la RM de las MAV intracraneales son variables y dependen de la velocidad del flujo sanguíneo, de la dirección de los vasos nutricios y los vasos de drenaje, de la presencia de hemorragia y de las alteraciones secundarias del encéfalo. En las imágenes estándar de espín-eco, la MAV típica no hemorrágica aparece como "panales" o "vacíos de

flujo" muy compactos de morfología redondeada, lineal o serpiginosa, que representan canales vasculares dilatados que contienen sangre con flujo de alta velocidad (Axel, 1984). A veces, el único hallazgo que puede sugerir la presencia de estas lesiones es de una sutil dilatación del sistema venoso profundo. En determinadas secuencias de RM las áreas de flujo sanguíneo se evidencian con alta intensidad, que refleja generalmente vasos trombosados o con un flujo lento o turbulento. Frente a la creencia tradicional de las MAV intraparenquimatosas ejercen muy poco o ningún efecto de masa visible en los estudios de imagen a menos que se produzca hemorragia, la dilatación de las venas de drenaje puede traducirse en un efecto masa significativo, incluso en ausencia de hemorragia, hasta en un tercio de los casos (Brown y cols, 1988).

Aparte de los hallazgos propios de una MAV, existen otros hallazgos asociados en la RM que pueden aportar datos para conocer mejor la historia natural de estas lesiones. La presencia y el tiempo de evolución de cualquier hemorragia intraparenquimatosa asociada, así como su efecto de masa secundario son claramente visibles en la RM. Puede evaluarse la cronología de la hemorragia intraparenquimatosa basándose en los patrones de intensidad de señal; el teñido del cerebro adyacente por productos de degradación de la hemoglobina puede sugerir la presencia de una hemorragia subclínica previa por una MAV asintomática. Las alteraciones de la intensidad de señal que representan gliosis y/o desmielinización secundaria en la vecindad de la MAV son fácilmente demostrables e implican isquemia vascular crónica, quizás debido a fenómenos de robo en el parénquima cerebral adyacente.

La RM se ha demostrado superior tanto a la TAC como a la arteriografía convencional en la demostración de la localización neuroanatómica del nido y en la relación de sus pedículos arteriales y sus venas de drenaje con respecto a los núcleos grises profundos, el sistema ventricular y el cuerpo calloso, siendo esta información vital para planificar el tratamiento.

La RM es más precisa que la TAC en la evaluación del tamaño del nido. El tamaño del nido en la MAV es importante por muchas razones, incluyendo su influencia sobre la graduación pre-quirúrgica (a mayor tamaño, mayor grado y mayor riesgo quirúrgico) y la evaluación de la perfusión del parénquima una vez se haya resecado el nido (Spetzler y cols, 1978). El riesgo de hemorragia también está relacionado con el tamaño de la MAV: las MAV pequeñas tienden a presentar hemorragia con mayor frecuencia que las MAV grandes.

La RM también es superior respecto a la TAC en la demostración del grado de obliteración del nido tras la embolización; en estos casos la RM permite a menudo una delimitación clara de la porción trombosada de la lesión y una diferenciación precisa de los vasos permeables y los trombosados.

La RM es más sensible que la TAC y la angiografía en la delimitación de las complicaciones hemorrágicas de las MAV, especialmente en las subagudas y crónicas.

3.5.2.2. Angiografía por RM (ARM)

Desde la publicación inicial de Wedeen (Wedeen y cols, 1985) mostrando el flujo intravascular con alta intensidad de señal en las imágenes por RM *in vivo*, existe un gran interés clínico y científico centrado en el estudio por RM de la vascularización cerebral y su patología. Las técnicas de ARM han mejorado de forma significativa desde que varios grupos introdujeron las dos técnicas básicas de adquisición de la imagen, el tiempo de vuelo (*time on flight*, TOF) y contraste de fase (*phase contrast*, PC) (Dumoulin y Hart, 1986).

Estas dos técnicas presentaban limitaciones en cuanto a mostrar toda la cobertura anatómica de una MAV, siendo a veces no adecuadas para demostrar de forma precisa la anatomía en la mayoría de las MAV: los aneurismas intranidales frecuentemente no eran visualizados; la representación del drenaje venoso era inconsistente y los vasos de pequeño calibre y las regiones de flujo lento a veces no eran visualizadas (Marchal y cols, 1990). Por tanto, se necesitó mejorar esta técnica mediante la obtención de volúmenes en 3D con la ARM TOF 3D y la ARM PC 3D, la angiografía por RM por sustracción digital (*MR digital subtraction angiography*, MR-DSA) y técnicas modificadas de la ARM TOF, como la creación de bloques finos con solapamiento múltiple (MOTSA) (Warren y cols, 2001). Posteriormente se emplearon técnicas con el uso del contraste paramagnético como la angiografía por RM de realce de contraste 3DFT. Las técnicas de angiografía por RM con contraste pueden combinarse con la adquisición de imagen en paralelo, en especial en los nuevos equipos de 3T, mejorando la resolución temporal (Ziyeh y cols, 2005).

El diagnóstico por imagen de una MAV implica mucho más que el mero hecho de demostrar un conglomerado de vasos anormales, algo, que por otra parte, puede realizarse mediante la RM convencional. La ARM sí puede ser un método útil en aquellas MAV nutridas por vasos duros anormalmente dilatados, ya que las arterias duros se visualizan con dificultad en las imágenes espín eco convencionales debido a la superposición de su vacío de señal con el correspondiente al de la base del cráneo y la calota adyacente. Por tanto, la búsqueda de aportes duros arteriales en una MAV es una clara indicación para realizar una ARM complementaria y no sólo la RM convencional.

La ARM es un método utilizado con frecuencia para la evaluación del tamaño del nido residual tras la radioterapia y/o embolización. La ARM es un método efectivo para demostrar el tamaño cuantificable del nido en el espacio 3D, sobre todo con las ARM proyeccionales con análisis de tiempo y las angiografías por sustracción digital dinámicas por RM para la definición de las MAV intracraneales (Griffiths y

cols, 2000). Desafortunadamente estas técnicas se ven restringidas por la falta de resolución temporal y espacial si se comparan con la angiografía convencional y en muchos casos, es difícil separar la vascularización del nido de las venas de drenaje.

Otra indicación de la ARM es la búsqueda de aneurismas asociados, demostrándose que la ARM intracraneal detecta más del 90.0% de los aneurismas del polígono de Willis mayores de 3 mm si se utilizan las técnicas de adquisición de imagen y métodos de post-procesado actuales (Atlas y cols, 1997).

En la ARM existen artefactos producidos por fenómenos de flujo. Si el flujo es turbulento como ocurre en el caso de una MAV de alto flujo o extremadamente lento, el flujo puede manifestarse con baja intensidad de señal; más aún, un trombo intravascular subagudo o crónico a menudo es difícil de distinguir del flujo intravascular en las imágenes de la ARM TOF, utilizándose por tanto, otras técnicas de ARM con mayor éxito como la ARM PC 3D. En el contexto clínico de un hematoma intracraneal y de hecho, en la búsqueda de cualquier causa de hemorragia intracraneal, la mayor ventaja de la ARM PC 3D es su especificidad para el flujo.

Para la búsqueda de una MAV intracraneal, las técnicas de ARM deberían utilizarse sólo en combinación con la RM convencional, más como un método coadyuvante. Aunque la RM convencional limita mejor la localización del nido y la angiografía convencional es claramente superior para determinar toda la angioarquitectura de la lesión, el hecho de que la ARM sea una técnica muy útil y no invasiva favorece su creciente utilización como técnica de despistaje ante la sospecha de una MAV intracraneal.

3.5.2.3. RM funcional (RMf)

La imagen por contraste en función del nivel de oxígeno sanguíneo (*blood oxygen level-dependent contrast*, BOLD) es una técnica de RMf no invasiva para la localización de cambios en la intensidad de señal en determinadas regiones del cerebro como respuesta a la realización de tareas. No utiliza medios de contraste intravenoso y depende principalmente de los cambios regionales en la desoxihemoglobina paramagnética intravascular. Estos cambios de intensidad se atribuyen a la relación entre los aumentos del flujo sanguíneo regional en el cerebro y volumen de sangre cerebral. Se ha estudiado la utilización de la RMf como ayuda preoperatoria para la localización de funciones corticales definidas en relación con la localización del nido de la MAV (Wedeen y cols, 1985). Sin embargo, los resultados de la RMf a menudo no son concluyentes. Los trastornos hemodinámicos producidos por una MAV de alto flujo pueden causar falsos negativos en la "activación" de determinadas regiones en la RMf, de forma que, el hecho de que no se produzca activación no implica necesariamente que no exista disfunción cerebral.

3.5.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)

En la práctica es un método cuyas determinaciones se realizan indirectamente a partir de medidas de la utilización de glucosa y del flujo sanguíneo cerebral (FSC). Se estimulan las áreas cerebrales mediante diversas tareas que se indican al paciente, para medir el gradiente de la actividad cerebral (Vinas y cols, 1997).

El metabolismo de la glucosa se mide con la fluorodeoxiglucosa marcada, y para las estimaciones del FSC se utiliza agua marcada con oxígeno radioactivo; la combinación de ambos es la que provee la mayor información. Su utilidad fundamental radica en poder determinar la proximidad de la MAV a las áreas elocuentes, además de las áreas en riesgo de isquemia, donde inicialmente se constata una disminución del FSC con preservación del consumo metabólico de glucosa (Leblanc y cols, 1995).

3.5.4. Ecografía Doppler transcraneal

Es un método no invasivo para medir las velocidades de flujo en los vasos sanguíneos, que permite correlacionar la medida del flujo con el riesgo de sangrado o del déficit neurológico progresivo. Los estudios de Manchola y colaboradores (1996) promovieron la hipótesis de que la ligadura quirúrgica de los vasos de alto flujo puede incrementar el riesgo de desarrollar una respuesta edematosa adversa del parénquima cerebral adyacente.

3.5.5. Test de estimulación directa (test de Amital)

Se realiza desde hace muchos años para localizar la dominancia hemisférica del lenguaje mediante la utilización del Amital. Actualmente, se puede realizar con más especificidad mediante el cateterismo superselectivo y nuevos agentes de acción ultracorta (brevital, metohexital) (Peters y cols, 1993). Su objetivo radica en minimizar el riesgo de dañar funciones cerebrales con el tratamiento, si tenemos en cuenta que se han identificado pacientes con áreas del lenguaje muy anteriores y MAV del hemisferio izquierdo (Lazar y cols, 1997).

3.5.6. Angiografía cerebral

Sigue siendo la prueba oro en el diagnóstico y evaluación de las MAV intracraneales. Proporciona la información más precisa acerca de la morfología, angioarquitectura y hemodinámica de las MAV. Es la técnica más sensible en la detección de los aneurismas asociados y de pequeños nidos residuales, siendo obligada su realización para confirmar el cierre completo de una MAV.

La arteriografía cerebral fue empleada por primera vez en 1927 por Moniz para localizar tumores cerebrales mediante la inyección directa de un medio de contraste en arterias carótidas expuestas quirúrgicamente. Desde entonces, se ha producido un gran avance tecnológico y profesional con la introducción de angiógrafos digitales, catéteres, guías, microcatéteres, microguías y fármacos.

La realización de cualquier procedimiento endoluminal, ya sea de carácter diagnóstico o terapéutico requiere un equipamiento radiológico de imagen que permita la visualización del sistema vascular u otra parte de la anatomía cerebral en la que se pretenda realizar dicho procedimiento.

Un angiógrafo convencional consistía en un generador, un tubo de rayos X, un intensificador de imagen, una mesa móvil de cateterización, un cambiador de placas, una jeringa automática, el material de cateterización y contraste yodado. La aparición de la tecnología de sustracción a finales de la década de los 70 aportó grandes avances en los sistemas angiográficos convencionales. Esta técnica se basaba en mejorar las radiografías obtenidas tras el contraste mediante la sustracción de las sombras que producía el hueso en las radiografías. Consistía en superponer un negativo transparente de la radiografía sin contraste con la radiografía con contraste. Una tercera radiografía obtenida de la mezcla de las dos producía un borrado de las sombras óseas, demostrándose con mayor calidad los vasos opacificados con el contraste (Little y cols, 1982).

Hoy en día se emplea el angiógrafo digital, que se compone de un arco en forma de C con la posibilidad de rotar y angular sobre un isocentro en el que se sitúa la región anatómica de interés permitiendo múltiples proyecciones. Sobre un extremo del arco se sitúa un tubo de rayos X y en el otro extremo un receptor de imagen, que suele ser un detector plano digital, el cual convierte los rayos X en información digital para formar la imagen y representarla en los monitores de televisión ubicados en la sala de examen. Existe una mesa flotante con tablero radiotransparente que permite el desplazamiento del paciente entre el receptor de imagen y el tubo de rayos X facilitando una rápida y sencilla localización del área de interés (Figura 20).

Uno de los mayores avances en la digitalización ha sido la posibilidad de obtener imágenes sustraídas. Tras una primera toma basal en la que no se introduce contraste intravascular, el sistema informático se ocupa de realizar su negativo o máscara, que es la inversa de la basal. Si sobre la imagen basal añadimos un nuevo elemento como es el contraste intravascular, la superposición de éste con la máscara permite borrar o sustraer todos los elementos de la imagen basal, dejando únicamente el elemento añadido nuevo, el contraste, permitiendo así visualizar únicamente aquellas estructuras que están con contraste, lo que se denomina angiografía por sustracción digital.

Figura 20. Angiógrafo digital biplano



(Origen: Sala de Neurointervencionismo,
Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza)

La navegación con guías o catéteres resulta difícil ya que los vasos sólo son visibles cuando se ha introducido en ellos un medio de contraste radiológico. Cuando desaparece el contraste, aunque sigamos el desplazamiento del catéter, no podemos apreciar su dirección ni si está dentro o fuera del vaso; para ello, se ha desarrollado una técnica llamada *road mapping* ("mapa de caminos") que consiste en memorizar en un monitor una imagen sustraída de forma que, encontrándose el paciente en la misma posición que estaba al adquirirse la imagen sustraída, es posible la visualización superpuesta de la guía o catéter sobre la imagen memorizada cuando el vaso estaba lleno de contraste.

3.5.6.1. Consideraciones técnicas en el procedimiento de una arteriografía cerebral diagnóstica

a) Evaluación previa a la exploración

Es preciso conocer el estado clínico del paciente, su historia médica y antecedentes farmacológicos y de alergias. Se deben suspender fármacos como warfarina (Aldocumar[®]), acenocumarol (Sintrom[®]) o antidiabéticos orales tipo metformina u otros fármacos que interfieran con la seguridad de la exploración. Debe estudiarse cuidadosamente la coagulación del paciente a través del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTP), ratio internacional (INR) y número de plaquetas.

Se debe disponer del consentimiento informado del propio paciente explicando al paciente y a su familia en qué consiste la prueba, así como informar acerca de los riesgos y complicaciones posibles de la angiografía y de la probabilidad de que se produzcan.

b) Acceso vascular

El acceso vascular se realiza habitualmente mediante la técnica de Seldinger (1953). Seldinger introdujo la técnica de reemplazamiento de catéter. Más tarde este mismo autor modificó esta técnica facilitando el acceso vascular y permitiendo cambiar catéteres utilizando una única punción, lo que ha hecho que actualmente sea el método estándar para la mayoría de estudios angiográficos (aguja-catéter-guía)

Esta técnica se emplea tanto en angiografía como en procedimientos intervencionistas, ya que permite introducir catéteres flexibles para diagnóstico (mediante la introducción de contraste radiopaco), embolización o angioplastia (Higgs y cols, 2005), con una única punción.

c) Selección del catéter diagnóstico y de la guía

En el mercado existen numerosos catéteres con formas distintas para la realización de angiografías cerebrales. Los catéteres son sistemas tubulares que sirven para inyectar contrastes. Deben presentar una buena manejabilidad y visibilidad. Su longitud puede ser de 65 o 100 cm. Los catéteres utilizados habitualmente suelen ser 4F o 5F de tamaño o diámetro externo (1 F (french) = 0.33 mm = 0.031") con diferentes curvas. Estos catéteres deben ser flexibles con la punta atraumática y visible. Existen diferentes tipos (Vertebral, Simmons I, Simmons II, Valavanis, Medular...).

Las guías son sistemas alámbricos que sirven como soporte para introducir catéteres. El material estructural es variado y va desde el acero inoxidable, el nitinol o la elastinita. Sin embargo a veces tiene una estructura compuesta como el sistema cubierto de teflón u otros materiales que los hacen hidrófilos. De esta forma las guías presentan una vaina externa espiral de Teflón, un filamento de seguridad y, en su interior, el esqueleto, que puede ser más o menos afilado y llegar o no al extremo. La guía está formada por la punta y el cuerpo que a veces tienen diferente estructura. El cuerpo puede tener distintas longitudes y se miden en cm, encontrando longitudes entre los 120 a los 400 cm. El extremo puede ser recto, angulado o en *J* que se consideran menos traumáticos para la pared arterial. El calibre se mide en pulgadas siendo habituales los de calibre intermedio. Existen calibres de 0.014", 0.016", 0.018", 0.021", 0.025", 0.028", 0.032", 0.035" hasta 0.038". Las guías más utilizadas son las guías hidrófilas

Terumo® de 0.035" que presentan un extremo distal angulado para poder cateterizar vasos tortuosos y dar soporte al catéter.

d) Adquisición de imágenes

Se realiza la progresión del catéter hasta el arco aórtico, se procede a la inyección del medio de contraste radiológico y la adquisición de imágenes para su posterior estudio.

Normalmente se realiza un estudio completo practicando cateterismos selectivos de ambas ACI, ACE y arterias vertebrales mediante la realización de múltiples proyecciones (anteroposterior, lateral y oblicua) (Millar y cols, 1994). La angiografía selectiva, a pesar de ser muy útil, presenta varias limitaciones como la sobreproyección de las venas de drenaje temprano con las aferencias arteriales dificultando la visualización de pequeñas arterias aferentes o aneurismas relacionados con el flujo, especialmente en las cercanías del nido; además, la deficiente angioarquitectura intranidal que se logra hace que algunos pseudoaneurismas, FAV directas y pequeñas venas de drenaje accesorias no se detecten. Debido a todas estas limitaciones, se debe realizar una arteriografía superselectiva mediante la inyección manual de contraste en cada arteria nutricia de forma individual, ofreciendo información acerca de la anatomía, configuración y hemodinámica de los segmentos distales de las arterias aferentes y de los segmentos proximales de las venas de drenaje; los detalles de la unión arterionidal y de la unión venonidal y una valoración detallada del nido (compartimentos, FAV intranidales, porciones plexiformes y ectasias intranidales) (Valavanis, 1996).

e) Finalización de la exploración

Al término del procedimiento se retira el introductor femoral y se realizan 30 min de compresión manual sobre el sitio de punción arterial. Se suelen utilizar dispositivos de cierre arterial como el *Angio-Seal™ Vascular Closure Device* (St. Jude Medical Inc, EEUU) o *Perclose™ Suture-Mediated Closure System* (Abbott Vascular Inc, EEUU). Se indica reposo absoluto y estricto durante las siguientes 24 h.

3.5.6.2. Complicaciones de la arteriografía cerebral diagnóstica

A poco más de 90 años de la realización de la primera angiografía cerebral por Moniz, una gran cantidad de autores a lo largo de estos años han publicado sus hallazgos y complicaciones con este método diagnóstico (Mani y Eisenberg, 1978; Earnest y cols, 1984; Heiserman y cols, 1994). La introducción de nuevos materiales diagnósticos y el perfeccionamiento de los medios de contraste han hecho que paulatinamente la arteriografía cerebral diagnóstica sea un procedimiento más seguro. El riesgo de una complicación neurológica transitoria o reversible ha sido reportado en rangos desde 0.4 a 12.2%. El riesgo de una complicación neurológica

permanente varía del 0.0 al 5.4% (Mani y Eisenberg, 1978; Earnest y cols, 1984; Heiserman y cols, 1994; Willinsky y cols, 2003). Hasta el momento la serie más grande analizada de manera prospectiva es la publicada por Willinsky y colaboradores (2003), quienes en una sola institución reportan un índice de complicaciones neurológicas reversibles del 0.9% y permanentes del 0.5% en 2 899 pacientes. Los mecanismos por los cuales se puede presentar una complicación neurológica en una arteriografía cerebral diagnóstica son en principio los fenómenos tromboembólicos (Waugh y Sacharias, 1992; Willinsky y cols, 2003). La formación de émbolos puede ocurrir en la superficie de la guía, o en el interior del catéter diagnóstico, sobre todo si se deja un espacio muerto sin guía el tiempo necesario para la formación de un trombo. De ahí la insistencia en dejar el menor tiempo posible el catéter sin la guía. Otro mecanismo de complicaciones neurológicas son aquellas relacionadas con la ruptura de placas ateroscleróticas por la punta de la guía o del catéter (Earnest y cols, 1984; Willinsky y cols, 2003).

Sin duda, utilizar sistemas de lavado en el introductor y catéter, ser cuidadoso con la cateterización, no permanecer más de 2 min con guía sin lavar y practicar el doble lavado tras la utilización de la misma, disminuyen la probabilidad de una complicación.

Existen una serie de factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de sufrir una complicación neurológica en las primeras 24 h: pacientes estudiados por infarto cerebral o accidente isquémico transitorio, estenosis vasculocerebral mayor del 70.0%, pacientes mayores de 70 años, necesidad de mayor volumen total de contraste, angiografías de más de 60-90 min de duración, pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal y pacientes con HSA o postoperatorios inmediatos.

Se han descrito otras complicaciones neurológicas pero afortunadamente son poco frecuentes, como la amnesia global transitoria, ceguera cortical transitoria y la sordera neurosensorial bilateral (probablemente asociada a anoxia coclear resuelta con dosis altas de corticoides).

Entre las complicaciones no neurológicas, la formación de un hematoma en el lugar de la punción es la más frecuente; la adecuada compresión y los cuidados postangiografía disminuyen la incidencia e importancia del hematoma. La formación de pseudoaneurismas en la arteria femoral es poco frecuente, aproximadamente del 0.05 al 0.55%. Otras complicaciones menores incluyen náuseas, extrasístoles y parestesias en la pierna infiltrada.

3.6. Tratamiento de las MAV

A pesar de los grandes avances en las técnicas de diagnóstico por imagen y en la terapéutica de las MAV, la toma de decisiones a la hora de tratar una MAV sigue en continuo cambio. La mejora en las modalidades diagnósticas, como la RM, contribuyen a aumentar el número de MAV incidentales (Stapf y cols, 2006b) y la mejora en las nuevas estrategias de tratamiento permiten tratar lesiones que antes no eran tratadas, pero con el inconveniente de una mayor morbilidad (Castel y Kantor, 2001; Hartmann y cols, 2002; Morgan y cols, 2004).

El principal objetivo del tratamiento de una MAV es preservar las funciones neurológicas con la prevención de una hemorragia y sus futuras consecuencias, por lo que antes de iniciar cualquier tratamiento se debe tener en cuenta la historia natural de la MAV, la edad del paciente, la existencia de elementos o factores de riesgo de sangrado y los porcentajes de morbimortalidad que estas lesiones presentan. Si se toma la decisión de tratarlas, hay que tener en cuenta los resultados que se tienen con cada una de las opciones terapéuticas que se ofrecen, pero para ello, no se pueden establecer pautas generales, ya que incide significativamente la experiencia y disponibilidad de medios que se tiene en cada centro hospitalario en las diferentes opciones que se ofrecen. Si se decide tratarlas, sea cual sea la opción terapéutica, el objetivo debe ser la resección u obliteración completa de la lesión y los porcentajes de riesgo que se manejen con el tratamiento elegido deben ser menores a los riesgos naturales de la enfermedad (Cromwell y Harris, 1983; Ogilvy y cols, 2001).

El tratamiento puede ser curativo o paliativo. Un tratamiento curativo es aquel que asegura la eliminación completa de la MAV (Hartmann y cols, 1998; Ogilvy y cols, 2001). Existen MAV que por su tamaño, características, localización, etc. son imposibles de eliminar de forma completa, por lo que el tratamiento debe ser paliativo con el fin de disminuir la sintomatología y el riesgo de complicaciones de este tipo de MAV.

Para poder hablar de curación, se debe aceptar que se ha eliminado la MAV, con desaparición completa del nido; hay autores que afirman que únicamente se elimina la MAV mediante cirugía y que aunque en una arteriografía de control tras un tratamiento endovascular se comente que ha habido una "oclusión angiográfica completa", esto no es sinónimo de curación, ya que pueden quedar pequeños vasos aferentes que quedan ocultos en la arteriografía reproduciéndose la lesión con el tiempo (Deveikis, 1998).

Existen varias opciones de tratamiento: seguir una conducta expectante, tratamiento médico conservador, microcirugía, terapia endovascular, radiocirugía estereotáxica y la combinación de procedimientos. Las técnicas de tratamiento combinadas pueden facilitar la eliminación radical de una MAV que no sea curable si se utilizara una única modalidad de tratamiento, pero también hay un incremento del riesgo debido al efecto acumulativo del riesgo de cada tratamiento aplicado. Esta última consideración es discutible, ya que

si se disminuye el tamaño del nido utilizando la técnica endovascular, disminuyen las complicaciones y aumenta la eficacia de otros tratamientos. En lo que se refiere a la indicación de un tratamiento curativo o conservador tanto en un paciente diagnosticado de una MAV de forma casual como en un paciente con síntomas, debe ser curativo si implica una mejoría con respecto a la historia natural individual de la MAV, realizando además una evaluación del tipo de presentación clínica, la edad del paciente, la localización y angioarquitectura de la MAV (Stapf y cols, 2003b).

Debido a las múltiples opciones, para poder realizar un tratamiento adecuado se debe contar con un equipo multidisciplinar que discuta cada caso en particular con las diferentes opciones y diseñar una estrategia a seguir para obtener una curación de la lesión con una mínima morbimortalidad. Se debe evitar realizar tratamientos sin una planificación global que puedan conllevar cambios hemodinámicos que empeoren la historia natural de la lesión o dificulten el tratamiento por otras técnicas.

3.6.1. Microcirugía de las MAV

La primera resección quirúrgica con éxito fue realizada en 1936 por los Drs Olivecrona y Tonnis (Olivecrona y Ladenheim, 1957). Desde entonces, se ha producido un gran avance en la técnica quirúrgica que ha facilitado la resección de las MAV. Entre estos avances se incluyen una mejora en la comprensión de la fisiopatología y la anatomía microquirúrgica de las MAV y una mejora en la administración y manejo de la medicación pre y postoperatoria.

No es recomendable realizar una cirugía de urgencia de una MAV. En una situación de emergencia, cuando la MAV ha sangrado y se produce un hematoma, el tratamiento quirúrgico está indicado únicamente ante la necesidad de evacuar el hematoma cuando es potencialmente mortal. En muy contadas ocasiones, en las que las MAV son muy pequeñas, superficiales y fácilmente controlables, se pueden extirpar conjuntamente con el hematoma. Cuando el hematoma es causado por una MAV compleja, sólo se debe evacuar el hematoma y se debe posponer la cirugía de la MAV, hasta que el paciente esté recuperado y haya tiempo para estudiar con detalle la angioarquitectura de la MAV.

3.6.1.1. Consideraciones anestésicas y perioperatorias en la resección microquirúrgica

En general, la realización de la anestesia sigue las mismas recomendaciones que para cualquier lesión intracraneal (Szabo y cols, 1989) en cuanto a monitorización, acceso vascular, agentes anestésicos, drogas vasoactivas y relajantes musculares. El riesgo de ruptura de una MAV durante la inducción anestésica es bajo (Young y cols, 1994b). Por otro lado, se debe controlar la presión arterial, especialmente en

aquellas MAV asociadas a aneurismas, ya que pueden aumentar el riesgo de ruptura durante el aumento de la presión arterial.

Se recomienda manejar al paciente en euvolemia, normotensión, isotonicidad, normoglicemia, normocapnia y normotermia (Young y cols, 1993). Sin embargo, la hipotensión inducida se utiliza con frecuencia durante la resección de una MAV, especialmente en aquellas MAV grandes con aferencias profundas. El sangrado de estas aferencias puede ser difícil de controlar y la disminución de la presión arterial facilita la hemostasis quirúrgica (Szabo y cols, 1989).

3.6.1.2. Técnica quirúrgica

Las lesiones son extirpadas mediante técnicas microquirúrgicas estandarizadas. Las arterias nutricias son las primeras que se abordan y se diseccionan, seguido de la disección del nido y finalmente se resecan las venas de drenaje (Yasargil, 1988). En general, las venas se conservan hasta casi el final del acto quirúrgico. Cuando se reseca una MAV, el objetivo principal debe ser la obliteración completa; para este fin, se recomienda la realización de una arteriografía intraoperatoria y/o postoperatoria. Si queda una lesión residual se debe considerar la inmediata resección para evitar la hemorragia producida por esos vasos remanentes.

3.6.1.3. Pronóstico

Con respecto a los resultados quirúrgicos, la mayoría de los trabajos están basados en recopilaciones de datos de estudios retrospectivos (Spetzler y Martin, 1986; Heros y cols, 1990). Mediante la escala de Spetzler y Martin (1986) se puede estimar el riesgo quirúrgico dependiendo del grado de la lesión. Para los pacientes de grado I los trabajos publicados incluyen una alta probabilidad (92.0 al 100.0%) de resultados favorables. Para pacientes con grado II se ha descrito un 95.0% de posibilidades de un resultado excelente o bueno. En lesiones de grado III, el porcentaje de resultados excelentes o buenos es del 68.2% a corto plazo y de un 88.6% a largo plazo. Para lesiones de grado IV el porcentaje de resultados excelentes disminuye al 73.0% a largo plazo. Para las lesiones de grado V el porcentaje de resultados bueno o excelente es del 57.1% a largo plazo, con un porcentaje del 14.3% de malos resultados y un 4.8% de mortalidad en el seguimiento a largo plazo (Spetzler y Martin, 1986; Heros y cols 1990).

En un análisis retrospectivo de Han y colaboradores (2003) sobre 73 pacientes con MAV de grados IV y V, llegaron a la conclusión que no se deben tratar a estos pacientes quirúrgicamente, y que todo tratamiento parcial, ya sea endovascular o con radiocirugía es más nocivo que la simple observación, dejando constancia que los tratamientos paliativos sólo estarían indicados en circunstancias específicas como aneurismas arteriales o intranidales o déficit neurológico progresivo.

Sin embargo, Laakso y colaboradores (2011) realizaron el seguimiento a largo plazo de 63 pacientes sin tratar con MAV de grados IV y V, y determinaron que el riesgo anual de sufrir un sangrado posterior en los pacientes con debut hemorrágico era del 6.0% frente al 1.1% de los pacientes con MAV no hemorrágicas. Después de un periodo de seguimiento promedio de 11 años el 37.0% de los pacientes sufrieron un sangrado posterior al diagnóstico. La letalidad al cabo de un año en estos pacientes fue del 26.0%, mientras que el 39.0% sufrieron discapacidades moderadas o severas. Por lo tanto, dadas las graves consecuencias de la falta de tratamiento, debería considerarse tratar este tipo de MAV.

A veces, en el postoperatorio inmediato o en las fases tardías de la resección de una MAV de gran volumen, aparecen edema y/o hemorragia en el lecho quirúrgico y tejido adyacente que no se explican por la presencia de restos del nido o por la obliteración temprana de las venas de drenaje (Batjer y cols, 1988). Se han propuesto dos teorías para explicar este fenómeno: la "ruptura de la presión de perfusión cerebral normal" y la hiperemia oclusiva.

La "ruptura de la presión de perfusión cerebral normal" fue descrita por primera vez por Spetzler y Wilson (1979). Esta teoría sugiere que la elevación crónica del flujo de la MAV induce a una hipotensión reactiva en el parénquima cerebral adyacente; a consecuencia de ello se produce una dilatación arteriolar crónica y una pérdida de la autorregulación normal. Así, cuando una MAV es resecada quirúrgicamente o cuando se realiza el cierre de arterias aferentes mediante tratamiento endovascular, se produce un aumento del flujo hacia el área isquémica vecina, la cual es incapaz de regularlo y puede ocurrir un edema cerebral maligno o una hemorragia incontrolable (Deruty y cols, 1996).

Existen factores que predisponen a este síndrome como la presencia de déficit neurológico progresivo asociado a hipoperfusión por robo vascular (se entiende por robo vascular cuando la sangre es derivada del tejido normal adyacente para nutrir a una MAV de alto flujo y baja presión, caracterizado angiográficamente por un pobre llenado de los vasos adyacentes a la MAV y clínicamente por déficit neurológico progresivo), nido y arterias aferentes prominentes, flujo carotídeo aumentado e incremento significativo de la presión en la arteria aferente proximal (Miyasaka y cols, 1993). De acuerdo con esta teoría, la clave para prevenir la hemorragia y el edema maligno postoperatorio sería la reducción por etapas del aporte del flujo sanguíneo a la malformación, lográndose mediante ligadura quirúrgica (Drake, 1979; Wilson y cols, 1979) o mediante tratamiento endovascular. Hoy en día, lo más recomendado es la embolización endovascular por etapas seguida de la cirugía.

Según la teoría de la hiperemia oclusiva, la hemorragia y el edema serían causados por el estancamiento arterial y por la obstrucción venosa, que son el resultado

directo de la resección de la MAV (Hassler y Steinmetz, 1987; al-Rodhan y cols, 1993; Wilson y Hieshima, 1993). Esta teoría surgió debido a que la explicación de la “ruptura de la presión de la perfusión normal” no era aplicable a la mayoría de los casos de hemorragia y edema postoperatorio. Estudios demuestran el mantenimiento de la autorregulación en la región que rodea a una MAV antes e inmediatamente después de su resección, incluso en los casos complicados posteriormente con edema y hemorragia intraoperatorios (Barnett y cols, 1987; Batjer y cols, 1988; Young y cols, 1993). Estas observaciones cuestionan el valor de las operaciones efectuadas por etapas o la embolización previa a la resección quirúrgica de una MAV (Morgan y Sundt, 1989).

3.6.2. Radiocirugía de las MAV

La radiocirugía estereotáxica se define como la irradiación estereotáxica tridimensional de pequeños blancos intracraneales, tales como MAV y tumores, por medio de técnicas de radiación. El objetivo de cada técnica es depositar una dosis única de radiación en un pequeño blanco intracraneal, al mismo tiempo que se minimiza la dosis absorbida por el tejido cerebral sano colindante (Larsson y Gutin, 1990). El propósito de la radiocirugía en una MAV es irradiar los vasos sanguíneos para producir la obliteración progresiva de su luz, prevenir el sangrado, mejorar el control de las convulsiones y aliviar las cefaleas (Ogilvy, 1990).

En 1951, Leksell fue el primero en introducir el concepto de radiocirugía para la destrucción de lesiones pequeñas en el cerebro mediante haces de energía radiante dirigidos estereotáxicamente (Leksell, 1951). En la descripción inicial de este método se utilizaron rayos X de 200 kV, pero dada la limitada penetración de los mismos al tejido cerebral, Leksell y un equipo de físicos encabezados por Larsson en 1955, utilizaron isótopos radiactivos como el Cobalto-60 (^{60}Co), que emite rayos gamma de mayor penetración. Así pues, se creó la primera unidad de tratamiento que contenía un número fijo de fuentes de ^{60}Co , llamándose Gamma Knife (Lunsford y cols, 1989).

La efectividad de las unidades Gamma Knife para su uso en tratamientos de radiocirugía fue ampliamente aceptada desde el principio. Sin embargo, una de las mayores desventajas de esta técnica era su elevado coste, por lo que los esfuerzos se centraron en desarrollar otras técnicas alternativas (Benedict y cols, 2008).

Los aceleradores lineales fueron simultáneamente desarrollados en EEUU e Inglaterra en 1950. Su mecanismo básico consistía en acelerar electrones a velocidades cercanas a la de la luz. El haz de electrones era apuntado a la cabeza metálica de la aleación y esta interacción resultaba en la producción de rayos X (Friedman y cols, 1992). En 1984, Betti y Derechinsky (1984) describieron un sistema de radiocirugía utilizando un acelerador lineal (LINAC) como fuente de irradiación. Colombo y colaboradores (1985) informaron también de este método en 1985.

3.6.2.1. Radiocirugía estereotáxica mediante Gamma Knife y/o LINAC

El Gamma Knife utiliza 201 fuentes de ^{60}Co que son posicionadas a lo largo del eje longitudinal, y cada fuente es orientada a lo largo del radio de la esfera que apuntan a la parte central de la unidad. Se emiten rayos gamma con una energía de 1.17 y 1.33 MV durante la disminución del ^{60}Co , resultando en curvas de dosis de profundidad semejantes a las producidas con energía rayos X. La dosis deseada es producida precisamente por el tiempo de exposición a la radiación. La radiocirugía con Gamma Knife permite la aplicación de una dosis muy elevada de radiación en una sola sesión sobre un volumen cerebral muy concreto y no dañando el tejido periférico. Con esta técnica es posible irradiar volúmenes irregulares al poder efectuar múltiples disparos o focos de irradiación en la misma sesión.

Tabla 23. Resultados de los principales informes sobre radiocirugía estereotáxica Gamma Knife y LINAC para MAV

Referencia	Sistema de radiocirugía utilizado	n	Volumen medio de la lesión	Tasa de curación	Hemorragia
Lunsford y cols, 1991	Gamma Knife	227	<1 cm ³ 1-4 cm ³ >4 cm ³	100% 85% 58%	4.0% (2 fallecidos)
Colombo y cols, 1994	LINAC	108	-	80%	8.3% (5 fallecidos)
Engerhart y cols, 1994	LINAC	212	<4.2 cm ³ ≤33.5 cm ³ ≤113 cm ³	83% 75% 50%	5.1%
Friedman y cols, 1995	LINAC	158	1-4 cm ³ 4-10 cm ³ >10 cm ³	81% 89% 69%	4.0%
Flickinger y cols, 1996	LINAC	142	4.1 cm ³	72%	-
Karlsson y cols, 1997	Gamma Knife	945	-	56%	5.8%
Schlienger y cols, 2000	LINAC	169	<2.5 cm ³	64%	2.3% (1 fallecido)
Douglas y Goodkin, 2008	Gamma Knife	95	3.8 cm ³	71.4%	15.7% (2 fallecidos)
Lee y cols, 2009	Gamma Knife	33	10-15 cm ³ >15 cm ³	60% 25%	8.7%
Friedman y Bova, 2011	LINAC	-	<10 cm ³	80%	-

El LINAC, o acelerador lineal, es una fuente única de radiación de fotones dotada de una estructura isocéntrica (*gantry*) que gira en distintos planos y ángulos sobre la

cabeza del paciente, produciendo una serie de arcos convergentes en un “punto blanco” o focal, generando la dosis máxima.

Ambas técnicas emiten fotones, por lo que la radiación tendrá el mismo efecto biológico independientemente de si los fotones emanan de un núcleo de ^{60}Co (Gamma Knife) o de la nube electrónica del blanco metálico del tubo de un acelerador lineal (LINAC). Si las tecnologías disponibles para radiocirugía son calibradas apropiadamente, producirán patrones idénticos de radiación no existiendo razón alguna para suponer que los efectos terapéuticos o tóxicos de la radiación sean diferentes.

Entre las series publicadas acerca de la radiocirugía mediante LINAC han mostrado resultados similares a los obtenidos con el Gamma Knife (Betti y Derechinsky, 1984; Colombo y cols, 1994; Engenhart y cols, 1994; Schlienger y cols, 2000; Orio y cols, 2006; Friedman y Bova, 2011). En la Tabla 23 se resumen los resultados de los principales informes sobre radiocirugía estereotáxica Gamma Knife y LINAC para MAV.

Orio y colaboradores (2006) compararon los resultados de 187 pacientes con MAV tratados con Gamma Knife y LINAC. La tasa general de obliteración alcanzó el 66.0%, sin diferencias estadísticamente significativas en la radiotoxicidad entre ambos grupos.

3.6.2.2. Técnica de la radiocirugía estereotáxica

Los pasos básicos de la radiocirugía estereotáxica son los siguientes:

1. Fijación del marco estereotáxico bajo anestesia local en la cabeza del paciente (Figura 21).

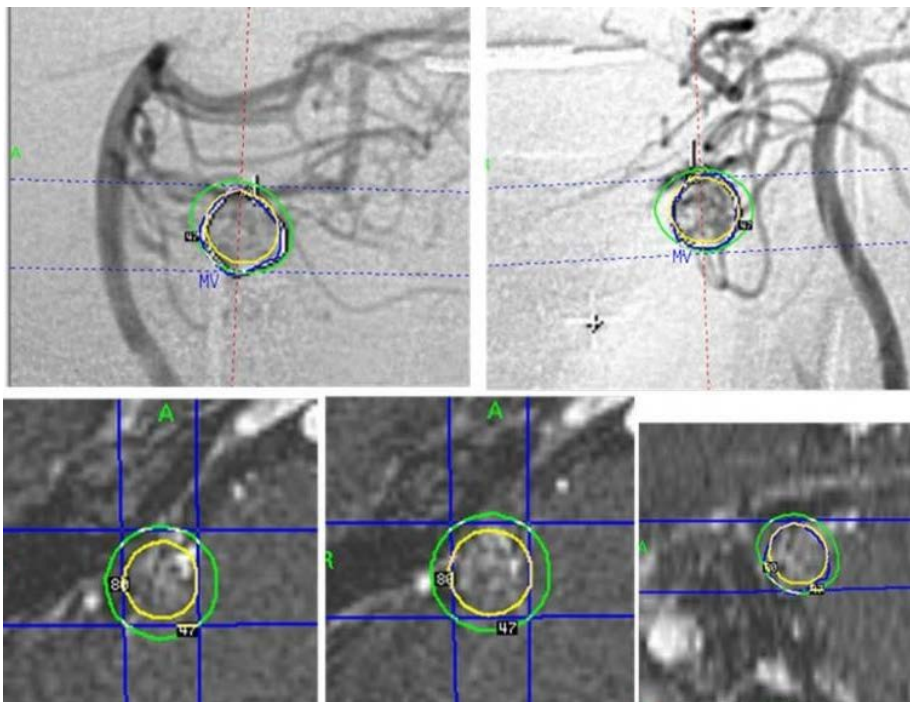
Figura 21. Fijación del marco estereotáxico en la cabeza del paciente



(Origen: [http:// http://www.neurowikia.es/](http://www.neurowikia.es/))

2. Realización de una arteriografía.
3. Realización de una RM cerebral con adquisición de imágenes con marcadores de referencia para permitir la reconstrucción 3D del cerebro y de la lesión a radiar.
4. Planificación del tratamiento: Se calculan los datos de planificación para valorar las zonas del cerebro a irradiar. Así se desarrollan unos volúmenes incluidos en la isodosis de cobertura o terapéutica (línea amarilla) y a partir de la isodosis de seguridad (línea verde) la radiación es perfectamente tolerada por el tejido cerebral (Figura 22).

Figura 22. Planificación del tratamiento de una MAV en tronco encefálico



(Origen: [http:// http://www.neurowikia.es/](http://www.neurowikia.es/))

5. Selección de dosis: La dosis prescrita para una línea de isodosis se expresa en unidades Gray (Gy) (por ejemplo, 18 Gy para cubrir el 80.0%) que varía inversamente con el volumen del objetivo; cuanto mayor sea el volumen de la lesión, menor es la dosis. Kjellberg y colaboradores (1983) y Flickinger (1989) marcaron las directrices para la selección de la dosis, con restricciones de dosis para las lesiones localizadas en regiones cerebrales elocuentes y profundas y para evitar la radiotoxicidad. Si el paciente ha sido sometido a una radioterapia previa, la dosis será más baja.
6. Administración de la radiación: La cabeza del paciente se fija a la camilla de tratamiento y el isocentro del objetivo está posicionado por medio de un dispositivo localizador en el punto focal de los haces de radiación administrando la dosis en el lugar que ha sido marcado.

Después del tratamiento, el anillo estereotáxico se retira y el paciente es dado de alta y puede reanudar sus actividades habituales. Habitualmente se realiza un seguimiento mediante RM cerebral cada 6 meses durante 2-3 años. Al final de este periodo de tiempo, se realiza una arteriografía para confirmarlo.

3.6.2.3. Radiocirugía estereotáxica como modalidad de tratamiento principal en las MAV

La radiocirugía estereotáxica tiene un papel fundamental en el tratamiento de las MAV. Existen numerosos estudios en la literatura que demuestran su eficacia con unas tasas de obliteración entre el 54.0-92.0% para diámetros del nido ≤ 2.5 cm, con tasas aceptables en cuanto a los síntomas relacionados con la radiación y los déficits neurológicos (Plasencia y Santillan, 2012).

La radiocirugía estereotáxica puede ser utilizada como tratamiento único y definitivo de las MAV pequeñas con una única sesión, especialmente en aquellas MAV localizadas en las regiones elocuentes o profundas del cerebro. También se utiliza para completar el tratamiento de las MAV pequeñas residuales postquirúrgicas o postembolizadas, y en pacientes que no son buenos candidatos para la cirugía o que se niegan a un tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, se ha constatado que en las tasas de obliteración verdaderas hay una falta de normalización debido al número de tratamientos tan variable, del distinto seguimiento y por las modalidades de neuroimagen utilizadas. Muchos pacientes se niegan a realizarse la arteriografía una vez pasados los 2-3 años, muchos se pierden durante el seguimiento y los médicos se inclinan cada vez más por los hallazgos de RM para continuar con el seguimiento en vez de con la arteriografía.

a) Radiocirugía en MAV pequeñas de localización profunda

Se ha demostrado que la radiocirugía es especialmente útil en aquellos pacientes con MAV localizadas en las regiones profundas cerebrales, con un volumen no mayor del 30.0% y situada a una distancia de protección con respecto a estructuras críticas tales como la corteza sensitivomotora o la corteza visual. También es útil en pacientes con MAV pequeñas, especialmente cuando están situadas en zonas elocuentes del cerebro; las lesiones tratadas con más eficacia mediante radiocirugía tienen volúmenes $< 10 \text{ cm}^3$ o diámetro máximo < 3 cm, ya que responden mejor al poder realizar una radiación más segura.

- *Tronco encéfalo:* Las tasas de obliteración recogidas en la literatura varían desde el 59.0 al 76.0%, con volumen a irradiar entre 1.3 y 1.9 cm^3 y con una dosis de tratamiento de media en torno a 20 Gy. La tasa de sangrado está entre 3.5 y 6.0% con una mortalidad del 1.0 al 3.0%. Las complicaciones permanentes oscilan entre el 6.0 y 10.0%. Muchos autores

hacen hincapié en que un pequeño volumen de nido con una dosis alta se asocia significativamente con un aumento en la tasa de obliteración de la MAV (Massager y cols, 2000; Yen y Steiner, 1992; Kano y cols, 2012).

- *Ganglios basales, cápsula interna, tálamo y cuerpo calloso:* En los trabajos publicados las tasas de obliteración varían entre 43.0 y 85.7% (Crocco, 2002; Pollock y cols, 2004; Andrade-Souza y cols, 2005; Kiran y cols, 2009). Sin embargo, las tasas de obliteración significativamente más bajas (37.0%) se observan en las MAV grandes ($>3 \text{ cm}^3$). La tasa de hemorragia durante los períodos de seguimiento de 1 a 4 años oscila entre 8.0 y 14.2% con un 9.0% de mortalidad relacionada con el sangrado. En general, se evidencia que la tasa de complicaciones del 4.0 al 19.0% se correlaciona con volúmenes más grandes de MAV y disparos de dosis de radiación más altos. Los déficits neurológicos permanentes relacionados con la radiación se observan en el 12.0% de los casos.

Las tasas de obliteración más bajas obtenidas ponen de manifiesto la dificultad en el tratamiento de pacientes con MAV en localizaciones profundas. Estos resultados muestran que aunque las tasas de obliteración son más bajas y las tasas de complicación son elevadas en estas localizaciones, comparándolo con otras MAV de distinta localización, la radiocirugía para las MAV profundas presenta unas tasas de obliteración muy significativas con una morbilidad aceptable teniendo en cuenta el riesgo de morbilidad que se asocia a otros tratamientos en estas localizaciones, lo que sugiere que la radiocirugía puede ser la primera opción de tratamiento para este tipo de MAV. Maruyama y colaboradores (2005) informaron de 32 pacientes con MAV pequeñas en el cuerpo calloso tratadas con Gamma Knife. La tasa de obliteración fue del 64.0% y del 74.0% a los 4 y 6 años respectivamente.

- *Corteza rolándica y vías ópticas postgeniculadas:* Hadjipanayis y colaboradores (2001) y Andrade-Souza y colaboradores (2005) informaron sobre MAV de la corteza motora tratadas con Gamma Knife y LINAC. El volumen medio a irradiar estaba entre los 4.3 y 8.1 cm^3 . Las dosis promedio eran de 15 y 20 Gy. Las tasas de obliteración con Gamma Knife para MAV $< 3 \text{ cm}^3$ fue del 83.0% y para MAV $\geq 3 \text{ cm}^3$ del 50.0%; la tasa de obliteración con LINAC para MAV $< 3 \text{ cm}^3$ fue del 87.0% y para las MAV $\geq 3 \text{ cm}^3$ fue del 56.0%. En cuanto a los efectos adversos relacionados con la radiación fueron del 5.3% y del 18.4% respectivamente.

Pollock y colaboradores (1996b) trataron a 34 pacientes con Gamma Knife en MAV localizadas en el interior de las radiaciones ópticas postgeniculadas y en la corteza estriada. El volumen alcanzado fue del 4.7 cm^3 con una dosis

media de 21 Gy. Dos pacientes (6.0%) desarrollaron nuevos defectos parciales del campo visual, pero ningún paciente desarrolló una nueva hemianopsia homónima permanente. La tasa de obliteración fue del 65.0%. El 81.0% de las MAV con tamaño $\leq 4 \text{ cm}^3$ fueron obliteradas. Después de la segunda sesión de radiocirugía la tasa de obliteración se incrementó al 71.0%. La tasa de sangrado anual fue de 2.4%. Ninguna de las MAV sangró después de realizarse el control, arteriográfico que mostraba una obliteración completa.

b) Estrategias para radiar MAV grandes

La ineficacia de la radiocirugía para el tratamiento de MAV grandes con una dosis única condujo al desarrollo de dos opciones: cubrir todo el volumen del nido en varias sesiones (fraccionamiento de la dosis) o dividir el gran volumen de la MAV en dos o más subvolúmenes y tratar a cada uno con dosis radioquirúrgicas estándar en sesiones separadas en el tiempo (fraccionamiento del volumen).

- *Fraccionamiento de la dosis:* Veznedaroglu y colaboradores (2008) trataron 30 MAV con tamaño $\geq 14 \text{ cm}^3$ mediante fraccionamiento de dosis usando LINAC. En la primera fase de su estudio, la dosis total fue de 42 Gy dividida en 6-7 fracciones. Tras la aparición de complicaciones tardías, la dosis se redujo a 5 Gy fracciones dividida en seis fracciones. El grupo de pacientes en la dosis acumulativa de 42 Gy demostró, tras 5 años de seguimiento, una tasa de obliteración del 83.0%, mientras que en el grupo con una dosis total de 30 Gy la tasa de obliteración disminuyó al 22.0%. Los autores llegaron a la conclusión de que la radiación estereotáxica fraccionada lograba una mayor tasa de obliteración de las MAV.
- *Fraccionamiento del volumen:* Pollock y colaboradores (2000) trataron diez MAV grandes (volumen medio del nido de 17.4 cm^3) mediante radiocirugía en etapas mediante el fraccionamiento del volumen en intervalos de 6 meses. Se utilizaron puntos de referencia intracraneales para minimizar la superposición de la radiación y se continuaba hasta que se irradiaba toda la lesión. La dosimetría de la radiación se comparó de forma hipotética con los procedimientos de una sola sesión para los 10 pacientes. Los autores encontraron que esta estrategia se traducía en una menor exposición de radiación al cerebro adyacente.

Sirin y colaboradores (2008) informaron acerca de 37 pacientes con MAV con un volumen promedio de 24.9 cm^3 . El tratamiento se dividió en dos etapas con un dosis media de 16 Gy en cada una de ellas, y con un período de seguimiento de más de 36 meses, se consiguió una obliteración total o casi total en el 50.0% y en el 29.0% de los pacientes respectivamente. La

morbilidad permanente relacionada con la radiación fue del 4.0% y en 4 de 28 pacientes se observó sangrado.

Kano y colaboradores (2012) trataron 47 pacientes con MAV mediante el fraccionamiento del volumen. El volumen medio fijado fue de 11.5 cm³ en la primera etapa y de 9.5 cm³ en la segunda etapa. Con una dosis media de 16 Gy para cada etapa y después de una media de seguimiento de 87 meses y de dos a cuatro intervenciones de radiocirugía, se alcanzó una tasa de curación del 36.0%. Los tipos actuariales de la obliteración total después de las dos etapas de radiocirugía fueron del 7.0%, 20.0%, 28.0% y 36.0% a los 3, 4, 5 y 10 años respectivamente. La tasa de obliteración total a los 5 años después de la primera puesta en escena volumétrica con una dosis media de 17 Gy o más fue del 62.0% (p = 0.001). Dieciséis pacientes fueron sometidos a radiocirugía adicional en un intervalo medio de 61 meses después de la radiocirugía inicial de dos etapas. Las tasas generales de obliteración total después de haber realizado y repetido la radiocirugía fueron del 18.0%, 45.0% y 56.0% a los 5, 7 y 10 años respectivamente. Diez pacientes sufrieron hemorragia después, con el fallecimiento de cinco de ellos. Tres de los 16 pacientes que se sometieron a la repetición de la radiocirugía tuvieron hemorragia y fallecieron. Las tasas acumulativas de hemorragia después de la radiocirugía fueron 4.3%, 8.6%, 13.5% y 36.0% a 1, 2, 5, y 10 años respectivamente.

En general, el volumen por etapas para las MAV grandes tiene beneficios potenciales, pero a menudo requiere más de dos sesiones para lograr la obliteración del nido. Para tener una posibilidad razonable de beneficio, la dosis mínima debe ser de 17 Gy o más, dependiendo de la ubicación de la MAV. Las diferencias entre los sistemas de coordenadas de sucesivas colocaciones en el marco estereotáxico pueden producir posibles solapamientos entre los volúmenes de isodosis que pueden explicar el aumento de las tasas de radiotoxicidad. Además los múltiples períodos de latencia implican tasas de hemorragia mayores. Se necesitan más estudios acerca de la combinación del volumen fraccionado en etapas para evaluar su impacto en la tasa de curación y en el riesgo de hemorragia después de la radiocirugía.

Si el nido de la MAV es compacto, realizar dos sesiones de dosis de dos volúmenes separados en el tiempo, son relativamente seguros. Si el nido es menos compacto, se recomienda una dosis que cubra la totalidad del nido y luego dividirlo en dos etapas para el tratamiento (Chung y cols, 2008). Según Sirin y colaboradores (2008), es mejor tratar el nido siguiendo el mismo principio que cuando se realiza la microcirugía: empezar por la región más profunda hasta la más superficial y desde la región medial a la lateral.

c) Factores que influyen en la tasa de éxito de la Radiocirugía estereotáxica

El factor más importante para la obliteración de una MAV con radiocirugía es la dosis de tratamiento. La dosis se correlaciona inversamente con el volumen, es decir, cuanto mayor sea la lesión, más pequeña será la dosis y viceversa. Otros factores que influyen en la selección de dosis son: la localización del nido, la angioarquitectura de la MAV (nido difuso vs compacto, presencia de aneurismas intranidales, fístulas de flujo alto y estenosis venosas). Cada ubicación neurológica tiene su propio umbral de tolerancia de dosis de radiación por lo que tiene que ser tenido en cuenta para la selección de la dosis; localizaciones no elocuentes pueden permitir dosis más altas. Un nido compacto de la MAV es mejor objetivo que un nido difuso o plexiforme, ya que el nido compacto no tiene tejido neural dentro del nido (Chang y cols, 2000; Flickinger y cols, 2002; Shin y cols, 2004; Liscák y cols, 2007).

Otros factores que influyen en el éxito son una graduación baja de la MAV en la escala de Spetzler y Martin, una única vena de drenaje, el sexo masculino, ausencia de tratamientos previos y la presentación no hemorrágica (Plasencia y Santillan, 2012).

d) Factores que influyen en el fracaso de la obliteración

Uno de los factores más importantes es la escasa definición arteriográfica del nido, ya sea por la recanalización tras la embolización, o que una parte del nido quede oculta por un hematoma reciente o por "resistencia radiobiológica". La "resistencia radiobiológica" se correlaciona principalmente con las fístulas arteriovenosas de la MAV. Otros factores que influyen en el fracaso es que el nido quede fuera de la línea de la isodosis así como MAV grandes, MAV de grado alto y un nido difuso (Pollock y cols, 1998; Kwon y cols, 2000; Zipfel y cols, 2004; Buis y cols, 2005; Andrade-Souza y cols, 2005; Kiran y cols, 2009). Bing y colaboradores (2012) evaluaron el impacto potencial que tenía el material de embolización sobre las distribuciones de dosis de radiación en un modelo *in vitro*. Los autores concluyeron que la dosis no se redujo significativamente.

La radiocirugía puede eliminar el riesgo de hemorragia, cuando produce la obliteración completa, entre un 54.0 y 92.0% de los casos (media del 80.0%). El inconveniente es que hay que esperar un tiempo entre 2 y 3 años (Pollock y cols, 1994).

Entre 12 y 24 meses después de la radiocirugía se produce una oclusión parcial de la luz vascular, originada por la coagulación de fragmentos del citoplasma y material proteínico liberados por el endotelio de los vasos de la MAV. A los 24-48 meses se observa la formación de trombos con material fibrinoide y proteico.

A los 48-64 meses es evidente la obliteración completa de la luz vascular con trombos de fibrina en vasos arteriales y venosos de hasta 5.5 mm de diámetro. En los vasos ocluidos se observan importantes cambios degenerativos en las células endoteliales, así como en los fibroblastos del subendotelio y en los miofibroblastos.

Estos hallazgos sugieren que la radiación no sólo altera las células de la pared vascular hasta su completa degeneración sino que además inhibe los mecanismos que permiten la secreción de factores de crecimiento vascular en los vasos de la MAV y en las zonas de angiogénesis periférica.

Por tanto, el principal inconveniente de la radiocirugía es el riesgo de sangrado durante el periodo de latencia que hay que esperar hasta que se oblitere la MAV. Según los trabajos de Friedman y colaboradores (1996) y Pollock y colaboradores (1996b), el riesgo anual de sangrado en el periodo de latencia radioquirúrgico es similar al riesgo de sangrado en la evolución natural de una MAV. Karlsson y colaboradores (1996) observaron que pacientes con MAV tenían una protección parcial para el sangrado tras la radiocirugía. Estos tres estudios (Friedman y cols, 1996; Pollock y cols, 1996b y Karlsson y cols, 1996) suman una muestra de más de 2 000 pacientes y más de 3 000 pacientes/año con riesgo de sangrado, con una buena evidencia de que la radiocirugía no incrementa el riesgo anual de sangrado en pacientes con MAV. Sin embargo, hay algunos informes que muestran sangrado de la MAV tras el periodo de latencia de los 3 años (Lindquist y cols, 2000; Shin y cols, 2002).

e) Repetición de la radiocirugía

El volver a realizar la sesión de radiocirugía en aquellas MAV que no se han obliterado del todo ha sido estudiado por algunos investigadores, con unas tasas de obliteración entre 56.0% y 71.0%, con unas complicaciones neurológicas del 5.0 al 18.0% (ligeramente más elevado que el promedio de una única sesión de radiocirugía). Las tasas de hemorragia que se han encontrado han sido significativamente más altas de las que corresponden al periodo de latencia (Maesawa y cols, 2000; Foote y cols, 2003; Karlsson y cols, 2007; Hauswald y cols, 2011).

f) Comparación con otras modalidades terapéuticas (microcirugía)

La comparación directa de estudios de microcirugía y radiocirugía en MAV de pequeño y mediano tamaño es controvertida. El grupo de estudio de malformaciones vasculares de la Universidad de Toronto construyó un modelo de análisis basado en la estimación del resultado y de las complicaciones de cada tratamiento (Pollock y cols, 2000). Este estudio concluyó que la resección quirúrgica producía un mayor beneficio clínico en MAV pequeñas de grado I y II, debido a la

temprana protección sobre el riesgo de sangrado y por una mayor tasa de curación, a pesar de los buenos resultados de la radiocirugía en MAV pequeñas < 3 cm.

Pikus y colaboradores (1998) estudiaron a 72 pacientes con MAV a los que se les practicó la resección quirúrgica en un periodo de seguimiento de 10 años, concluyendo que la resección de una MAV < 3 cm era mejor que la radiocirugía estereotáxica.

De todos modos, todos estos estudios no consideraron una importante cuestión a tener en cuenta en el debate creado para el apropiado tratamiento de una MAV pequeña: la capacidad que tienen los neurocirujanos de seleccionar preoperatoriamente a aquellos pacientes con un perfil óptimo. Es importante examinar las características de cada paciente con MAV a la hora de comparar la microcirugía con la radiocirugía. La mayoría de trabajos acerca de cirugía (Hamilton y cols, 1994; Picus y cols, 1998) y de radiocirugía de las MAV (Pollock y cols, 1998; 2003), presentan escasos pacientes con MAV de localización profunda (5.0% en el caso de cirugía y entre el 25.0 y 30.0% en radiocirugía). Se puede afirmar que en una MAV pequeña y accesible de grado I o II, la cirugía tiene menor riesgo que la radiocirugía, mientras que la radiocirugía se puede utilizar en MAV pequeñas pero de localización inaccesible para la cirugía (de localización en áreas profundas).

3.6.3. Tratamiento endovascular de las MAV

El tratamiento endovascular comienza a principios de la década de los 60. Luessenhop y Spence (1960) fueron los primeros en realizar la embolización directa de arterias nutricias anormalmente dilatadas. Este método fue descrito inicialmente como "embolización artificial" y estos autores trazaron el plan de introducir material embólico en el nido de la MAV con la oclusión proximal de los vasos nutricios. Luessenhop y Velasquez (1964) intentaron introducir un balón de silicona mediante la cateterización de la ACI para tratar un aneurisma. Aunque fueron Fogarty y colaboradores (1963) los primeros en introducir catéteres balón para la trombectomía, no fue hasta 1974 cuando Serbinenko introdujo catéteres balón para la oclusión de aneurismas cerebrales. Esta técnica dependía del flujo para la navegación del balón y estaba limitada por el tamaño de estos balones, que eran demasiado grandes para poder alcanzar el nido de la MAV. Kerber (1976) describió otro tipo de catéter de control de flujo, con un balón en su extremo distal. Este tipo de catéter permitió el control del paso del contraste y del material embólico a través del sistema por una única luz, pero el inflar demasiado el balón producía un alto porcentaje de perforación. Posteriormente se inició el desarrollo de microcatéteres con sistemas de cámaras de propulsión. Como alternativa a los catéteres balón, surgió el sistema de Tracker en 1986 compuesto por catéteres y guías, iniciándose una nueva etapa en el ámbito del tratamiento endovascular.

Desde esa primera embolización de MAV (Luessenhop y Spence, 1960), se ha producido un progreso significativo en el campo de la neurorradiología intervencionista con la introducción de la técnica de sustracción digital en la arteriografía cerebral, la aplicación íntegra de la RM estructural, funcional y vascular, el desarrollo de nuevos y más refinados catéteres, la introducción de los equipos neuroangiográficos biplanos y el uso de materiales embólicos líquidos, que han servido para dar una mayor estabilidad a la obliteración de las MAV (Valavanis, 1996; Valavanis y Yasargil, 1998).

Paralelamente a este progreso tecnológico, también se empezó a caracterizar con profundidad la angioarquitectura, el alto flujo y la historia natural de las MAV, todavía algo enigmáticas, aplicando sólidos conceptos acerca de la eficiencia del tratamiento endovascular de las MAV. En este sentido, la embolización ha pasado de ser una simple técnica endovascular concebida para bloquear arterias nutricias de las MAV, a convertirse en uno de los tratamientos más sofisticados para seleccionar cuidadosamente las arterias nutricias para poder alcanzar el nido. Debido a este progreso, la embolización juega un papel fundamental en el manejo global de pacientes con MAV.

3.6.3.1. Mecanismos de acción de la embolización

La embolización consiste en el depósito intranidal de un material embólico. Se realizan múltiples microcateterizaciones no traumáticas superselectivas del nido con obliteración del cortocircuito arteriovenoso y de los canales anormales intranidales, preservando la vascularización de los vasos nutricios, así como la irrigación normal del parénquima cerebral adyacente y remoto.

Por lo tanto, la forma de acción de la embolización se basa en disminuir el tamaño y el flujo sanguíneo del nido facilitando la posterior extirpación quirúrgica o como tratamiento adyuvante a la cirugía o radiocirugía con una reducción de la morbilidad y la mortalidad (Spetzler y cols, 1987; Jafar y cols, 1993; DeMeritt y cols, 1995; Martin y cols, 2000; Ogilvy y cols, 2001; Yashar y cols, 2011).

Los síntomas relacionados con el fenómeno de robo vascular, hipertensión venosa y las convulsiones también pueden obtener algún beneficio con la embolización endovascular (Kusske y Kelly, 1974; Luessenhop y Mujica, 1981; Fox y cols, 1985; Ogilvy y cols, 2001). En ocasiones la embolización parcial puede ser un tratamiento en la reversión de estos signos y síntomas; sin embargo, es generalmente temporal, porque los vasos colaterales pueden desarrollarse rápidamente, reduciendo su eficacia. Se ha demostrado que existe una mayor expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en MAV parcialmente embolizadas causado por la hipoxia regional transitoria en el nido (Sure y cols, 2001), por lo tanto, para evitar la neovascularización se recomienda una embolización total. Si la embolización fuera proximal, favorecería la apertura de circulación colateral y de la angiogénesis (Debrun y cols, 1997).

Las microcateterizaciones simultáneas superselectivas de varias arterias nutricias de la MAV a través de una cateterización transfemoral con la liberación de material embólico, representa una innovación técnica y conceptual que ayuda a elucidar la compleja angioarquitectura de la MAV; así mismo proporcionan una información esencial acerca de los tipos de cortocircuitos arteriovenosos (plexiformes, fistulosos o mixtos); de la forma y el tamaño de los canales vasculares que constituyen los compartimentos de la MAV (canal tubular, canal plexiforme), de los aneurismas intranidales, pseudoaneurismas o varices venosas; del tipo de vena de drenaje (vena única o múltiples) y de la presencia o no de comunicaciones intercompartimentales.

En el 20.0-25.0% de las MAV se puede apreciar lo que se denomina “angiogénesis perinidal”, que se define como una red vascular inducida angiogénicamente en el parénquima cerebral perinidal, interpuesto entre los segmentos terminales de las arterias nutricias y el nido. La angiogénesis perinidal es una respuesta del cerebro a la MAV y no debe ser malinterpretada como perteneciente al nido; por ello, en caso de ser incluida dentro del tratamiento endovascular, es causa de morbilidad. Si se excluye del nido a la hora de la embolización, tiende a desaparecer.

3.6.3.2. Microcatéteres y microguías

Para poder acceder a las arterias nutricias y a la porción del nido, se crearon microcatéteres que para funcionar requieren microguías (*over-the-wire*). Característicamente son mallados e hidrofílicos, de diferente rigidez en sus porciones proximal, media y distal, de diferente longitud y calibre interno (0.010”, 0.014” y 0.018”). En general presentan una gran resistencia a la deformidad de la luz interna y por tanto menos probabilidad de atasco durante la embolización con partículas o *coils*.

Posteriormente aparecieron los microcatéteres flujodependientes que eran más flexibles y pequeños, diseñados para ser llevados distalmente a través del flujo sanguíneo especialmente en patología de alto flujo como las fístulas arteriovenosas o las MAV. Estos microcatéteres son capaces de desplazarse más distalmente que los microcatéteres que requieren una microguía, en especial en vasos tortuosos. Su diámetro va disminuyendo progresivamente desde su parte proximal a la parte distal. La parte proximal (rígida) está compuesta de un polímero que le da transparencia permitiendo una perfecta visualización del reflujo sanguíneo y de posibles burbujas de aire. Su extremo distal (más estrecho) presenta un aro de platino, lo que permite visualizarlo (radioopacidad). Presentan una longitud de aproximadamente 170 cm y un diámetro interno entre 0.10” y 0.13”.

3.6.3.3. Agentes empleados en la embolización

Existen distintos tipos de agentes que se pueden utilizar durante la embolización. En general se utilizan distintos productos líquidos y sólidos que se pueden utilizar de forma individual o combinada.

a) Agentes líquidos

Normalmente se suelen utilizar polímeros líquidos, aunque también se ha utilizado etanol absoluto.

- *Cianoacrilatos*: Son los materiales embólicos líquidos más usados ya que logran una obliteración permanente de los cortocircuitos arteriovenosos intranidales y de los canales vasculares anormales (Debrun y cols, 1997). El principal de todos ellos es el n-butil-2-cianoacrilato (nBCA) (Histoacryl®). Este tipo de material polimeriza al ser expuesto a soluciones iónicas. La tasa de polimerización puede ser desacelerada con el iofendilato (Pantopaque®), ácido glacial acético (Spiegel y cols, 1986) o lo que es más frecuente con ésteres etílicos de los ácidos grasos yodados del aceite de la adormidera (Lipiodol®), que además de retardar la polimerización, permiten visualizar la mezcla del material para poder controlar la embolización. En caso de necesitar aumentar la opacificación, se añaden polvos de tantalio o tungsteno.

Los cianoacrilatos son capaces de alcanzar pequeños vasos distales por lo que requieren un manejo hábil y cuidadoso logrado con un largo entrenamiento. Se deben considerar varios factores para ajustar el tiempo de polimerización como son el tiempo en el que se visualiza la primera vena, la anatomía de la lesión y el flujo de la lesión. Los riesgos asociados al uso de este material incluyen el ictus o lesión de los pares craneales debido a la oclusión de ramas no deseadas y obstrucción del drenaje venoso, lo que conlleva al sangrado de la MAV. Otro problema que puede presentarse es si refluye alrededor del extremo del microcatéter, ya que puede provocar que el microcatéter se adhiera a la pared del vaso.

Otro material empleado de la familia de los cianoacrilatos es 2-hexil-cianoacrilato (Neuracryl®), que se presenta en dos viales: en uno se incluye el monómero purificado de 2-hexil-cianoacrilato y en el otro una mezcla viscosa amarillenta de polímero de 2-hexil-cianoacrilato, polvos de oro y ácidos grasos esterificados biológicamente metabolizables. El monómero se inyecta en un frasco que contiene la mezcla y se agita durante un minuto, se carga en la jeringa y se introduce a través del microcatéter. Es menos adhesivo pero más viscoso que el nBCA y fragua de forma más predecible en los vasos arteriales antes de introducirse en la vena.

Y finalmente, otro cianoacrilato usado es el n-butil-2-cianoacrilato + metacrilosisolfolano (nBCA+MS) (Glubran 2®), que presenta un tiempo de polimerización mayor que el nBCA y una menor adherencia al catéter, lo que permite unas inyecciones más prolongadas con mejor penetración en el lecho de la MAV. Al igual que el nBCA, su tiempo de polimerización se puede alargar con la mezcla de Lipiodol®.

- *Etanol absoluto*: Este material es muy peligroso y debe utilizarse con precaución. Produce una reacción citotóxica en el órgano así como una esclerosis en el vaso inyectado, causando una denudación intimal y desnaturalización de la pared del vaso que resulta en una trombosis. Se puede inyectar por vía intraarterial o por punción directa y para su visualización se puede diluir con contraste o con Lipiodol®. Se ha empleado con buenos resultados en las malformaciones vasculares periféricas (Barrows y Mason, 2004), sin embargo es poco frecuente su uso en las MAV debido a su difícil control, toxicidad y alta frecuencia de complicaciones.
- *Material líquido no adhesivo*: Recientemente se está utilizando un material embólico líquido no adhesivo, el EVOH, que es un copolímero de alcohol de vinil etileno disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) (Onyx®) (Jahan y cols, 2001). Al evaporarse el DMSO, el Onyx® se solidifica formando una esponja que actúa como una masa ejerciendo una obstrucción mecánica sin producir una reacción inflamatoria. Presenta una baja viscosidad y al no ser adhesivo, no hay riesgo de pegar el microcatéter aunque éste podría quedar atrapado por un efecto mecánico durante la inyección, por lo que hoy en día se está inyectando el Onyx® con microcatéteres que poseen fragmentos desprendibles. Además, al ser el DMSO muy tóxico, estos microcatéteres deben ser resistentes al DMSO.

Los polímeros líquidos (cianoacrilatos y Onyx®) presentan diversas ventajas e inconvenientes. En primer lugar tienen la ventaja de poder inyectarse a través de pequeños microcatéteres relacionados con el flujo, los cuales pueden colocarse directamente en el interior de la MAV. Entran rápidamente y permiten obliterar la parte del nido que entra en contacto con el polímero. Una de sus limitaciones aparece cuando nos encontramos con “arterias en pasaje”, ya que desde una arteria cortical normal no se puede acceder de forma efectiva al nido para embolizar sin ocluir esa arteria normal. Además, si el cianoacrilato o el Onyx® no polimerizan en el tiempo esperado se puede llegar a ocluir un pedículo demasiado proximal, por lo que resulta un nido no embolizado o demasiado distal obteniendo una fase venosa de polimerización comprometiendo al sistema venoso de drenaje de la MAV, llegando a producirse un embolismo pulmonar.

Además el Onyx® permite unas inyecciones más prolongadas por lo que hay mayor penetración del material en el nido, pero se necesitan unos microcatéteres especiales para este líquido (con fragmentos desprendibles y resistentes al DMSO), que son más rígidos y menos moldeables.

b) Partículas

También se pueden utilizar distintas partículas sólidas para embolizar.

- *Partículas de polivinil alcohol (PVA)*: Se emplearon mucho antes que los agentes líquidos en el tratamiento de las MAV. Están disponibles en diferentes tamaños, desde 45 μm hasta los 1 180 μm de diámetro. Inicialmente producen una reacción inflamatoria seguida de una reacción a cuerpo extraño (Quisling y cols, 1984). Aunque se consideran de oclusión permanente, puede ocurrir una recanalización.

Presentan desventajas frente a los agentes líquidos, ya que son radiotransparentes y por tanto es difícil precisar dónde se depositan. Además tienden a ocluir los microcatéteres de pequeño diámetro y atraviesan fácilmente las conexiones arteriovenosas siendo poco efectivas o incluso contraproducentes si se ocluye o dificulta el drenaje venoso. Debido al escaso porcentaje de exclusión de este tipo de material y por la escasa permanencia de éste, suelen quedar restringidas a embolizaciones prequirúrgicas, a embolizaciones a través de redes leptomeníngicas interterritoriales que impiden el paso del microcatéter y a embolizaciones desde arterias perforantes lenticuloestriadas.

Entre sus ventajas destacan la facilidad en su manejo, el control en la embolización del pedículo y una gran variedad de tamaños. Pero, tras un periodo de seguimiento de dicho material, se cuestiona su durabilidad en la embolización ya que a lo largo del tiempo se producen recanalizaciones del nido (Standard y cols, 1995), por lo que las PVA sólo se utilizan como embolización prequirúrgica.

- *Microesferas*: Poseen los mismos principios que las PVA, siendo el cierre mayor.
- *Gelfoam®*: Se trata de una esponja de gelatina que produce una oclusión transitoria con una recanalización entre los 7 y 30 días. Hoy en día no es muy utilizada, aunque puede usarse en la oclusión proximal de territorios vasculares normales para protegerlos cuando se realiza una embolización con cianoacrilatos. Puede ser utilizado para embolizar vasos pequeños, ya que tiene diámetros entre 40 y 60 μm . Aunque es un material de embolización temporal, puede causar una isquemia grave o necrosis ya que puede introducirse en los capilares.
- *Avitene®*: Es otro material utilizado para lograr una embolización temporal, que está compuesto por colágeno microfibrilar de origen bovino, con diámetros entre 75 y 150 μm . Puede ocasionar isquemia como resultado de una penetración distal y puede promover la aglutinación plaquetaria y arteritis granulomatosa. Para conseguir una oclusión permanente se puede mezclar con PVA o con alcohol.

- *Celulosa*: Se presenta en partículas esféricas porosas que se puede introducir fácilmente a través del microcatéter sin atascarlo. Es capaz de penetrar lejos en el árbol vascular, con una distribución homogénea y fuertemente empaquetada. Este material induce la formación de trombos. El fuerte empaquetamiento y la formación del trombo llenan el vaso reduciendo la probabilidad de recanalización.

c) Agentes mecánicos

En MAV con significativo componente fistuloso se pueden utilizar microcoils de liberación electrolítica, como los microcoils desprendibles de Guglielmi (CDG) para grandes fístulas y los *coils* líquidos de Berenstein (CLB) para fístulas pequeñas, los cuales, disminuyen el flujo a través de la fístula, mejorando la deposición precisa de cianoacrilatos en la misma fístula evitando una migración distal (Alkadhi y cols, 2000).

d) Suturas quirúrgicas de seda o de polipropileno

Se pueden utilizar para embolizar pequeñas fístulas o junto con otros agentes pero no se suelen emplear en la embolización de MAV ya que producen una intensa reacción inflamatoria y además no son visibles. Se usan para embolizar grandes arterias nutricias (Song y cols, 2000).

Tienen un gran componente trombótico y pueden producir una respuesta inflamatoria. Su capacidad para penetrar en los pequeños vasos profundos es muy limitada y apenas se visualizan (no son radioopacos), pero poseen gran bioactividad.

En la Tabla 24 se muestran las propiedades de los principales materiales de embolización empleados.

Tabla 24. Principales materiales de embolización

Agente embolizante	Capacidad de penetración en el nido	Resistencia a recanalización	Bio-actividad	Referencia
nBCA	++	+++	+	nBCA trial investigators, 2002
EVOH (Onyx®)	+++	+++	+	Jahan y cols, 2001
Partículas PVA	+++	+	+	Standard y cols, 1995
Microesferas	+++	+	+	Lee y Reece, 2005
Sutura de seda	+	++	+++	Song y cols, 2000

3.6.3.4. Consideraciones anestésicas y perioperatorias

A la hora de manejar a un paciente con MAV existen dos vertientes: la anatómica y la fisiológica.

La vertiente anatómica está basada en el conocimiento de la neuroanatomía y arquitectura vascular. Los fundamentos para este tipo de abordaje incluyen la visualización mejorada de las estructuras con la ausencia de movimientos del paciente, necesitando anestesia general.

La otra vertiente es la fisiológica que está determinada por el movimiento potencial del paciente (Lazar y cols, 1997). Este abordaje fisiológico necesita la sedación intravenosa profunda para tener al paciente cómodo durante la colocación del catéter, pero a la vez, mantener al paciente apropiadamente reactivo para la realización de pruebas neurológicas selectivas.

Además la monitorización directa de la presión arterial está indicada cuando se manipula la presión sistémica con agentes vasoactivos. En ocasiones puede ser necesario programar una hipotensión sistémica profunda que es inducida mientras se prepara el material embólico para la inyección. La hipotensión enlentece el flujo permitiendo un depósito más controlado del material embólico cuando hay fistulas o aneurismas bien en el nido o en la arteria aferente.

3.6.3.5. Número de pedículos a embolizar por sesión e intervalo entre sesiones

En cuanto al número de pedículos que se deben tratar en cada sesión de embolización no está consensuado, pero lo más frecuente es realizar varias sesiones embolizando una pequeña parte del nido en cada sesión, permitiendo así la adaptación de la MAV a las nuevas condiciones hemodinámicas.

Por otra parte, el intervalo entre las diferentes sesiones de embolización varía entre 1 y 10 semanas (Connors y Wojak, 1999), e incluso hasta varios meses si se espera que la evolución natural de la MAV sea la oclusión.

3.6.3.6. Consideraciones y tipos de tratamiento mediante embolización

La clasificación de Spetzler y Martin, muy utilizada por los neurocirujanos para predecir el riesgo quirúrgico de una MAV, tiene una utilidad limitada para decidir el tratamiento endovascular de una MAV. En primer lugar, esta clasificación no puede predecir la historia natural de una MAV en un determinado paciente; en segundo lugar, no prevé el riesgo del tratamiento de las MAV mediante técnicas endovasculares; y finalmente, no mejora la comprensión de estas lesiones.

Antes de elegir cualquier tratamiento de embolización de una MAV, se debe examinar la arteriografía cerebral centrándose en una serie de características para

poder cuantificar el riesgo específico de la MAV. Estos factores son la naturaleza y el número de las arterias nutricias, la presencia o ausencia de aneurismas relacionados con el flujo, el número de compartimentos separados de la malformación, cualquier ectasia arterial o venosa cerca o en el interior de la MAV y la naturaleza del drenaje venoso.

El tratamiento con embolización suele ser más complicado en MAV con múltiples arterias nutricias ligeramente ectásicas que en MAV con una única arteria nutricia ectásica (Willinsky y cols, 1992). Los tipos básicos de arterias que alimentan a la MAV son las arterias que finalizan directamente en la MAV, las arterias nutricias indirectas que nutren a la MAV a través de la corteza normal y las "arterias en pasaje" que nutren la MAV a través de los pequeños vasos que surgen de la arteria normal. Mientras que las arterias nutricias directas son objetivos seguros para la embolización, las "arterias en pasaje" conllevan el riesgo de la migración del material embolizante hacia los vasos sanos distales.

En el lado venoso de la MAV, debemos saber el número de venas de drenaje que hay por compartimento, si el drenaje venoso es profundo (mayor riesgo de hemorragia y tratamiento quirúrgico más difícil) e identificar si hay estenosis venosa, ya que restringe el flujo venoso.

El material empleado como primera opción en la embolización de MAV suelen ser los agentes líquidos. Además dependiendo del tipo de agente empleado y el tipo de nido (fistuloso vs nidal), las técnicas de inyección pueden variar. Para evitar la migración venosa se puede realizar la disminución temporal de la presión sanguínea o la compresión de las venas yugulares (Krings y cols, 2010). Actualmente existe controversia en cuanto a qué tipo de agente embólico líquido se debe utilizar. La experiencia personal de la mayoría de los autores así como los datos publicados demuestra una mayor tasa de obliteración completa con el uso del Onyx[®] (40.0-60.0% de obliteración), pero produce un aumento significativo del riesgo de mortalidad y morbilidad permanente (8.0-12.0%) (Taylor y cols, 2004; Katsaridis y cols, 2008). Hoy en día se recomienda la utilización tanto de Onyx[®] como de los cianoacrilatos, en dependencia de la angioarquitectura de la MAV y en muchas ocasiones mezclando ambos tipos de materiales.

Otro factor a tener en cuenta es que los agentes líquidos pueden causar reflujo al final de la inyección. Dependiendo del tipo de material, del microcatéter, de la técnica de inyección y las habilidades del radiólogo intervencionista, este reflujo puede llegar hasta 1 cm desde la punta del microcatéter. Una deposición segura del material embólico líquido sólo es posible si la punta del microcatéter está lo suficientemente distal con respecto a cualquier arteria que irrigue al tejido cerebral normal.

Además de estas consideraciones generales, hay otras consideraciones específicas del objetivo perseguido por la embolización:

a) Embolización como tratamiento curativo

La obliteración completa de una MAV pial por medio de la embolización es posible entre el 20.0 y 30.0% independientemente de su angioarquitectura (Valavanis y Yasargil 1998; Richling y Killer, 2000; Yu y cols, 2004; Angulo y cols, 2006). Las MAV que son favorables a una embolización curativa completa suelen ser las MAV pequeñas o medianas superficiales, localizadas en el lóbulo frontal o temporal, en el hemisferio no dominante, con una única arteria nutricia y un único compartimento. La tasa de curación varía entre el 9.0% al 84.6%, especialmente en las MAV de menos de 1 cm de diámetro (Fournier y cols, 1991; Gobin y cols, 1996; Viñuela y cols, 1997; Weber y cols, 2007; Andreou y cols, 2008).

b) Embolización parcial

El principio básico del concepto de la embolización parcial se basa en la hipótesis de que existen características angioarquitecturales en una MAV consideradas como "puntos débiles" que pueden predisponer al paciente a una hemorragia, como son los aneurismas intranidales, las ectasias y estenosis venosas (Hademenos y Massoud, 1996; Mansmann y cols, 2000; Meisel y cols, 2000; Alexander y Tolbert, 2006). Aunque no se ha demostrado por estudios aleatorios prospectivos, la eliminación de estos factores de riesgo ha sido expuesta por numerosos autores desde hace más de 20 años, siendo capaces de demostrar un mejor resultado en el seguimiento con la embolización parcial, en comparación con la historia natural de la propia MAV (Meisel y cols, 2002).

- *Embolización parcial pre-quirúrgica:* Este tipo de tratamiento se ha instaurado como parte de tratamiento de muchas MAV, especialmente las de grado II y III (Cromwell y Harry, 1983; Spetzler y cols, 1987). Las ventajas incluyen disminución de las pérdidas sanguíneas durante la cirugía y tiempos quirúrgicos más cortos, la capacidad de ocluir vasos sanguíneos difíciles de controlar por el neurocirujano, convertir MAV de alto grado en MAV de bajo grado y la ventaja teórica de la reducción del flujo sanguíneo al realizarse la embolización por etapas (Spetzler y cols, 1987; Jaffar y cols, 1993; DeMeritt y cols, 1995). La embolización por etapas es particularmente beneficiosa para las MAV grandes, embolizando menos del 40.0% del volumen del nido en cada sesión.

El objetivo de la embolización parcial pre-quirúrgica es reducir el tamaño del nido y ocluir los aportes arteriales inaccesibles o profundos, tales como las

arterias perforantes de circulación anterior y posterior, las arterias coroideas o las arterias cerebrales posteriores para facilitar su posterior extirpación quirúrgica. Otro de los objetivos es la oclusión de aneurismas intranidales y fístulas de alto flujo para promover progresivamente la trombosis del nido. La embolización debe ser intranidal, como se ha comentado anteriormente, ya que la oclusión proximal de las arterias aferentes nutricias puede tener un efecto devastador sobre la cirugía debido al desarrollo de colaterales corticales transparenquimatosas y transdurales (Liebman y Rosenwasser, 1997).

Una MAV sometida a una embolización extensa pre-quirúrgica se extirpa como si se tratara de un tumor. Por ello se debe tener en cuenta que Onyx[®] y Glubran 2[®] se disecan bien, mientras que el Histoacryl[®] es un material más duro.

Gracias a la embolización pre-quirúrgica, se pueden eliminar los factores de riesgo vascular y además la embolización puede eliminar las partes más profundas e inaccesibles del nido de la MAV para una mejor extirpación.

- *Embolización parcial pre-radiocirugía:* Cada vez se está defendiendo más la combinación de embolización y radiocirugía para el tratamiento de las MAV, principalmente las de gran volumen. La reducción volumétrica de la embolización puede hacer que una MAV originalmente intratable se convierta en una lesión potencialmente curable.

La embolización antes de la radiocirugía tiene tres objetivos diferentes: la reducción volumétrica de la MAV, la embolización selectiva para la erradicación de los factores de riesgo vascular y la reducción de los síntomas relacionados con la hipertensión venosa.

En relación con la embolización para reducir el volumen de la MAV, hay que indicar que gracias a la disminución del tamaño, se puede prescribir dosis más altas de radiación con mayor probabilidad de obliteración sin aumentar el riesgo que supone la radiocirugía.

Dawson y colaboradores (1990), y más tarde Lemme-Plaghos y colaboradores (1992), fueron los pioneros en esta estrategia de tratamiento utilizando partículas de PVA en series de MAV de tamaño pequeño. Mathis y colaboradores (1995) informaron de 24 pacientes con MAV grandes (diámetro > 3 cm, volumen > 14.0 cm³) previamente embolizadas con partículas de PVA y posteriormente tratados con radiocirugía. La obliteración total se consiguió en 12 pacientes (50.0%), siendo el resultado muy favorable si se comparaba con el grupo de MAV que presentaban un volumen entre 4.0 y 10.0 cm³ que únicamente fueron tratadas con radiocirugía y que presentaron una tasa de obliteración del 58.0%. La recanalización en segmentos de la MAV por embolización, antes de la radiocirugía, se identificó en 3 pacientes (12.0%). Sin embargo, en las porciones embolizadas de la

mayoría de las MAV posteriormente tratadas con radiocirugía, se demostró la oclusión a largo plazo. Las complicaciones incluyeron a un (4.0%) paciente con una paresia leve en la extremidad superior después de la radiocirugía y dos (8.0%) pacientes con déficits neurológicos transitorios después de la embolización. Se demostró que la embolización combinada con la radiocirugía fue más eficaz que la radiocirugía como único tratamiento en MAV grandes.

Guo y colaboradores (1993) estudiaron 46 pacientes con MAV, 35 de ellas con grados entre III y V, a los que sometieron a embolización y radiocirugía. El número de sesiones de embolización varió de 1 a 7 (mediana = 2). Veintiséis pacientes necesitaron varias sesiones de embolización. En 28 pacientes, el grado de la MAV disminuyó como resultado de la embolización. En 16 pacientes, se desarrolló circulación colateral después de la embolización que hizo difícil la delimitación del nido residual para la radiocirugía. El lapso de tiempo entre la última embolización y radiocirugía varió de 1 a 24 meses (mediana = 4). Las complicaciones neurológicas ocurrieron en 9 pacientes relacionadas con la embolización y en 2 pacientes relacionadas con la radiocirugía. Estos autores concluyeron que la embolización facilitaba la radiocirugía para algunas MAV grandes y por lo tanto, este tratamiento combinado tenía un papel destacado en el manejo de las MAV.

Gobin y colaboradores (1996) realizaron embolización a 125 MAV para reducir su tamaño antes del tratamiento definitivo con radiocirugía. La embolización produjo una oclusión total en el 11.2% de las MAV y redujo el volumen en el 76.0% de las MAV. La radiocirugía produjo una oclusión total en el 65.0% de las MAV parcialmente embolizadas (este porcentaje aumentó al 79.0% cuando el nido residual tras la embolización fue < 2 cm de diámetro). Las embolizaciones presentaron una mortalidad del 1.6% y una morbilidad del 12.8%. La frecuencia de hemorragia en las MAV parcialmente embolizadas fue del 3.0% por año. Posteriormente, ninguno de los pacientes con MAV totalmente ocluida experimentó sangrado.

Henkes y colaboradores (1998) estudiaron 64 pacientes con MAV tratadas con embolización y radiocirugía. Se realizaron un total de 253 sesiones de embolización. Se consiguió una reducción de tamaño de media del 63.0%. Las complicaciones neurológicas fueron transitorias en 12 pacientes y en 4 pacientes fueron permanentes. Después de la radiocirugía un paciente falleció por hemorragia intracraneal. Entre los 30 pacientes con seguimiento arteriográfico más allá del período de latencia después de la radiocirugía, se curaron 14 (43.0%). Estos autores señalaron que la obliteración de las MAV pequeñas después de la embolización y radiocirugía se lograba con menos frecuencia que con únicamente la radiocirugía.

Zabel-Du Boisy colaboradores (2007) describieron 50 pacientes con MAV sometidos a embolización y radiocirugía. El volumen medio de las MAV fue de 4.0 cm³. Llegaron a unas tasas actuariales de obliteración del 67.0% y el 78.0% a los 3 y 4 años respectivamente después de la radiocirugía.

La embolización antes de la radiocirugía puede ocultar el trazado de la MAV por superposición del material embólico y la presencia de circulación colateral (Pollock y cols, 1996c). Shtraus y colaboradores (2010) informaron sobre 16 pacientes que se sometieron a radiocirugía después de la embolización parcial con Onyx[®]. Este material se asoció con distorsión de la imagen alterando la forma 3D de la MAV, lo que condujo a un exceso de dosis radioquirúrgica. Los autores concluyeron que el Onyx[®] podría producir la necrosis relacionada con la radiación, siendo poco probable que proporcionara una profilaxis eficaz contra las secuelas de la MAV. En un metaanálisis reciente realizado por van Beijnum y colaboradores (2011) encontraron que la embolización antes de la radiocirugía se asociaba con un mayor riesgo de cambio en la obliteración.

Contrariamente a la embolización pre-quirúrgica, la embolización pre-radioquirúrgica exige una permeabilización óptima del nido en lugar de una desconexión sencilla proximal de las arterias aferentes como ocurre en la cirugía, debido a que el nido no va a ser extirpado. Si la radiocirugía no está prevista realizarla en un plazo temprano a la embolización, puede ocurrir la recanalización de algunos compartimentos de la MAV fuera del objetivo a irradiar, resultando en un fallo en la radiocirugía. La radiocirugía programada de forma tardía puede favorecer el reclutamiento pial en la MAV parcialmente embolizada lo suficientemente intensa como para ocultar los márgenes del nido en el momento de evaluar los contornos durante la planificación de radiocirugía. Estudios patológicos indican que el periodo de tiempo adecuado para volver a evaluar si se ha producido recanalización está en torno a 2-3 meses (Vinters y cols, 1986; Brothers y cols, 1989).

Otra aplicación de la embolización pre-radioquirúrgica es la erradicación de aneurismas y fistulas arteriovenosas. La estrategia terapéutica recomendada es obliterar primero o simultáneamente el aneurisma asociado a la MAV ya que la tasa anual de sangrado de una MAV es inferior a la del aneurisma y la morbimortalidad que conlleva la ruptura de un aneurisma es más alta que la de la MAV (Batjer y cols, 1986; Cunha e Sa y cols, 1992; Cockroft y cols, 1998). Obviamente, esta tarea es más factible cuando el aneurisma está cerca del nido (aneurisma proximal), pudiéndose embolizar a la vez la MAV junto con el aneurisma. Sin embargo, no siempre los aneurismas están cerca del nido, ya que pueden ser aneurismas distales por lo que se deben plantear

otros abordajes terapéuticos, lo que puede aumentar la complejidad y los riesgos del tratamiento global.

Piotin y colaboradores (2001) indicaron que en MAV de presentación hemorrágica cuya causa de la hemorragia sea por aneurisma, se debe tratar primero el aneurisma, bien con material de embolización o mediante *coils* (Ezura y cols, 2000). Si el nido de la MAV es el responsable de la hemorragia, el tratamiento estará dirigido principalmente a la MAV. Cuando los aneurismas se localizan en las arterias nutricias distales (aneurisma relacionado con el flujo) la primera sesión de embolización debe estar enfocada al tratamiento de ambos: el nido y el aneurisma. A menudo, esto se puede lograr con la inyección de cianoacrilato intranidal mediante un microcatéter dependiente del flujo hasta que haya reflujo en la arteria nutricia y en el saco del aneurisma. Si el origen de la hemorragia no se puede establecer radiológicamente, los autores recomiendan empezar primero por el aneurisma. Para los aneurismas proximales no rotos, el enfoque del tratamiento debe ser la MAV si esta última es la causa de la hemorragia. Si no han sangrado ni el aneurisma ni la MAV, hay que considerar el tratamiento del aneurisma en primer lugar, a sabiendas de que la morbilidad y la mortalidad asociadas a la hemorragia del aneurisma son mayores que las asociadas con la hemorragia de la MAV.

La frecuencia de regresión espontánea de aneurismas que nutren la MAV tras la radiocirugía mediante Gamma Knife es de aproximadamente 50.0%. Estos aneurismas se encuentran principalmente en la porción distal de la arteria nutricia (Ha y cols, 2009). Redekop y colaboradores (1998) informaron sobre el efecto del tratamiento de las MAV sobre los aneurismas y calcularon la frecuencia de regresión espontánea de los aneurismas de las arterias nutricias localizados entre la región proximal y distal del pedículo arterial. Revelaron que los aneurismas localizados en el pedículo nutricional distal es más fácil que sufran una regresión espontánea que los localizados en el pedículo nutricional proximal. Este resultado sugirió que los aneurismas asociados a la MAV son más susceptibles a la regresión en respuesta a la disminución de flujo de sangre en el nido por el efecto de la radiocirugía en el caso de un aneurisma localizado en una rama distal.

En general, la evolución de los aneurismas en el contexto de las MAV obliteradas parcialmente o en su totalidad sigue siendo impredecible, pudiendo sufrir una regresión, crecer o incluso formarse nuevos aneurismas después del tratamiento de las MAV, por lo que se exige un seguimiento y tratamiento en el caso de crecimiento (Kondziolka y cols, 1988; Pollock y cols, 1996b; Redekop y cols, 1998; Stiefel y cols, 2007).

La embolización de una MAV orientada de forma adecuada puede reducir el riesgo de hemorragia, particularmente si hay aneurismas intranidales (Valavanis y Yasargil, 1998; Mansmann y cols, 2000).

Además de los aneurismas, las fístulas arteriovenosas son elementos angioarquitecturales críticos considerados como resistentes a la radiocirugía y que necesitan ser eliminados antes de la radiocirugía para mejorar el resultado (Yuki y cols, 2010). Söderman y colaboradores (2003) describieron a las fístulas arteriovenosas como un punto débil de hemorragia. Estos resultados están en consonancia con los de Crawford y colaboradores (1986) que demostraron que la embolización parcial con cianoacrilatos cuando se trataban los aneurismas intranidales y las fístulas arteriovenosas, el riesgo de hemorragia a largo plazo se reducía entre 24.0-78.0%.

La embolización segura y eficaz de una fístula arteriovenosa exige una considerable experiencia del operador y una buena calibración del tiempo de polimerización si se van a utilizar cianoacrilatos. En caso de oclusión del pedículo proximal se produce la recanalización. Por el contrario, en el caso de que la migración del pegamento sea en la vena de drenaje, un aumento de la presión del nido puede llevar a un sangrado catastrófico. Para evitar la migración venosa se puede realizar un descenso temporal de la presión sanguínea o se puede realizar una compresión de las venas yugulares (Krings y cols, 2010).

Finalmente, Hodgson y colaboradores (2009) describieron la embolización postradioquirúrgica de fístulas arteriovenosas intranidales residuales tras la radiocirugía, ya que estas no se visualizaron en el momento de la planificación de la radiocirugía. Las MAV quedaron definitivamente obliteradas con este enfoque de tratamiento.

c) Embolización paliativa

Se suele recomendar para aquellos pacientes con MAV grandes no tratables, es decir, cuya erradicación total sería imposible o porque el paciente rehúsa el tratamiento quirúrgico, de localización cortical-subcortical con crisis resistentes al tratamiento médico o con déficit neurológico progresivo. Se trataría de una embolización para mejorar la sintomatología (Gault y cols, 2004).

3.6.3.7. Complicaciones del tratamiento endovascular

Existe una enorme variabilidad acerca de la tasa de complicaciones relacionadas con el tratamiento endovascular. Se ha realizado una amplia revisión retrospectiva que resume los resultados de la embolización en 32 series distribuidas durante un período de 35 años, dividiendo los datos en una serie antes de 1990 y después de

1990 (Frizzel y Fisher, 1995). Estos autores encontraron una morbilidad temporal del 10.0% y una morbilidad permanente del 8.0% en general, con 9.0% de morbilidad permanente antes de 1990 y del 8.0% después de 1990. La curación mediante el uso de la embolización sólo fue del 4.0% antes de 1990 y del 5.0% después de 1990. La mortalidad fue del 2.0% antes de 1990 y del 1.0% después de 1990. Esta serie histórica incluye una amplia gama de catéteres y agentes embólicos, pero no es representativo de la técnica de embolización actual.

A pesar de las mejoras en las técnicas endovasculares y agentes embólicos (van Rooij y cols, 2007; Weber y cols, 2007; Katsaridis y cols, 2009; Natarajan y cols, 2009; Panagiotopoulos y cols, 2009), el perfil de las complicaciones por la embolización sigue teniendo de un gran interés y los riesgos de la embolización deben sopesarse frente a sus beneficios potenciales.

Existen estudios de series más recientes que describen la morbilidad y la mortalidad con técnicas de embolización más modernas, con una frecuencia de complicaciones que varía entre el 3.0 y el 11.0% (Hartmann y cols, 2002; Meisel y cols, 2002; Taylor y cols, 2004; Cockroft y cols, 2005; Haw y cols, 2006; Kim y cols, 2006; Ledezma y cols, 2006, Jayaraman y cols, 2008; Wedderburn y cols, 2008; Hauck y cols, 2009; Starke y cols, 2009; Yuki y cols, 2010; Lv y cols, 2011).

Hartmann y colaboradores (2002) encontraron que 14.0% de los 233 pacientes sometidos a un total de 545 sesiones de embolización tuvieron déficits neurológicos relacionados con el tratamiento, 2.0% de déficits permanentes discapacitantes y 1.0% de mortalidad relacionada con el tratamiento. También demostraron que el aumento de la edad del paciente, el número de embolizaciones y la ausencia de un tratamiento previo se asociaba a nuevos déficits neurológicos. Estos autores no incluyeron la escala de Spetzler y Martin, ni características morfológicas que predijeran el riesgo de déficit permanente.

Taylor y colaboradores (2004) informaron acerca de la embolización pre-quirúrgica en 201 pacientes sometidos a 339 sesiones de embolización y encontraron una tasa general por paciente del 11.0% de muerte o déficit permanente. En esta serie, se emplearon materiales líquidos solamente en el 14.8% de los pacientes, en el resto se emplearon partículas de PVA. Además, el intervalo de tiempo entre las sesiones fue sólo de 2 días, por lo que hubo una reducción del volumen del nido muy agresiva. El uso de partículas en lugar de agentes líquidos y la rápida y agresiva reducción del volumen del nido pueden haber contribuido a esa tasa tan elevada.

Haw y cols (2006) revisaron 306 pacientes con un número total de 513 sesiones de embolización de MAV mediante el uso de agentes líquidos casi exclusivamente y encontraron una incidencia global de complicaciones permanentes relacionada con el tratamiento del 7.5%, con una frecuencia de complicaciones permanentes discapacitantes o la muerte en el 3.9%. En su análisis multivariante, los factores

asociados a las complicaciones incluían la presencia de una fístula de alto flujo intranidal, la participación de la corteza elocuente y el reflujo venoso del pegamento. Esta serie se prolongó durante un largo intervalo de tiempo, desde 1984 hasta 2002, periodo durante el cual, los avances en la técnica de embolización no fueron muy significativos, por lo tanto, gran parte de los datos están más acordes con la serie histórica de Frizzel y Fisher (1995).

Ledezma y colaboradores (2006) revisaron 295 sesiones de embolización en 168 pacientes durante un periodo de 11 años y encontraron un total de 16.1% de complicaciones en su serie de 168 pacientes, de las cuales 6.5% eran clínicamente significativas y el 9.5% eran complicaciones relacionadas con la técnica. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 1.2%, con dos muertes directamente relacionadas con la embolización. Mediante análisis multivariante, encontraron que la hemorragia durante el procedimiento y una escala III y IV de Spetzler y Martin eran predictivas de complicaciones tras embolización.

Jayaraman y colaboradores (2008) encontraron en su serie de 192 pacientes y un total de 489 sesiones de embolización, 8 déficits permanentes (4.2%), 5 de los cuales fueron isquémicos (2.6%) y 3 hemorrágicos (1.6%). La mortalidad fue del 1.0%. Observaron que la localización en los ganglios basales se asociaba con un mayor riesgo de un nuevo déficit, aunque no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, en el análisis univariante que realizaron, observaron que el grado de la escala de Spetzler y Martin no se asociaba con un mayor riesgo de déficit permanente.

Hauck y colaboradores (2009) informaron acerca de la embolización pre-quirúrgica con Onyx[®] en 41 pacientes, realizándose 82 sesiones de embolización. Encontraron una tasa general por paciente de déficit permanente del 12.2%. Esta tasa es muy elevada y además se produce una rápida y agresiva reducción del volumen del nido (75.0%), que puede haber contribuido a esa tasa tan alta, similar a los resultados de Taylor y colaboradores (2004).

En el estudio de Lv y colaboradores (2011), con 147 pacientes y 220 embolizaciones (144 con Histoacryl[®] y 76 con Onyx[®]), hubo un total de 7 complicaciones (4.8% por paciente, 3.2% por procedimiento). Entre esas complicaciones, dos fueron hemorrágicas (1.4% por paciente, 0.9% por procedimiento), déficits neurológicos transitorios aparecieron en cuatro (2.7% por paciente, 1.8% por procedimiento) y hubo un déficit permanente (0.7% por paciente, 0.5% por procedimiento). En este estudio, ni el número de pedículos embolización por sesión ni el número total de sesiones de embolización se asociaron con una mayor tasa de complicaciones. En el análisis estadístico de los factores de riesgo asociados al agente embólico, mostraron que Onyx[®] no se asociaba significativamente con una mayor tasa de complicaciones en comparación con Histoacryl[®].

3.6.3.8. Factores relacionados con las complicaciones del procedimiento de la embolización

Los factores predictivos que se cree que están asociados con nuevos déficits neurológicos incluyen el aumento de la edad del paciente, el número de embolizaciones, la ausencia de tratamiento previo de un déficit neurológico (Hartmann y cols, 2002), la hemorragia durante la intervención, grados III y IV de la escala de Spetzler y Martin (Ledezma y cols, 2006) y la localización de la MAV en los ganglios basales (Jayaraman y cols, 2008).

La hemorragia durante el procedimiento de embolización se cree que está causada por la microperforación o por los cambios hemodinámicos que tienen lugar después de la embolización, ocurriendo estos cambios principalmente en las presiones de las arterias nutricias (Yuki y cols, 2010). Los factores encontrados que predisponen a la hemorragia son una embolización venosa significativa, ciertas características angioarquitecturales y un estancamiento venoso persistente en el nido (Meisel y cols, 2002; Natarajan y cols, 2009). En la serie de Lv y colaboradores (2011), las complicaciones hemorrágicas se observaron sólo en dos pacientes (1.4%). Weber y colaboradores (2007) informaron acerca de 93 pacientes con embolización mediante Onyx[®] con reducción del volumen del 80.0%. Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en el 2.0% de los pacientes. Como sucede en la hemorragia intracraneal espontánea, esta hemorragia puede presentarse sin síntomas (un hallazgo incidental en la rutina después de realizar una TAC), con dolores de cabeza o manifestaciones más agresivas tales como hemiparesia, déficits neurológicos focales, coma y la muerte (Choi y cols, 2006; Laakso y cols, 2008; Da Costa y cols, 2009). No todas las hemorragias conducen a un deterioro neurológico. Si esto ocurriera, la evacuación urgente del hematoma junto con la resección simultánea de la MAV y un control exhaustivo perioperatorio de la presión intracraneal, pueden dar unos excelentes resultados (Lv y cols, 2010).

Un reciente metaanálisis (van Beijnum y cols, 2011) mostró en MAV cerradas con embolización, que la menor edad de los pacientes con MAV con grados del I al III de Spetzler y Martin se asociaba con una menor mortalidad, mientras que las MAV elocuentes con proporciones más altas de oclusión se asociaban con menor índice de hemorragia después de la embolización.

Las complicaciones suelen estar relacionadas o bien con la técnica, o con el procedimiento como la ruptura y oclusión del microcatéter, o bien, en relación con el agente embólico usado como la adhesión y atrapamiento del material al microcatéter. Existen otro tipo de complicaciones clínicas como son la hemorragia o los eventos isquémicos relacionados con la trombosis inducida por el microcatéter o por la embolización de arterias normales, sistema venoso o la circulación pulmonar (Fournier y cols, 1991; Pasqualin y cols, 1991; Purdy y cols, 1991; Jafar y cols, 1993; Frizel y Fisher, 1995).

4. Hipótesis



4. Hipótesis

Hipótesis Nula:

No existen variables anatómicas, clínicas ni técnicas que puedan ser consideradas como factores predictivos de éxito o fracaso del tratamiento mediante la embolización de las MAV intracraneales.

Hipótesis Alternativa:

Existen variables anatómicas, clínicas ni técnicas que pueden ser consideradas como factores predictivos de éxito o fracaso del tratamiento mediante la embolización de las MAV intracraneales.

5. Objetivos



5. Objetivos

5.1. Objetivo principal

El objetivo principal de esta Tesis es estimar la probabilidad de éxito en el tratamiento multidisciplinar de las MAV intracraneales utilizando la embolización, sola o combinada con cirugía o radiocirugía, así como determinar los factores que influyen en dicho éxito.

5.2. Objetivos secundarios

Además como objetivos secundarios se plantean los siguientes:

- Caracterizar la angioarquitectura de las MAV intracraneales y su relación con las características de los pacientes y el debut clínico.
- Estimar la probabilidad de presentación de complicaciones asociadas a la embolización de las MAV intracraneales y evaluar la existencia de factores asociados con dichas complicaciones.
- Determinar la eficacia de la embolización en la eliminación de factores de riesgo de sangrado y en la reducción del tamaño de las MAV intracraneales.
- Seguimiento y resultados de los diferentes tratamientos a largo plazo.

6. Material y Métodos



6. Material y Métodos

Se ha realizado un estudio retrospectivo de la serie de casos de MAV intracraneales diagnosticadas y/o tratadas entre febrero de 1991 y febrero del 2008 por el equipo médico de la Sección de Neurointervencionismo del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza y de la Clínica Quirón (Zaragoza). Se realizó el seguimiento de los pacientes intervenidos hasta el año 2012.

6.1. Pacientes

A partir de las historias clínicas del archivo del HUMS se localizaron un total de 131 pacientes a los que se sumaron 6 pacientes procedentes de la Clínica Quirón. De los 131 pacientes atendidos en el HUMS, 28 pacientes habían sido remitidos desde otros hospitales. Catorce de ellos procedían de otros centros hospitalarios aragoneses: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (9), Hospital General San Jorge de Huesca (3), Hospital Comarcal de Barbastro (Huesca) (1) y Hospital Comarcal de Alcañiz (Teruel) (1). Además otros 14 pacientes fueron remitidos desde fuera de Aragón: La Rioja (11), Soria (1), Madrid (1) y Tarragona (1).

Para la primera fase del estudio (caracterización de las MAV) se localizaron pacientes que habían sido sometidos a una prueba de imagen como TC y/o RM y cuyos resultados hicieron sospechar una MAV, y que para confirmar este diagnóstico se les realizó posteriormente una arteriografía cerebral. En función de los resultados de la arteriografía, se incluyeron en el estudio aquellos pacientes con alguno de los siguientes diagnósticos (criterios de inclusión):

- MAV intracraneal, incluyendo a las MAV del parénquima encefálico (piales).
- MAV mixta o piodural (MAV que también presenta aportes arteriales procedentes de la duramadre y de la carótida externa).
- MAV "complejas" (MAV piales complicadas con FAVD).

Se excluyeron aquellos casos que presentaron alguno de estos diagnósticos (criterios de exclusión):

- FAVD.
- MAV de la vena de Galeno.
- Malformaciones cavernomatosas.
- Varices venosas.

En una segunda fase del estudio, se incluyeron las MAV cuyo objetivo era el cierre completo sólo y exclusivamente con la embolización.

En la última fase del estudio se analizó el tratamiento endovascular como tratamiento adyuvante de la cirugía y radiocirugía, así como el seguimiento y control final de los pacientes mediante RM o arteriografía cerebral tras el tratamiento (post-cirugía o post-radiocirugía).

6.2. Caracterización clínica de los pacientes al ingreso

En la muestra de pacientes seleccionados se procedió a la recogida de datos correspondiente a la presentación clínica a partir de la historia neurológica, que se corresponde con el cuadro clínico del evento que provocó que el paciente acudiera una consulta médica o al Servicio de Urgencias y que condujo directamente al descubrimiento de la MAV. La presentación clínica correspondió al momento más próximo a la realización del estudio de imagen que confirme la MAV.

En la clínica inicial, que motivó la consulta del paciente, hemos considerado varias posibles presentaciones según terminología de los informes clínicos y radiológicos acerca de las MAV para ensayos clínicos, según el Joint Writing Group (2001):

- Hemorragia intracraneal definida como el sangrado en el interior del parénquima cerebral o en los espacios adyacentes o como aquel evento clínicamente sintomático (cefalea aguda de reciente aparición, convulsiones o déficit focal neurológico) con signos de sangrado en pruebas de imagen como TC, RM o en punción lumbar en el momento justo del episodio.
- Convulsiones, definidas como cualquier tipo de actividad convulsiva parcial o generalizada.
- Cefaleas, siendo este tipo de presentación la más subjetiva, por lo que se debe detallar la naturaleza de la cefalea en términos de aparición reciente y cambios en su frecuencia e intensidad frente a la cefalea crónica sin cambios. Se debe diferenciar la cefalea primaria de la cefalea causada por una MAV hemorrágica que se acompaña de signos neurológicos focales o de alteración del estado de la conciencia con un rápido deterioro neurológico con náuseas, vómitos e hipertensión severa.
- Déficit focal neurológico, entendiendo como tal una alteración en el funcionamiento del cerebro, la médula espinal o nervios que afectan a un sitio específico.
- Hallazgo casual, como la presentación clínica que claramente no se relaciona con la MAV en lo que respecta a la indicación de pruebas de imagen, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico tras un accidente de coche.
- Otros síntomas, como ataxia cerebelosa, alteraciones visuales, neuralgia del trigémino y disartria por ACVA isquémico.

6.3. Estudios de imagen

El diagnóstico por imagen se confirmó mediante una arteriografía en base a los resultados previos obtenidos mediante TAC y/o RM.

6.3.1. TAC

En este estudio, para la realización de TAC craneal se utilizó desde el año 1991 hasta el año 1998 un Elscint CT-Twin/Flash (Elscint Inc., Hackersack, New Jersey, EEUU) y posteriormente un Siemens Somatom Emotion de dos hileras de detectores conectado a una estación de trabajo Syngo Somaris/5VA47C (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania) (Figura 23).

La TAC se empleó en aquellos pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias del HUMS con un cuadro clínico compatible con hemorragia intracraneal o con un déficit neurológico.

Si existe una hemorragia aguda, se observa una lesión hiperdensa, con efecto masa y edema periférico. El problema se presenta cuando la MAV no es hemorrágica y es de pequeño tamaño, ya que puede pasar desapercibida en la TAC. Como criterios que nos pueden hacer sospechar de una MAV se encuentran la observación de vasos serpiginosos isodensos o hiperdensos en relación con el parénquima cerebral adyacente. Además la presencia de calcificaciones es otro criterio de interés ya que aparecen en el 25-30% de los casos.

Figura 23. TAC Siemens Somatom Emotion



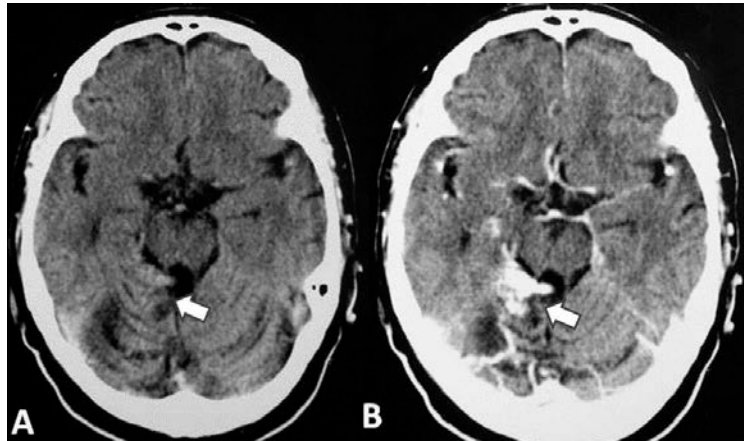
(Origen: Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS)

Con el fin de tener un diagnóstico más fiable en MAV no hemorrágicas, se puede complementar la exploración con la introducción de contraste intravenoso yodado, de esta forma la MAV se visualiza como un ovillo de vasos con elevada captación de

contraste. En la Figura 24 se muestra la TAC de un paciente de 50 años que acudió al Servicio de Urgencias por una disartria.

Figura 24. Hallazgos compatibles con MAV cerebelosa derecha.

A) TAC sin contraste; B) TAC con contraste



(Origen: Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS de Zaragoza)

En la TAC sin contraste (Figura 24A) se observa un ligero aumento de la densidad con morfología serpiginosa en el cerebelo derecho, que capta intensamente el contraste intravenoso (Figura 24B) lo que permite visualizar una lesión compatible con una MAV cerebelosa derecha.

6.3.2. RM

El aparato utilizado para la realización de las RM craneales fue un GE Signa® Excite™ 1.5T HD conectado a una estación de trabajo Advantage Workstation AW4.3_07 (GE Medical Systems, LLC, EEUU) (Figura 25).

Figura 25. GE Signa® Excite™ 1.5T HD

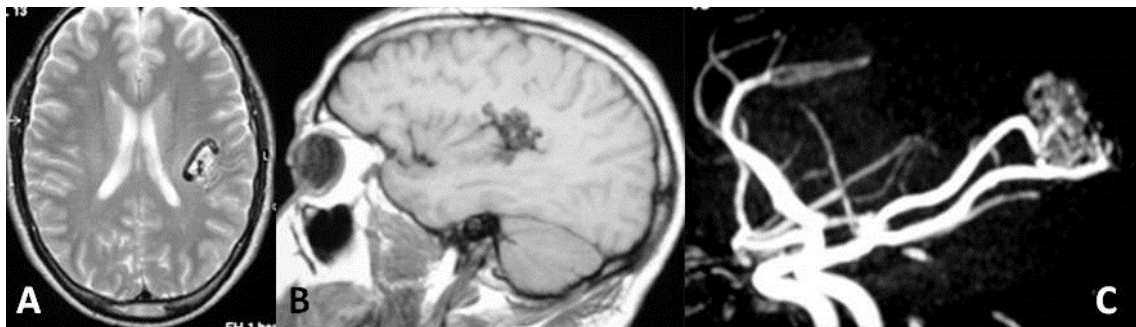


(Origen: Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS)

Podemos sospechar la presencia de una MAV si en una secuencia de imágenes se visualiza una maraña de vacíos de flujo serpiginosos en forma de panal con tejido escaso o inexistente en el interior del nido. Además en secuencias FLAIR también se observa una señal elevada adyacente (gliosis). En el caso de que se introduzca contraste se produce un realce muy marcado del nido y de las venas de drenaje, y en el caso de secuencias angio-RM se aprecia la anatomía vascular de la lesión.

La Figura 26 corresponde a un paciente varón de 30 años que había sufrido varios episodios convulsivos. En las distintas secuencias de RM (Figuras 26A y B) se observa una MAV parietal izquierda compacta con “vacío de flujo”, donde el contorno del nido es difícil de determinar. La imagen de la angio-RM en 3D TOF (Figura 26C) permite ver las arterias aferentes, el tamaño del nido y su morfología.

Figura 26. MAV parietal izquierda compacta con “vacío de flujo”. A) RM axial DP; B) RM parasagital FSE-T1; C) Angio-RM en 3D TOF



(Origen: Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS)

6.3.3. Angiografía

Los equipos de angiografía por sustracción digital empleados fueron el angiógrafo Philips Integris 3000 (Philips Healthcare, Eindhoven, Holanda) (Figura 27) y el angiógrafo Siemens Polytron (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania), ambos de 1 024 líneas. Posteriormente se sustituyó el angiógrafo Siemens Polytron por un angiógrafo digital biplano Philips Allura 5000 (Philips Healthcare, Eindhoven, Holanda) (Figura 28).

La arteriografía cerebral diagnóstica (anterior a la embolización) y la arteriografía durante la embolización presentan la misma sistemática de exploración con objeto de demostrar la existencia o la persistencia de una MAV. Mediante esta técnica se realizó un estudio selectivo de ACI, ACE y arterias vertebrales.

Las imágenes arteriográficas obtenidas fueron revisadas por un radiólogo intervencionista (con experiencia de 30 años) y un radiólogo general (con experiencia de 9 años) alcanzándose el acuerdo por consenso. Todos los datos que se recogieron se basan en la terminología de los informes clínicos y radiológicos acerca de las MAV para ensayos clínicos, según el Joint Writing Group (2001).

Figura 27. Angiógrafo Philips Integris 3000



Figura 28. Angiógrafo biplano Philips Allura 5000



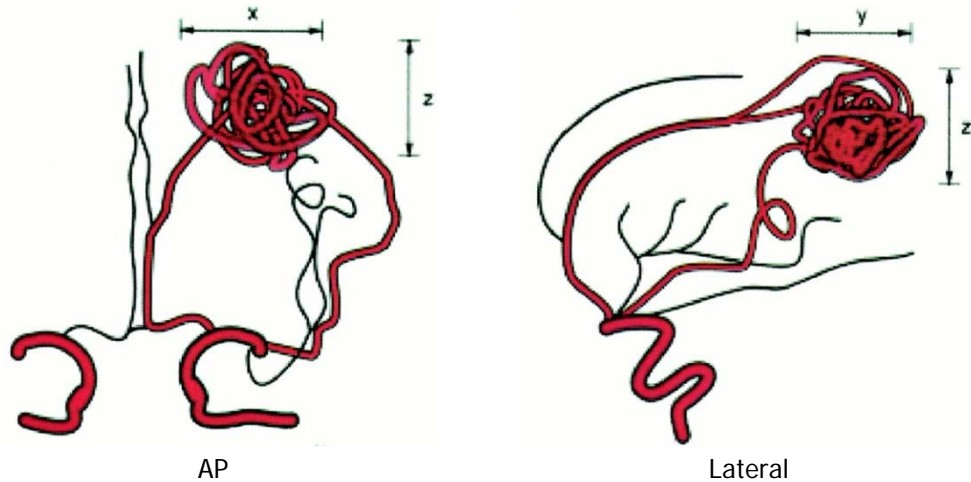
(Origen: Servicio de Radiodiagnóstico del HUMS)

En función de resultados del diagnóstico arteriográfico se recogió la siguiente información:

- La **localización** de la MAV (según hemisferio, tentorio, lóbulo cerebral y profundidad).
- La **elocuencia**, es decir, si la MAV está localizada en área elocuente (considerando área elocuente a aquella zona cerebral con función neurológica identificable y cuya lesión produciría un déficit permanente incapacitante, considerando como tal al córtex sensoriomotor, córtex visual, córtex del lenguaje, ganglios basales, tálamo e hipotálamo, cápsula interna, tronco cerebral, pedúnculos cerebelosos y núcleos cerebelosos profundos).
- El **tamaño del nido** expresado como el diámetro máximo en cm y el volumen del nido en cm^3 (volumen inicial antes de embolizar, y volumen final y volumen quitado tras la embolización).

El tamaño de las MAV se realizó mediante la arteriografía cerebral antes y después de la embolización. El tamaño del nido fue medido en las tres dimensiones: eje x (anchura), eje y (longitud) y eje z (altura); obteniendo como tamaño el diámetro máximo del nido. En la arteriografía el tamaño fue medido en las proyecciones anteroposterior (AP) y lateral (Figura 29). En la proyección AP se obtuvieron el eje x y el eje z, mientras que en la proyección lateral se obtuvo el eje y y se revisó la medida del eje z.

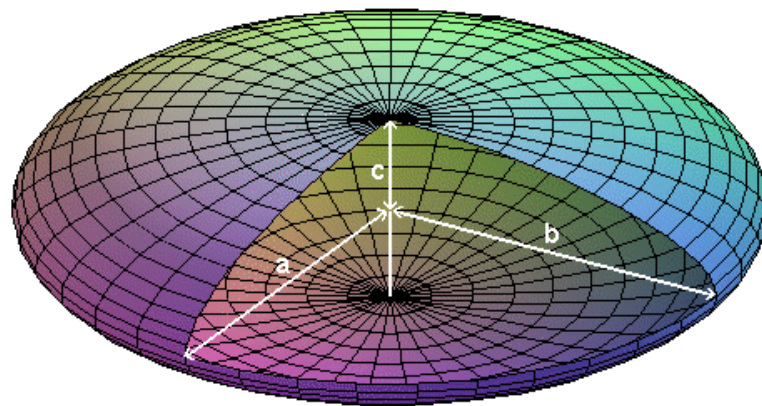
Figura 29. Determinación del tamaño de una MAV mediante proyecciones AP y lateral



(Origen: Joint Writing Group, 2001)

Para poder calcular el tamaño de una estructura, que en este caso era un **volumen**, se utilizó la fórmula de $ABC/2$ o método de Pasqualin (Pasqualin y cols, 1991). Este método se basa en caracterizar a una MAV como si fuera un elipsoide. Un elipsoide es una superficie curva cerrada cuyas tres secciones ortogonales principales son elípticas, es decir, son originadas por planos que contienen dos ejes cartesianos. Un elipsoide se obtiene al "deformar" o "estirar" una esfera, mediante una transformación homológica, en la dirección de sus tres diámetros ortogonales (Figura 30).

Figura 30. Elipsoide



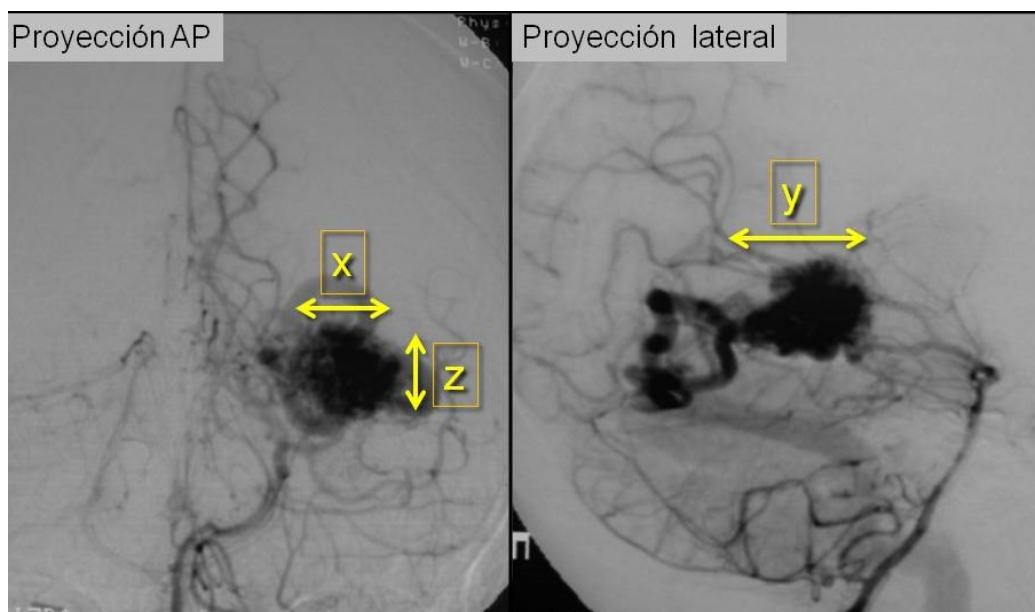
Si el volumen de una esfera es $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$, el volumen de un elipsoide es $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c$, donde a , b y c son los semiejes de cada plano. Un eje completo sería el doble de un semieje de forma que definimos los ejes: $A = a + a = 2a$, $B = b + b = 2b$ y $C = c + c = 2c$, y por lo tanto el volumen quedaría definido como: $A \cdot B \cdot C \cdot 0.52$.

La denominación de cada eje según el método de Pasqualin es:

- A : longitud (length) = eje y
- B : anchura (width) = eje x
- C : altura (height) = eje z

A continuación mostramos un ejemplo (MAV nº 61) de cómo se calcula el volumen inicial de una MAV (Figura 31). En la proyección AP el eje x es 1.5 cm y el eje z es 1.5 cm; en la proyección lateral obtenemos el eje y es igual a 2 cm. Según la fórmula de Pasqualin, el volumen será $A \cdot B \cdot C \cdot 0.52 = 2 \cdot 1.5 \cdot 1.5 \cdot 0.52 = 5.40 \text{ cm}^3$.

Figura 31. Determinación del tamaño de una MAV (MAV nº 61) mediante proyecciones AP y lateral de arteriografía.



Complementariamente hemos dividido a las MAV en cinco *categorías según su volumen*: muy pequeño ($<5 \text{ cm}^3$); pequeño ($5-10 \text{ cm}^3$); mediano ($10-30 \text{ cm}^3$); grande ($30-100 \text{ cm}^3$) y muy grande ($>100 \text{ cm}^3$).

Además del tamaño del nido en cm y el volumen de la MAV, se calculó otra variable a la que denominamos *Índice morfológico* (IM) de la MAV. Esta variable compara el volumen de la MAV medido como elipsoide con el volumen de una esfera utilizando como radio el eje mayor de dicha MAV.

$$IM = \frac{\text{Volumen del elipsoide}}{\text{Volumen de la esfera máxima}} = \frac{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c}{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \max(a, b, c)^3} = \frac{a \cdot b \cdot c}{\max(a, b, c)^3}$$

En función de este índice clasificamos las MAV en dependencia de su forma en las siguientes categorías: MAV regular ($IM \geq 0.67$) (cuando presentan forma esférica); MAV irregular ($0.33 < IM < 0.67$) y MAV muy irregular ($IM \leq 0.33$) (cuando presentan diferencias entre los tres ejes).

- El tipo de **drenaje venoso** se clasificó en superficial (cuando todo el drenaje venoso de la MAV es mediante el sistema venoso cortical), profundo (cuando parte o todo el drenaje es a través de venas profundas: venas basales de Rosenthal, venas cerebrales internas o vena de Galeno) o mixto (mezcla de los dos tipos de

drenajes). En la fosa posterior sólo las venas hemisféricas cerebelosas que drenan directamente al seno recto, tórcula o seno transversal se consideraron superficiales) (Figura 32).

Figura 32. Esquema de los tipos de drenaje venoso de una MAV

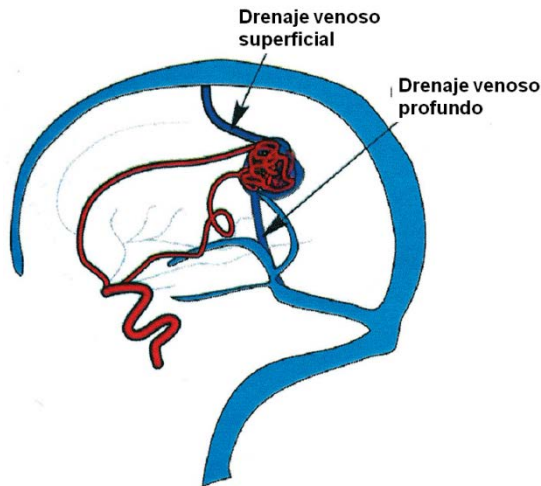
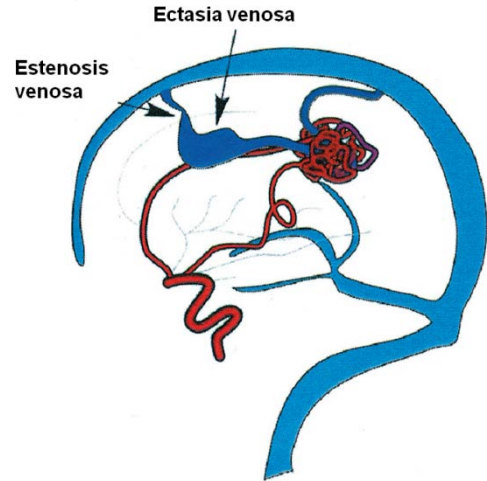


Figura 33. Esquema de la ectasia y estenosis venosas



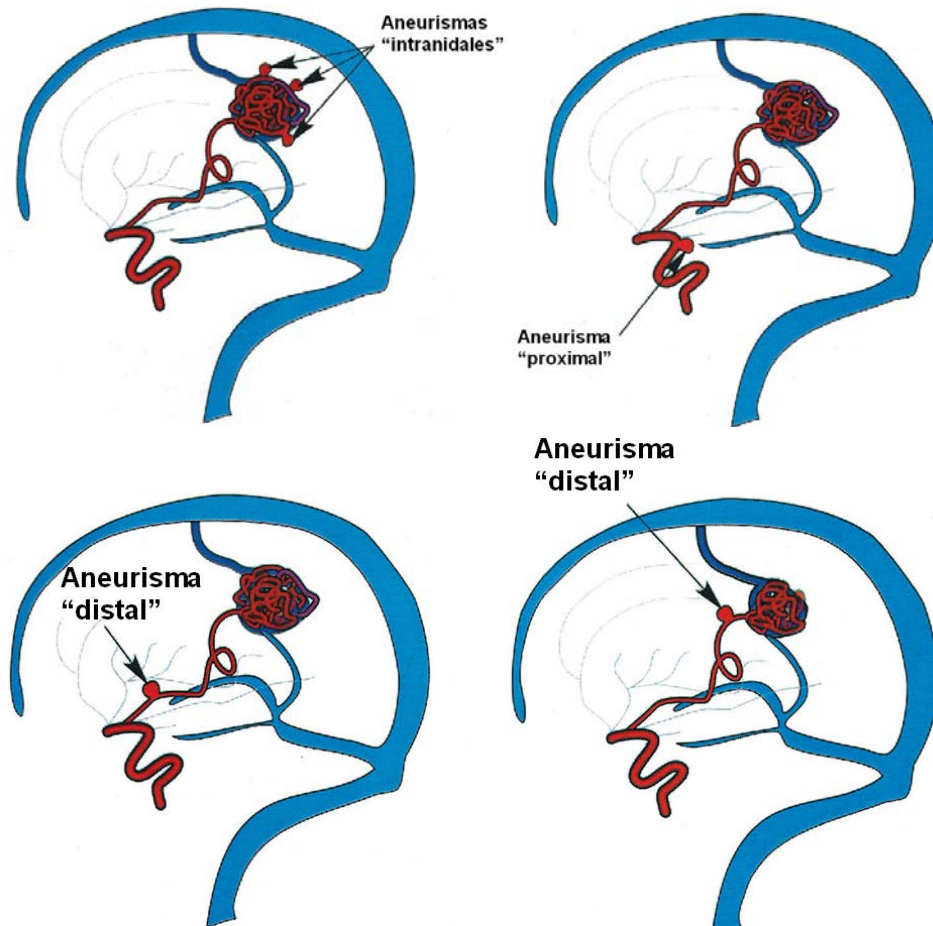
(Origen: Joint Writing Group, 2001)

- La existencia o no de factores angioarquitecturales que pudieran aumentar el **riesgo de sangrado**, y si los tenían cuáles eran y cuántos en cada MAV. Se han considerado como factores de riesgo de sangrado cuando solo existe una única vena de drenaje, cuando el drenaje venoso es sólo profundo, ectasias venosas, estenosis venosas, fistulas intranidales aneurismas intranidales y/o aneurismas en las arterias nutricias.

- Una **estenosis venosa** se define como el estrechamiento de flujo de cualquier canal de drenaje visualizado en dos proyecciones arteriográficas. El tracto de salida venosa más proximal se utiliza como denominador en este índice relativo. Si existe una falta de uniformidad del calibre venoso, se emplea el diámetro de la vena de drenaje a la salida del nido. El porcentaje de estenosis, por tanto, es igual al diámetro más estrecho de la vena (medido en mm) dividido por el diámetro más grande de la vena justo proximal a la estenosis (medida en mm) (Figura 33).
- Una **ectasia venosa** se define como cualquier cambio en el calibre venoso de la vena de drenaje de la MAV con un cambio de calibre de 0.2 veces mayor en comparación con cualquier canal de drenaje venoso cerebral (Figura 33).
- Un **aneurisma** se define como una dilatación sacular luminal igual o superior al doble de la anchura del vaso arterial donde asienta el aneurisma.

"Aneurisma intranidal" se refiere al aneurisma localizado en el interior del nido y que siempre se incluye en la medición del tamaño del nido. Se observa de forma temprana tras la realización de la arteriografía. Aneurisma *"a flujo"* o *"relacionado con el flujo"* es un término operativo que describe a un aneurisma localizado en una arteria nutricia de una MAV. El término de *"proximal"* versus *"distal"* se refiere a su localización tomando como referencia al polígono de Willis. Un aneurisma *"proximal"* se localiza en el interior o en los puntos próximos al polígono de Willis, e incluyen las arterias carótidas internas, arterias comunicantes anterior y posterior; primeras porciones de la arteria cerebral anterior (A1) y de la arteria cerebral posterior (P1), las arterias basilares, o las arterias vertebrales (grupo C). Aneurisma *"distal"* se refiere a otras localizaciones más distales o más allá del círculo de Willis. En la Figura 34 se muestran los diferentes tipos de aneurismas.

Figura 34. Esquema de los diferentes tipos de aneurismas según su localización



(Origen: Joint Writing Group, 2001)

En nuestro estudio, clasificamos a los aneurismas como *"intranidales"* y aneurismas en las arterias nutricias (que son los aneurismas *"relacionados con el flujo"* tanto proximales como distales, sin hacer una distinción entre ellos). En este estudio se omitieron los aneurismas no relacionados con el flujo, es decir aquellos aneurismas localizados en arterias no nutricias.

- Finalmente se clasificaron las MAV mediante la **escala de Spetzler y Martin** (1986) que establece seis grupos (del I al VI), y complementariamente para el grupo III se empleó la **escala de Lawton** (2003).

6.4. Tratamiento endovascular

Recordemos que el objetivo de la embolización es lograr una oclusión lo más completa posible de la MAV mediante el depósito controlado de materiales embolizantes en el nido, y además disminuir en la medida de lo posible los factores angioarquitecturales que aumentan el riesgo de sangrado. A continuación se describen los protocolos del tratamiento endovascular utilizados en este estudio.

6.4.1. Procedimientos preliminares

Los pacientes fueron admitidos el día de antes de la embolización, y se les explicó en qué consistía la prueba, y se les informó acerca de los riesgos y complicaciones posibles. A continuación los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Se estudió el estado clínico del paciente, y se suspendió la administración de diversos tipos de fármacos como warfarina (Aldocumar®), acenocumarol (Sintrom®) o antidiabéticos orales tipo metformina u otros fármacos que pudieran interferir con la seguridad del procedimiento. También se valoró la coagulación de cada paciente a través del tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TTP), ratio internacional (INR) y concentración de plaquetas.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo anestesia general, sin pruebas de provocación (Amytal), y también se realizó una heparinización sistémica, que se invirtió al final de cada procedimiento.

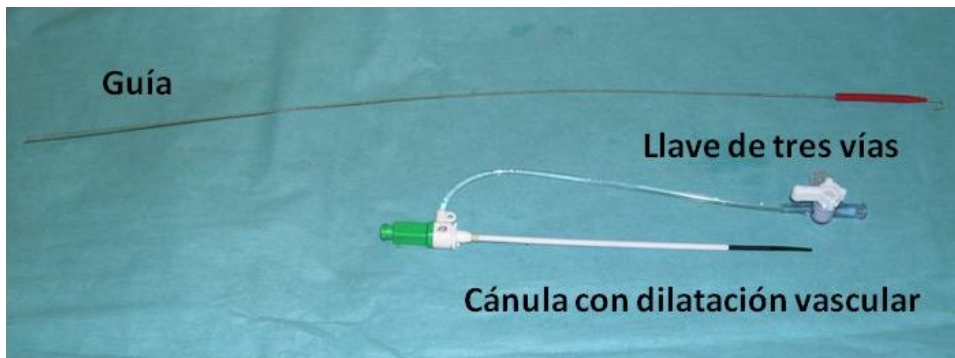
6.4.2. Técnica de acceso vascular a la MAV y materiales empleados

Los materiales que se emplearon para conseguir un acceso vascular seguro mediante técnica de Seldinger (1953) fueron un sistema introductor de catéteres, guías, catéteres diagnóstico, catéteres guía, llaves en Y con válvula y sistema de lavado lateral, microguías y microcatéteres.

A continuación se describen los materiales empleados por el Equipo de Neurointervencionismo del HUMS para la realización de las arteriografías para el diagnóstico y embolización de MAV.

- *Sistema introductor de catéteres Cordis®* (Cordis Corp, Miami, Florida, EEUU): Consta de una cánula con dilatador vascular incorporado, una válvula hemostática (antirreflujo) al final de la cánula, un puerto colateral con llave de tres vías y una guía para su introducción vascular (Figura 35).

Figura 35. Introductor de catéteres Cordis®



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

- *Guía M Terumo®* (Terumo Cardiovascular Systems Corporation, Michigan, EEUU): Es una guía hidrofílica de 0.035" que presenta un extremo distal angulado para cateterizar vasos tortuosos y dar soporte al catéter (Figura 36).

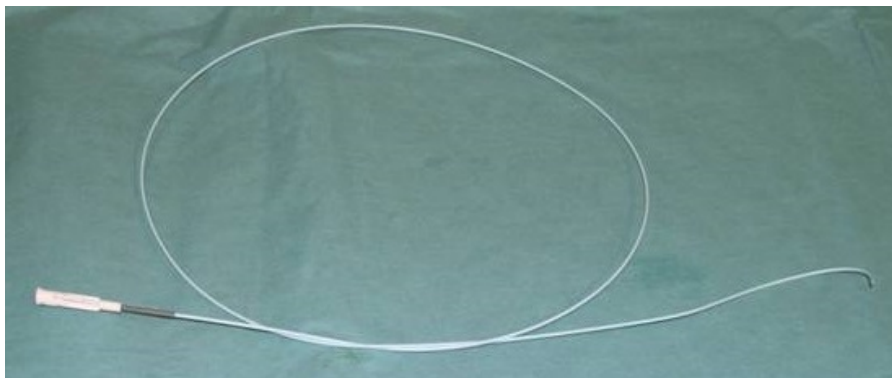
Figura 36. Guía M Terumo®



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

- *Catéter angiográfico Cordis®* (Cordis Corp, Miami, Florida, EEUU): Se trata de un catéter diseñado para suministrar medio de contraste radiopaco a las regiones seleccionadas del sistema vascular. Existen diferentes diámetros: 4F (1.35 mm); 5F (1.65 mm); 6F (2 mm); 7F (2.3 mm) y 8F (2.7 mm) (Figura 37).

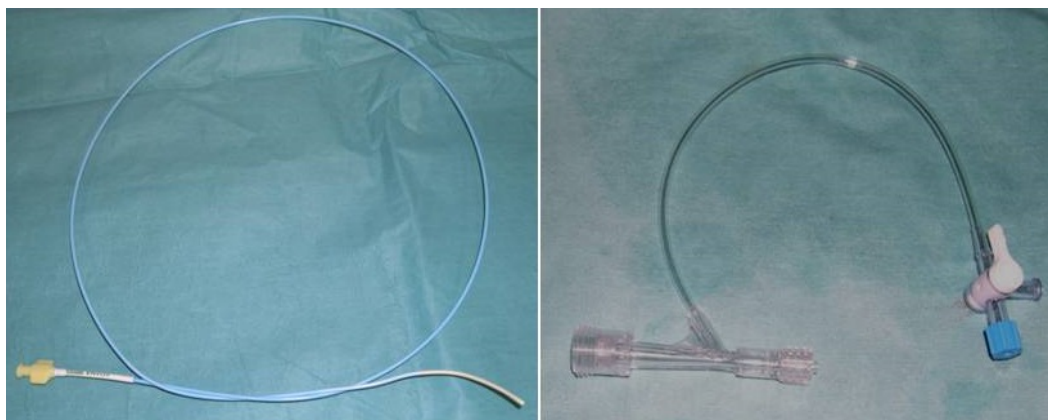
Figura 37. Catéter angiográfico Cordis®



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

- *Catéter guía (portador) Envoy®* (Cordis Corp, Miami, Florida, EEUU): Es un catéter mallado con gran resistencia a los acodamientos de los vasos (Figura 38). Su extremo distal se adapta al vaso permaneciendo estable dentro del mismo lo que proporciona acceso directo al vaso que nutre la MAV y facilita el intercambio de microcatéteres necesarios para su tratamiento de la MAV. Este catéter está conectado a una llave en Y que permite introducir microcatéteres y mantener irrigación continua con suero heparinizado que evite la formación de trombos. Se utilizaron los calibres 6F (2 mm) y 0.070" (1.8 mm).

Figura 38. Catéter guía (portador) Envoy® y llave en Y



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

- *Microcatéteres que requieren microguías*. Se utilizaron diversos modelos de distintos fabricantes: Rapidtransit® (Cordis Endovascular Systems, Miami, Florida, EEUU), Prowler® 10 y Prowler® 14 (Codman Neurovascular Inc., Raynham, Massachusetts, EEUU), Tracker® 14, Tracker® 16 y Tracker® 18 (Target Therapeutics Inc, Fremont, California, EEUU), y Pursil® (Balt, Mont-Morency, Francia). Se trata de catéteres más finos, mallados e hidrofílicos de diferente rigidez y con calibres externos proximal y distal diferentes. El lumen interno está recubierto de politetrafluoroetileno (PTFE) o Teflon® que facilita el desplazamiento de microguías. Presentan gran resistencia a la deformidad de la

luz interna y por consiguiente menos probabilidad de atasco durante la embolización con partículas o *coils*.

- *Microguía Hybrid Wire*[®] (Balt, Mont-Morency, Francia). Es una guía flexible, atraumática, hidrofílica y con el extremo preformable. Se utilizó el calibre 0.007" (Figura 39).

Figura 39. Microguía Hybrid Wire[®]



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

- *Microcatéteres flujodependientes*: Se utilizaron diversos modelos de distintos fabricantes: Magic[®] 1.2F, Magic[®] 1.5F y Magic[®] 1.8F (Balt, Mont-Morency, Francia), Elite[®] (Target Therapeutics Inc, Fremont, California, EEUU), Spinnaker Elite[®] 1.8F (Boston Scientific, Cork, Irlanda), Flowrider[®] (Microtherapeutics Inc, Irvine, California, EEUU), Marathon[®] (Microtherapeutics Inc, Irvine, California, EEUU) y Sonic[®] (Balt, Mont-Morency, Francia).

Son más pequeños y más flexibles, con calibres entre 1.2F a 1.8F. Están diseñados para ser llevados a través del flujo sanguíneo, siendo capaces de desplazarse más distalmente que los microcatéteres hidrofílicos que requieren microguías. Se utilizan para embolizar con materiales líquidos.

Magic[®] (1.2F, 1.5F y 1.8F) fue uno de los primeros microcatéteres flujodependientes que se crearon, aproximadamente hace 25 años (Figura 40). Flowrider[®], Marathon[®] y Sonic[®] fueron los microcatéteres utilizados cuando se empleó el Onyx[®] como agente embolizante, ya que son un tipo de microcatéteres que no se alteran cuando están en contacto con el DMSO, compuesto disolvente del Onyx[®].

El microcatéter Sonic[®] supuso un nuevo avance técnico, ya que incorpora un fragmento desprendible por si se atrapa al final del microcatéter al embolizar con Onyx[®] o con cianoacrilatos (Figura 41).

Figura 40. Microcatéter Magic® 1.2F



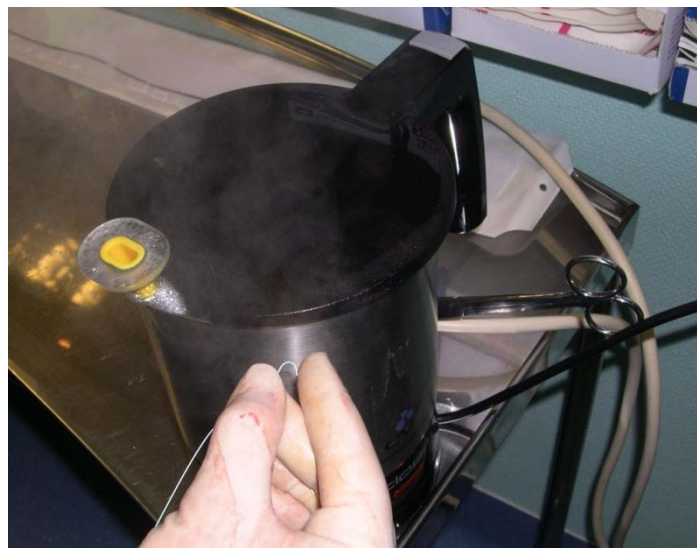
Figura 41. Microcatéter Sonic® con detalle de su fragmento distal desprendible



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

En los microcatéteres flujodependientes, la punta del microcatéter tiende a ir hacia atrás, por lo que para guiarlos, se puede modificar la curvatura de la punta mediante vapor (Figura 42) o utilizar una microguía en el interior del microcatéter para poder aumentar su “pulsabilidad”. En este estudio, se emplearon microguías Hybrid Wire® en los microcatéteres Sonic®, Magic® y Marathon®.

Figura 42. Aplicación de vapor para modificar la punta de un microcatéter Magic®



(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

En la Figura 43 se muestran los distintos pasos correspondientes a la técnica de Seldinger que fue el procedimiento utilizado en nuestro estudio para el acceso vascular.



Figura 43A. Previa asepsia y anestesia local de la región inguinal

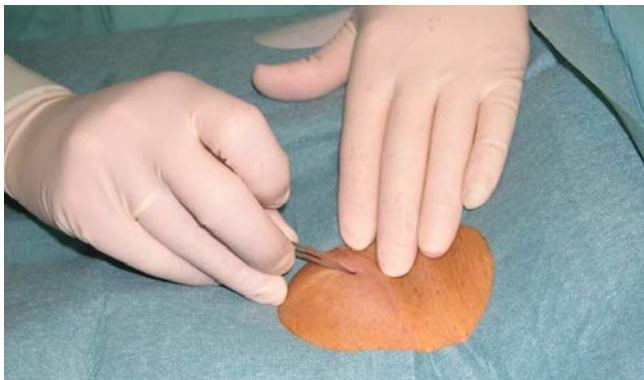


Figura 43B. Localización del sitio de punción de la arteria femoral mediante palpación la arteria con los dedos de la mano izquierda. La arteria femoral cursa oblicua a través del centro de una línea imaginaria entre sínfisis del pubis y la cresta ilíaca



Figura 43C. Punción de la arteria femoral, una vez fijada, con una aguja, que suele ser metálica recubierta con una vaina de plástico, en un ángulo de 45° entre los dos dedos de la mano



Figura 43D. Eyección de sangre arterial a través de la aguja

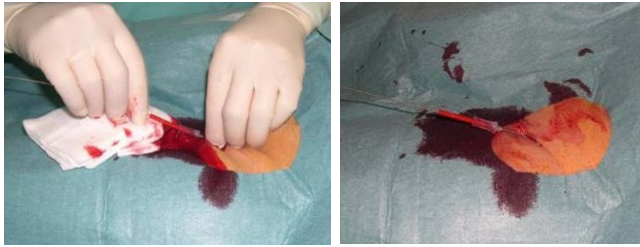


Figura 43E. Primer paso:
Introducción y colocación de la
guía a través de la aguja



Figura 43F. Segundo paso:
Retirada de la aguja comprimiendo
con los dedos por encima y por
debajo de la salida de la guía y al
mismo tiempo se va introduciendo
la cánula del introductor a través
de la guía

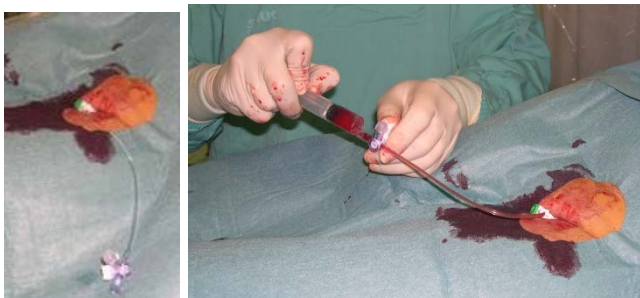


Figura 43G. Tercer paso: Conexión
del introductor a un puerto
colateral con llave de tres vías que
permite una perfusión con suero
fisiológico heparinizado evitando la
coagulación del acceso

(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

En la Figura 44 se explica el procedimiento de la introducción de la microguía a través del microcatéter.

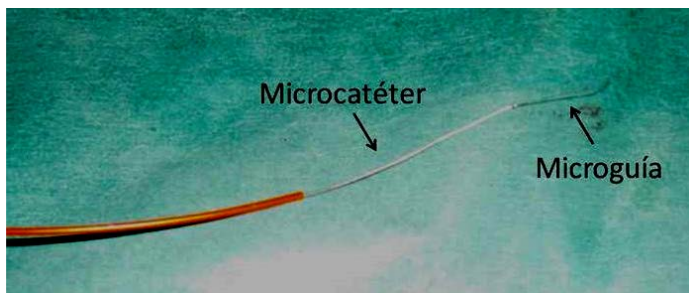


Figura 44A. La microguía se introduce a través del microcatéter

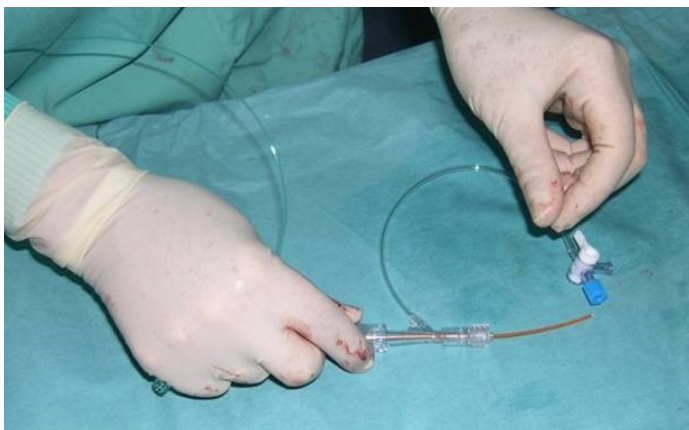


Figura 44B. El microcatéter y la microguía se introducen por la llave en Y

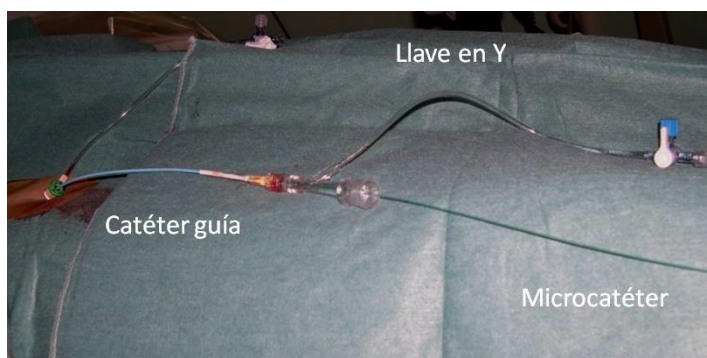


Figura 44C. La llave en Y (con microcatéter y microguía) se conecta al catéter guía

(Origen: Sección de Neurointervencionismo del HUMS de Zaragoza)

6.4.3. Procedimiento de embolización

Existe una gran variedad de material embolizante: agentes líquidos (adhesivos y no adhesivos), partículas y agentes mecánicos.

Dentro de los agentes embolizantes líquidos adhesivos (cianocrilatos) se utilizó Histoacryl® (B.Braun Aesculap AG, Tuttlingen, Alemania), compuesto por nBCA que es un material que polimeriza al ser expuesto con soluciones iónicas (Figura 45), y Glubran 2® (GEM Srl, Viareggio, Italia), que combina nBCA y MS que confiere un tiempo de polimerización mayor al nBCA y una menor adherencia al catéter, lo que permite unas inyecciones más prolongadas con mejor penetración (Figura 46).

Hay que indicar que se utilizó Lipiodol Ultra-Fluide® (480 mg I/ml) (Guerbet, Roissy CdG Cedex, Francia) como contraste radiopaco en solución inyectable para mezclarlo

con estos adhesivos líquidos adhesivos para retardar su polimerización y controlar la embolización ya que permite visualizar la mezcla (Figura 47).

Como agente embolizante líquido no adhesivo se utilizó Onyx[®] (Micro Therapeutics Inc., Irvine, California, EEUU), que es una disolución de EVOH en DMSO (Figura 48). Al evaporarse el DMSO, el EVOH se solidifica formando una esponja que actúa como masa ejerciendo una obstrucción mecánica. Presenta una baja viscosidad y al no ser adhesivo, no hay riesgo de pegar el microcatéter aunque éste podría quedar atrapado por un efecto mecánico durante la inyección, por lo que debe utilizarse con microcatéteres que tengan fragmentos desprendibles (ej. Sonic[®]).

Figura 45. Histoacryl[®] (B.Braun Aesculap AG)



Figura 46. Glubran 2[®] (GEM Srl)



Figura 47. Lipiodol Ultra-Fluide[®] (Guerbet)



Figura 48. Onyx® (Micro Therapeutics Inc)



Se emplearon distintas partículas de PVA diseñadas para la oclusión vascular con tamaños entre 45-150, 150-250, 250-355, 355-500, 500-710, 710-1000 y 1000-1180 μm . Los productos utilizados fueron Ivalon® (Nycomed Ingenor, Paris, Francia) (Figura 49), Contour® (Target Therapeutics/Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts, EEUU), Embosphere® (Biosphere medical, Inc., Ockland, Massachussets, EEUU) y Bead Block® (BioCure Inc., Norcross, Georgia, EEUU).

Figura 49. Ivalon®



Como agentes mecánicos se utilizaron coils de liberación tanto electrolítica como mecánica. En el primer grupo se incluyen GDC® (Guglielmi Detachable Coil) (Target Therapeutics/Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts, EEUU), que presenta cuatro componentes (alambre de acero inoxidable, porción intermedia de platino, pequeña espiral de acero inoxidable y una espiral de platino formando una espiral tridimensional); Micrus® Microcoil System (Micrus Endovascular Corp, San Jose, California, EEUU), que son microcoils de platino con sistema de liberación propia; NXT Detachable Coil (Micro Therapeutics, Inc., Irvine, California, EEUU), que consiste en una bobina de embolización de 0.018" conectada a un sistema de guía de acero

inoxidable, con sistema de desconexión específico; y Matrix2[®] Detachable Coils (Target Therapeutics/Boston Scientific Corp, Natick, Massachusetts, EEUU), que son espirales formadas por una aleación de platino y tungsteno cubiertas con un polímero absorbible y acopladas a una guía de acero inoxidable.

Como coils de liberación mecánica se empleó Hydrocoil[®] Embolic System (HES) (MicroVention, Inc., Tustin, California, EEUU), que es una espiral de platino unida a sistema de liberación mediante fluidos.

A veces en el mismo procedimiento se combinaron varios agentes embolizantes, como por ejemplo, partículas con agente líquido adhesivo; agente líquido adhesivo y no adhesivo o coils con agente líquido adhesivo.

Para aplicar los cianocrilatos se mezclaron con Lipiodol Ultra-Fluide[®] y se cargaron en una jeringa con la que previamente se había aspirado 0.5 cm³ de suero glucosado al 10%. La inyección del agente se realizó a través de un microcatéter (flujodependiente o con microguía), que previamente había sido conectado mediante una llave en Y al catéter guía (Figura 50). La inyección fue controlada mediante escopia de forma lenta y progresiva con el objetivo de rellenar uno o varios compartimentos del nido. Cuando el pegamento se introdujo en el interior de la vena o refluyó hacia la arteria aferente, la inyección se detuvo y se reanudó otra vez; si no se continuaba rellenando el nido, se retiraba rápidamente el microcatéter, para evitar su progresión al sistema venoso y evitar así el reflujo. Al final de la inyección y justo antes de retirar rápidamente el microcatéter, el pegamento se aspiró lentamente. Este proceso de oclusión intracompartimental se repitieron con todos los compartimentos del nido, requiriendo varios microcateterismos y varias sesiones de embolizaciones (Valavanis, 2003).

Para aplicar el EVOH, se aspiró 0.8 ml de DMSO en una jeringa de 1 ml y se inyectó posteriormente entre 0.25-0.33 ml de DMSO en el microcatéter o en el espacio muerto que deja libre el microcatéter; después se rellenó una jeringa de 1 ml con Onyx[®] y se conectó la jeringa al microcatéter teniendo cuidado de que no entrara aire en el momento del acoplamiento; una vez conectada, se giró 180° y se empezó a inyectar de forma muy lenta hasta obtener un reflujo que rodeara al microcatéter; después se esperó aproximadamente 2 min (el DMSO es tóxico para la pared de los vasos cerebrales pudiendo causar unas consecuencias devastadoras si se inyecta demasiado rápido). Después se reinició la inyección lentamente controlando su comportamiento mediante escopia. En caso de exceso de reflujo por la arteria aferente, se paró unos minutos y se reanudó de nuevo. Una vez "atrapado" el microcatéter, se embolizó con efecto "lava", pasando el Onyx[®] de un compartimento a otro de la MAV. Una vez que se dió por finalizada la embolización de la MAV, se procedió a retirar el microcatéter con mucho cuidado ejerciendo una tracción suave y continua para evitar la rotura de la arteria. A veces, su retirada no fue posible debido al atrapamiento del microcatéter, por lo que éste se seccionó a nivel de la ingle.



Figura 50A. Introducción del Glubran 2® en un recipiente



Figura 50B. Aspirado del Lipiodol Ultra-Fluide®



Figura 50C. Mezcla de Glubran 2® y Lipiodol Ultra-Fluide®



Figura 50D. Carga de la mezcla en una jeringa



Figura 50E. Inyección de la mezcla a través de un microcatéter Magic® previamente conectado mediante una llave en Y al catéter guía Envoy®

El microcatéter (cualquiera de los materiales empleados) se retiró después de una inyección, permaneciendo el catéter guía in situ para la próxima microcateterización.

Durante cada sesión se registró el número de pedículos embolizados por MAV.

Al término de cada procedimiento, se retiró el introductor femoral y se realizaron unos 30 min de compresión manual sobre el sitio de punción arterial. Se utilizaron dispositivos de cierre arterial como el Angio-Seal™ Vascular Closure Device (St. Jude Medical Inc, EEUU) o Perclose™ Suture-Mediated Closure System (Abbott Vascular Inc, EEUU). Se indica reposo absoluto y estricto durante las siguientes 24 h.

Una vez finalizado el procedimiento, se procedió a realizar una arteriografía post-embolización para evaluar la reducción del volumen del MAV, obteniendo el volumen final, el volumen quitado y el porcentaje del volumen quitado (expresado en cm³ y en %) y la desaparición o no de los factores angioarquitecturales de sangrado.

En caso de ser necesario sesiones adicionales, se programaron con intervalos de 2 a 3 meses.

6.5. Seguimiento y control de los pacientes

Se procedió a anotar si se presentaron complicaciones técnicas, isquémicas o hemorrágicas durante la embolización y la presencia o no de déficits transitorios o permanentes tras la embolización.

En función del resultado se establecieron dos grupos: cierre completo o parcial. Se consideró cierre completo cuando el porcentaje de obliteración se aproximó al 100%, realizando una arteriografía de control aproximadamente al mes y al año para confirmarlo, considerándolo como embolización curativa.

Se consideró cierre parcial mediante embolización cuando la obliteración del nido no fue del 100% observando restos en la arteriografía de control, o bien porque la MAV resangró y el paciente falleció, o bien porque tras las sesiones de embolización se interrumpió el tratamiento por decisión del paciente. Además pueden existir pacientes en los que por sus características arteriográficas de la MAV (grandes, de localización profunda...) son incurables, realizándose la embolización con un fin paliativo, es decir, que una obliteración parcial del nido fue suficiente para aliviar la sintomatología.

En función del grado de obliteración conseguido tras cada sesión de embolización se programaron sucesivas sesiones aproximadamente cada 2-3 meses, hasta conseguir la obliteración completa del nido por embolización, que se confirmó un año después mediante una arteriografía cerebral de control.

Por otra parte, a algunos de los pacientes sometidos a embolización se les consideró candidatos para la cirugía o radiocirugía después de una o varias sesiones de embolización (bien porque mediante embolización no se había podido obliterar al

100% el nido o porque persistían ramas aferentes residuales no embolizables por ser normales o por inestabilidad del microcatéter). La decisión de remitir a cirugía o radiocirugía a estos pacientes fue tomada por un comité multidisciplinar atendiendo las características de los pacientes y de las MAV de manera individualizada.

Los pacientes que fueron remitidos a cirugía tras la embolización, fue realizada por el Servicio de Neurocirugía del HUMS en un intervalo de tiempo entre 3 y 4 meses. Posteriormente a la escisión microquirúrgica del resto de la MAV se realizó una arteriografía aproximadamente a los 3 meses para comprobar la completa escisión.

Hemos de indicar que la recomendación para los pacientes que se remitieron a radiocirugía tras la embolización, se realizó emitiendo un informe a hospitales de Madrid ya que en Zaragoza no se disponía de este tratamiento. Estos pacientes fueron remitidos al Hospital Ruber Internacional (radiocirugía por Gamma Knife) y a la Clínica San Francisco de Asís y Hospital de Puerta de Hierro (radiocirugía con acelerador lineal). Por vía telefónica, se llamó a los pacientes a los que habíamos remitido a Madrid para informarnos de la fecha de su radiocirugía y una vez obtenido la fecha, se hizo un posterior llamamiento a los 3 años de la fecha de radiocirugía para indicarles que debían venir al HUMS para realizarse una arteriografía de control para confirmar la obliteración completa. En ese periodo de tiempo hasta los 3 años, estos pacientes fueron controlados bien en Madrid o en su hospital de referencia (Logroño o Zaragoza) mediante RM cerebrales, a los 9 meses tras la radiocirugía y posteriormente cada año.

Hubo un subgrupo de pacientes que se consideraron como cierre parcial por embolización y radiocirugía, ya que en su control arteriográfico final, se seguía observando restos de MAV o bien porque en ese periodo de tiempo, la MAV sangró provocando el fallecimiento del paciente.

6.6. Análisis estadísticos

6.6.1 Recogida de datos

La historia clínica y los estudios de imagen se revisaron de forma retrospectiva recogiendo la información a partir del Archivo del HUMS. Con este fin se diseñó una ficha con los datos de cada paciente (Anexo I), otra ficha para las características de las MAV (Anexo II), un tercer modelo de ficha para cada sesión de embolización (Anexo III), y finalmente una ficha para recoger los datos de los tratamientos no embolizantes (Anexo IV).

Los registros obtenidos se introdujeron en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2003, y después se importaron al programa estadístico SPSS 19.0 para Windows con el fin de realizar su validación y posterior análisis estadístico.

6.6.2. Definición de las variables

A continuación describiremos las variables correspondientes a los datos recogidos durante el estudio, agrupándolas en distintos bloques temáticos.

6.6.2.1. Características genéricas del paciente

Con el fin de caracterizar la muestra estudiada se recogió información sobre el sexo y la edad.

- **Sexo:** Se definió como una variable cualitativa dicotómica con las categorías: *Hombre* y *Mujer*.
- **Edad de presentación clínica:** Corresponde a la edad de los pacientes en el momento de la presentación clínica de la MAV (o de su hallazgo casual durante una prueba de diagnóstico por imagen) y se calculó como la diferencia entre la fecha de presentación y la fecha de nacimiento de los pacientes. Por lo tanto se trata de una variable cuantitativa continua medida en años.

Con el fin de facilitar el análisis estratificado de otras variables incluidas en el estudio se creó una variable cualitativa ordinal con tres categorías posibles, en función de los terciles: *Menor de 30 años*, *De 31 a 45 años* y *Mayor de 45 años*.

6.6.2.2. Presentación clínica

Inicialmente se recogió directamente la información sobre la ***presentación clínica de debut de la MAV*** como una variable cualitativa nominal.

Antes de realizar el análisis estadístico se clasificaron los diferentes modos de presentación clínica en una variable dicotómica, en función de la presencia o no de hemorragia (*Cuadro hemorrágico* y *Cuadro no hemorrágico*).

Además se incluyó información más detallada sobre las diferentes presentaciones clínicas presentadas.

6.6.2.3. Estudios de imagen

En el estudio de diagnóstico por imagen de la MAV en el momento de su detección se recogió la información correspondiente a localización, tipo, tamaño y angioarquitectura de la MAV.

- **Localización de la MAV:** Se recogió como una variable abierta, que para ser procesada estadísticamente se desglosó en las siguientes variables cualitativas nominales:
 - **Localización hemisférica:** Se refiere a la localización de la MAV en el cerebro cuando la lesión se localiza exclusivamente en un lado o en otro (hemisferio derecho o izquierdo). Si la MAV afecta a la línea media de forma bilateral se

clasifica como interhemisférica. Por tanto las categorías posibles fueron: *Derecha, Interhemisférica e Izquierda.*

- **Localización según región anatómica:** Se trata de una variable que recoge la localización detallada de la MAV: *Frontal, Parietal, Temporal, Occipital, Cuerpo calloso, Tálamo, Cápsula interna, Ganglios basales, Cerebelo y Tronco encéfalo.*
- **Localización anatómica general:** Según la región anatómica de la MAV, su posición con respecto al tentorio y su profundidad se agruparon en tres categorías: *Lobar* (Frontal, Parietal, Temporal y Occipital), *Infratentorial* (Cerebelo y Tronco encéfalo) y *Profunda* (Cuerpo calloso, Tálamo, Cápsula interna y Ganglios basales).
- **Tipo de MAV:** La tipología de la MAV se definió como una variable cualitativa nominal, en la que se contemplaron las siguientes categorías: *MAV pial pura, MAV mixta y MAV compleja (pial + fistula dural).*
- **Dimensiones de la MAV:** El tamaño de la MAV (antes y después de la embolización) se estableció en función de diferentes criterios:
 - **Volumen:** Se estimó utilizando el método de Pasqualin y colaboradores (1991), y en función del valor obtenido se definieron cinco categorías: *Muy pequeño (<5 cm³), Pequeño (5-10 cm³), Mediano (10-30 cm³), Grande (30-100 cm³) y Muy grande (>100 cm³).*
 - **Tamaño:** Corresponde al diámetro máximo de la MAV en cm, y se crearon tres categorías: *Menos de 3 cm, De 3 a 6 cm y Más de 6 cm.*
 - **Índice morfológico:** Este índice busca evaluar la homogeneidad de la MAV y en función de su valor cuantitativo se generó una variable cualitativa ordinal con las siguientes tres categorías: *Regular (IM ≥ 0.67)* (cuando presentan forma esférica), *Irregular (0.33 < IM < 0.67)* y *Muy irregular (IM ≤ 0.33)* (cuando presentan diferencias entre los tres ejes).
 - **Grado de obliteración:** Se trata de una variable cuantitativa que expresa en porcentaje (%) la reducción del volumen inicial de tras la embolización, y se calcula como $100 * (\text{Volumen}_{\text{inicial}} - \text{Volumen}_{\text{final}}) / \text{Volumen}_{\text{inicial}}$.
- **Elocuencia:** Se trata de una variable dicotómica (*Elocuente y No elocuente*).
- **Drenaje venoso:** Se trata de una variable cualitativa con las siguientes categorías: *Superficial, Profundo y Mixto.*

- **Escala de Spetzler y Martin:** Esta variable ordinal se define en función de un esquema simplificado basado en el tamaño, la localización de la elocuencia y el drenaje venoso, contemplándose seis grados posibles (*I, II, III, IV, V y VI*).
- **Escala de Lawton:** Sólo se aplicó en las MAV de grado III según la escala de Spetzler y Martin, y se estableció como una variable cualitativa con cuatro posibles categorías: *III-* ($S_1E_1V_1$), *III+* ($S_2E_1V_0$), *III* ($S_2E_0V_1$) y *III** ($S_3E_0V_0$).
- **Factores angioarquitecturales de riesgo sangrado:** Se recogió de forma individual la información correspondiente a siete factores de riesgo de sangrado usando variables dicotómicas (*Presencia / Ausencia*). Los factores analizados fueron: *Vena única de drenaje, Sólo drenaje profundo, Ectasias venosas, Estenosis venosas, Fístulas intranidales, Aneurismas intranidales y Aneurismas en arterias nutricias.*

Además se calculó en una variable cuantitativa discreta el *Nº total de factores de riesgo de sangrado* en cada MAV antes y después de la embolización. A partir de esta variable se generó otra variable dicotómica correspondiente a la *Existencia de algún factor de riesgo vascular* asociado a la MAV (*Ausencia / Presencia de uno o más factores*)

6.6.2.4. Embolización

En el siguiente apartado se enumeran las variables que describen las características correspondientes al procedimiento de embolización aplicado a cada MAV y los resultados obtenidos:

- **Decisión de embolizar:** Se recogió como una variable dicotómica, cuyas categorías fueron *MAV embolizadas* y *MAV no embolizadas*.
- **Tiempo de espera entre diagnóstico y embolización:** En una variable cuantitativa se calculó los días transcurridos entre el diagnóstico de la MAV y la primera sesión de embolización, y adicionalmente se creó una variable categórica ordinal con las siguientes categorías: *Menor o igual de 7 días, De 8 a 30 días y Más de 30 días.*
- **Sesiones de embolización:** En primer lugar se contabilizaron el número total de sesiones de embolización llevadas a cabo en una variable cuantitativa discreta.
- **Pedículos embolizados:** Se recogieron como una variable cuantitativa discreta absoluta (*Número de pedículos por MAV*), y complementariamente se calculó una variable cuantitativa discreta relativa a la variable anterior (*Número de pedículos embolizados por sesión*).

- **Material de embolización:** Se creó en primer lugar una variable nominal donde se indicaba el material utilizado (*PVA*, *Histoacryl*[®], *Glubran 2*[®] y *Onyx*[®]) y posteriormente se agruparon según el tipo de material: *Sólido* (*PVA*), *Líquido adhesivo* (*Histoacryl*[®] y *Glubran 2*[®]) y *Líquido no adhesivo* (*Onyx*[®]).
- **Complicaciones:** Variable general que establece la existencia de alguna complicación que se desglosa en las siguientes:
 - *Complicaciones técnicas:* Hemos considerado al atrapamiento del microcatéter por el material de embolización, perforación del microcatéter y la rotura del nido o de arteria nutricia al retirar el microcatéter.
 - *Complicaciones isquémicas:* Desarrollo de eventos embólicos o trombóticos secundarios al paso de material a una arteria normal distal al nido o por la oclusión de arterias normales proximales al nido pero distales a la punta del microcatéter.
 - *Complicaciones hemorrágicas:* Desarrollo de hemorragia intracraneal cuando se produce la oclusión de arteria de características normales o por el paso de material a vena de drenaje.
 - *Existencia de déficits neurológicos:* motores o sensitivos, clasificados en transitorios o permanentes.
- **Objetivo:** Se diferenció según el objetivo terapéutico del tratamiento embolizante aplicado (*Paliativo*, *Curativo* y *Adyuvante*).
- **Resultado:** En esta variable se recogió el resultado correspondiente al éxito técnico, es decir, si se logra el cierre completo de la MAV mediante embolización y verificada por un control angiográfico posterior (*Éxito*, *Continúa con otro tratamiento* y *Renuncia*).

6.6.2.5. Otros tratamientos

Finalmente incluimos la información correspondiente a los tratamientos aplicados tras la embolización:

- **Tipo de tratamiento secundario:** Se aplicaron dos tipos de tratamiento: *Cirugía* y *Radiocirugía*.
- **Tiempo de espera entre última sesión de embolización y tratamiento no embolizante:** Número de días transcurridos entre ambos tratamientos.
- **Resultado:** Variable cualitativa que recoge el resultado del tratamiento combinado de la embolización con un segundo tratamiento. Como en el caso

anterior se evaluó el cierre completo de la MAV verificado por un control arteriográfico al tiempo establecido para cada procedimiento. Esta variable es dicotómica (*Éxito y Fracaso*).

6.6.3. Análisis estadístico

En primer lugar se procedió a describir las variables según la escala de medición utilizada. En el caso de las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas, mientras que en las variables cuantitativas se utilizaron la media y la mediana como estimadores de tendencia central y la desviación estándar como estimador de dispersión (Daniel, 2000).

La inferencia estadística se realizó estableciendo un error α en 0.05 correspondiente a un nivel de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre dos variables cualitativas se construyó una tabla de contingencia y se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, salvo los casos en que la proporción de celdas con valores esperados menores de 5 fue superior a 20% en los que se utilizaron como alternativas la prueba exacta de Fisher (en tablas 2x2) o la prueba de Razón de Verosimilitudes (*Likelihood Ratio*) (para el resto de las tablas). En el caso particular de variables cualitativas pareadas se aplicó la prueba de McNemar (Daniel, 2000).

En el caso de las variables cuantitativas se evaluó en primer lugar si eran compatibles con una distribución normal aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, de forma que cuando la distribución era normal se aplicaron pruebas paramétricas, y cuando no fue normal se aplicaron las pruebas no paramétricas (Daniel, 2000).

Para la comparación de medias (asociación entre una variable cuantitativa y una cualitativa) se utilizaron las pruebas paramétricas de t de Student para muestras independientes corregida según la homogeneidad de las varianzas estimada con la prueba de Levene (dos medias) o la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) (más de dos medias), o sus alternativas no paramétricas: U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. En el caso de comparación de más de dos medias, para determinar diferencias entre categorías se utilizó el test post-hoc de Duncan después de la ANOVA o la prueba de U de Mann-Whitney aplicada por parejas de categorías después de la prueba de Kruskal-Wallis (Daniel, 2000).

Finalmente para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas se estimaron los coeficientes de correlación de Pearson (r) o de Spearman (rho), pruebas paramétrica y no paramétrica respectivamente (Daniel, 2000).

Los datos fueron analizados con el programa SPSS 19.0 para Windows.

7. Resultados



7. Resultados

7.1. Caracterización de los pacientes estudiados y su clínica de debut

7.1.1. Sexo

Se obtuvo una muestra de 137 pacientes, de los cuales 79 (57.7%) fueron hombres y 58 (42.3%) fueron mujeres. Dos casos presentaron una MAV doble (un hombre y una mujer), por lo que el total de MAV estudiadas fueron 139.

7.1.2. Edad de presentación clínica

La media de edad de la presentación clínica fue de 38.1 años, y no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres (Tabla 25). El rango de edades fue muy amplio variando entre los 6 y 78 años de edad.

Tabla 25. Edad de presentación clínica según el sexo

Sexo	n	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Hombre	79	39.7 \pm 15.8	7	78
Mujer	58	35.9 \pm 15.2	6	74
Total	137	38.1 \pm 15.6	6	78

Significación según la prueba t de Student, $p=0.168$

Al estudiar la distribución de los sexos según las tres categorías de edad no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 26), a pesar de que en la categoría de pacientes que debutan clínicamente con más de 45 años son mayoritariamente varones.

Tabla 26. Distribución de sexos según categoría de edad

Sexo	<30 años	31-45 años	>45 años	Total
Hombre	52.1%	51.1%	71.4%	57.7%
Mujer	47.9%	48.9%	28.6%	42.3%
n (%)	48 (35.0%)	47 (34.3%)	42 (30.7%)	137 (100.0%)

Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0.095$

7.1.3. Clínica de presentación

En relación con los cuadros hemorrágicos (38.0%) fueron mayoritariamente hemorragias intraparenquimatosas (HIP) (71.2%), teniendo menor frecuencia las

hemorragias subaracnoideas (HSA) (9.6%) y diversas presentaciones complejas (Tabla 27). Hay que indicar que no se presentó ninguna hemorragia intraventricular (HIV) de forma aislada. Al contabilizar de forma separada los tres tipos de hemorragias intracraneales en los 52 pacientes que debutaron con hemorragia se observaron un total de 43 HIP, 10 HSA y 9 HIV (Tabla 28).

Tabla 27. Clínica de debut

Tipo	n	%	Clínica de debut	n	%
Cuadros hemorrágicos	52	38.0%	Hemorragia intraparenquimatosa (HIP)	37	27.0%
			Hemorragias complejas	10	7.3%
			Hemorragia subaracnoidea (HSA)	5	3.6%
Cuadros no hemorrágicos	85	62.0%	Convulsiones	45	32.8%
			Cefalea	16	11.7%
			Déficits neurológicos no hemorrágicos	15	10.9%
			Hallazgo casual	9	6.6%

Tabla 28. Clínica de debut de tipo hemorrágico (n=52)

Clínica de debut hemorrágico	n	%	
Hemorragia intraparenquimatosa (HIP)	37	71.2%	
Hemorragia subaracnoidea (HSA)	5	9.6%	
	HIP + HIV	5	9.6%
Hemorragias complejas	HSA + HIV	4	7.7%
	HIP + HSA	1	1.9%

En nuestro estudio la mayoría los pacientes seleccionados se presentaron con una clínica no hemorrágica (62.0%) (Tabla 27). En estos pacientes la mayoría presentaron convulsiones (52.8%), y en menor medida cefaleas (18.8%) (Tabla 29).

Tabla 29. Clínica de debut de tipo no hemorrágico (n=85)

Clínica de debut no hemorrágico	n	%	
Convulsiones	45	52.9%	
Cefalea	16	18.8%	
Hallazgo casual	9	10.6%	
Déficits neurológicos no hemorrágicos	Déficit sensitivo	4	4.7%
	Déficit motor	3	3.5%
	Ataxia cerebelosa	3	3.5%
	Alteraciones visuales	3	3.5%
	Disartria ACVA isquémico	1	1.2%
	Neuralgia trigémino	1	1.2%

Al analizar la frecuencia de la presentación clínica hemorrágica o no hemorrágica en relación con el sexo y la edad de los pacientes se observó que no existía una asociación estadísticamente significativa (Tabla 30).

Tabla 30. Relación de la clínica de debut con el sexo y la edad

	Cuadros no hemorrágicos		Cuadros hemorrágicos		p
	n	%	n	%	
Hombre	51	64.6%	28	35.4%	0.479 ^{x2}
Mujer	34	58.6%	24	41.4%	
<30 años	31	64.6%	17	35.4%	0.501 ^{x2}
31-45 años	31	66.0%	16	34.0%	
>45 años	23	54.8%	19	45.2%	
Total	85	62.0%	52	38.0%	
	n	Media ± DE	n	Media ± DE	
Edad (años)	85	37.40 ± 14.35	52	39.23 ± 17.53	0.528 ^t

X²: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

t: Significación según la prueba t de Student

7.2. Datos morfológicos y angioarquitectura de las MAV

7.2.1. Localización de la MAV

En la Tabla 31 se muestra la localización de las 139 MAV estudiadas. Se puede observar que el 83.5% son de localización lobar, con una distribución equitativa en ambos hemisferios. Tan sólo un 2.9% de las MAV se localizaron en el espacio interhemisférico, y de éstas la mayoría fueron de localización profunda.

La distribución más detallada de la localización de las MAV se puede consultar en la Tabla 32. La localización más frecuente fue en el lóbulo parietal con un total de 53 MAV (38.13%) de predominio en el lóbulo parietal izquierdo.

Tabla 31. Localización anatómica general de las MAV

	Hemisferio Izquierdo	Inter-hemisférico	Hemisferio Derecho	Total	
				n	%
Lobar	50.0%	0.0%	50.0%	116	83.5%
Infratentorial	47.4%	10.5%	42.1%	19	13.7%
Profunda	25.0%	50.0%	25.0%	4	2.9%
Total	48.9%	2.9%	48.2%	139	100.0%

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0.001$

Tabla 32. Localización anatómica detallada de las MAV

	Hemisferio Izquierdo	Inter-hemisférico	Hemisferio Derecho	Total	
				n	%
Parietal	50.9%	-	49.1%	53	38.1%
Frontal	41.7%	-	58.3%	24	17.3%
Occipital	56.5%	-	43.5%	23	16.5%
Temporal	50.0%	-	50.0%	16	11.5%
Cuerpo calloso	-	100.0%	-	2	1.4%
Tálamo	50.0%	-	50.0%	2	1.4%
Cerebelo	52.9%	-	47.1%	17	12.2%
Tronco encéfalo	-	100.0%	-	2	1.4%
Total	48.9%	2.9%	48.2%	139	100.0%

En la Tabla 33 se constata que no existe relación del sexo ni la edad con la localización en los dos hemisferios o en el espacio interhemisférico.

Tabla 33. Relación de la localización hemisférica de las MAV con sexo y edad del paciente

	Hemisferio Izquierdo	Inter-hemisférico	Hemisferio Derecho	n	p
Hombre	43.8%	3.8%	52.5%	80	0.320 ^{RV}
Mujer	55.9%	1.7%	42.4%	59	
<30 años	51.0%	4.1%	44.9%	49	0.442 ^{RV}
31-45 años	47.9%	0.0%	52.1%	48	
>45 años	47.6%	4.8%	47.6%	42	
Total	48.9%	2.9%	48.2%	139	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Sin embargo según la localización anatómica general (Tabla 34) se aprecian diferencias estadísticamente significativas según la edad, ya que en los pacientes de 31 a 45 años prácticamente todas las MAV (46/48) fueron lobares, y se observó una proporción significativamente mayor de MAV infratentoriales en los mayores de 45 años con un 23.8%, en comparación con el grupo de edad < 30 años con un 14.3% y un 4.2% en los pacientes de 31 a 45 años.

Tabla 34. Relación de la localización anatómica de las MAV con sexo y edad del paciente

	Lobar	Infratentorial	Profunda	n	p
Hombre	80.0%	15.0%	5.0%	80	0.085 ^{RV}
Mujer	88.1%	11.9%	0.0%	59	
<30 años	83.7%	14.3%	2.0%	49	0.008 ^{RV}
31-45 años	95.8%	4.2%	0.0%	48	
>45 años	69.0%	23.8%	7.1%	42	
Total	83.5%	13.7%	2.9%	139	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

De forma significativa, la mayoría de las MAV lobares son MAV no hemorrágicas (63.8%), mientras que la mayoría de las infratentoriales se presentan con hemorragia (57.9%). Todas las MAV de localización profunda son MAV no hemorrágicas (Tabla 35).

En la Tabla 36 se analiza la relación entre la localización anatómica general (lobar, infratentorial y profunda) y la presentación clínica en el caso de las MAV no hemorrágicas, y se comprueba que existe una asociación estadísticamente significativa ($p_{RV}=0.027$). De forma que si un paciente debuta con convulsiones, es muy raro que presente una MAV de localización infratentorial (2.2%), mientras que un porcentaje significativo de MAV que se presentan con déficits neurológicos están asociados con MAV infratentoriales (31.3%).

Tabla 35. Relación de la clínica de presentación con localización anatómica de las MAV

	Hemorrágica	No hemorrágica	n	p
Lobar	36.2%	63.8%	116	0.029 ^{RV}
Infratentorial	57.9%	42.1%	19	
Profunda	0.0%	100.0%	4	
Total	38.1%	61.9%	139	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 36. Relación de la localización anatómica de las MAV con clínica de presentación no hemorrágica (n=86)

	Lobar	Infratentorial	Profunda	n	p
Convulsiones	95.6%	2.2%	2.2%	45	0.027 ^{RV}
Déficits neurológicos	56.3%	31.3%	12.5%	16	
Cefalea	87.5%	6.3%	6.3%	16	
Hallazgo casual	88.9%	11.1%	0.0%	9	
Total	86.0%	9.3%	4.7%	86	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.2.2. Tipo de MAV

En nuestro estudio la mayoría de las MAV fueron piales puras (89.2%), 9.4% mixtas y tan sólo dos casos fueron MAV complejas (1.4%) (Tabla 37). Por otra parte hay que indicar que no se observó que el tipo de MAV estuviera significativamente asociada con el sexo ($p_{RV}=0.651$), la edad ($p_{RV}=0.119$), la presentación clínica ($p_{RV}=0.173$) y la localización anatómica general ($p_{RV}=0.572$).

Tabla 37. Distribución de las MAV según tipo

	n	%
MAP pial pura	124	89.2%
MAV mixta	13	9.4%
MAV compleja	2	1.4%
Total	139	100.0%

7.2.3. Dimensiones iniciales de las MAV

Las dimensiones iniciales de las 139 MAV estudiadas fueron analizadas teniendo en cuenta su volumen, su tamaño y su índice morfológico.

El **volumen inicial** promedio en el momento del diagnóstico fue de $8.4 \pm 24.1 \text{ cm}^3$. Se observó una asociación estadísticamente significativa ($p_{MW}=0.026$) con la clínica de debut, observando que, en promedio, las MAV hemorrágicas eran más pequeñas

que las MAV no hemorrágicas. En nuestro estudio, la media del volumen inicial de las MAV hemorrágicas fue de 11.1 cm³, mientras que las MAV no hemorrágicas doblaron ese volumen (22.9 cm³) (Tabla 38). Si analizamos la clínica de presentación ampliada, es decir, como presentación hemorrágica, convulsiones, déficits neurológicos, cefalea y hallazgo casual, las MAV como hallazgo casual (asintomáticas) triplicaron de forma significativa el volumen de las MAV hemorrágicas ($p_{KW}=0.026$) (Tabla 38).

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas del volumen inicial de la MAV con el resto de variables analizadas: sexo ($p_{MW}=0.541$), edad al diagnóstico ($p_{KW}=0.401$) y localización anatómica general ($p_{KW}=0.359$).

Tabla 38. Relación del volumen inicial (cm³) de las MAV con clínica de presentación

	Media ± DE	Mediana	n	p
MAV hemorrágicas	11.1 ± 11.7	7.50	53	0.026 ^{MW}
MAV no hemorrágicas	22.9 ± 28.4	11.88	86	
Hemorragia	11.1 ± 11.7 ^a	7.50	53	0.026 ^{KW}
Convulsiones	24.3 ± 30.4 ^{ab}	9.38	45	
Déficits neurológicos	18.0 ± 31.2 ^{ab}	6.63	16	
Cefalea	18.5 ± 19.0 ^{ab}	13.50	16	
Hallazgo casual	32.9 ± 28.2 ^b	21.44	9	
Total	18.44 ± 24.14	10.50	139	

MW: Significación según la prueba U de Mann-Whitney

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis. Superíndices distintos indican diferencias significativas aplicando la prueba U de Mann-Whitney por parejas

Complementariamente, tal y como describimos en el apartado de Material y Métodos, dividimos las MAV en cinco categorías según intervalos de volumen, y observamos que las MAV más frecuentes (34.5%) son las que presentaron un volumen mediano (Tabla 39). La mayoría de las MAV con volumen grande (30-100 cm³) y muy grande (>100 cm³) correspondieron a MAV no hemorrágicas mientras que las de volumen muy pequeño fueron principalmente MAV hemorrágicas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p_{\chi^2}=0.032$).

Tabla 39. Relación del volumen inicial categorizado de las MAV con clínica de presentación

	Hemorrágica	No hemorrágica	Total	n	p
Muy pequeño (<5 cm ³)	34.0%	26.7%	29.5%	41	0.032 ^{RV}
Pequeño (5-10 cm ³)	24.5%	16.3%	19.4%	27	
Mediano (10-30 cm ³)	37.7%	32.6%	34.5%	48	
Grandes (30-100 cm ³)	3.8%	20.9%	14.4%	20	
Muy grandes (>100 cm ³)	0.0%	3.5%	2.2%	3	
Total	53	86	100.0%	139	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Finalmente indicamos que al analizar el volumen de la MAV por categorías no encontramos asociación estadística ni con el sexo ($p_{\chi^2}=0.758$), ni con la edad al diagnóstico ($p_{\chi^2}=0.307$), ni con la localización anatómica general ($p_{\chi^2}=0.214$).

En cuanto al **tamaño** de las MAV considerado como el diámetro mayor de los tres ejes (x, y, z) medido en cm, el 38.1% de las MAV fueron pequeñas (<3 cm), 56.8% fueron medianas (3-6 cm) y 5.0% fueron grandes (>6 cm).

Es importante destacar que en este caso el tamaño de las MAV no estuvo significativamente asociado con ninguna de las variables analizadas hasta el momento: sexo ($p_{RV}=0.390$), edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.797$), clínica de debut ($p_{RV}=0.566$) y localización anatómica general ($p_{RV}=0.475$).

Por último al analizar el **índice morfológico** calculado se observó que del total de las 139 MAV estudiadas, un 9.4% presentaron una morfología muy irregular ($IM \leq 0.33$); 36.0% mostraron una morfología irregular ($0.33 < IM < 0.67$) y más de la mitad (54.7%) tuvieron morfología regular ($IM \geq 0.67$).

Como en el caso del tamaño, el índice morfológico no estuvo asociado ni con sexo ($p_{\chi^2}=0.943$), ni con la edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.565$) ni con la clínica de debut ($p_{\chi^2}=0.724$), ni con la localización anatómica general ($p_{RV}=0.597$).

7.2.4. Drenaje venoso de la MAV

De las 139 MAV estudiadas, la mayoría de ellas presentaron un drenaje venoso superficial (60.4%), una tercera parte tenían un drenaje mixto (33.1%) y una pequeña proporción (6.5%) presentaron un drenaje profundo.

Se observó una asociación significativa ($p_{RV}<0.001$) con la localización anatómica general de las MAV, y que la mayoría de las MAV lobares presentaron un drenaje venoso superficial (66.4%). Sin embargo las MAV infratentoriales fueron fundamentalmente mixtas (42.1%) o superficiales (36.8%), mientras que las MAV profundas tenían un drenaje venoso profundo o mixto (Tabla 40).

Tabla 40. Relación del drenaje venoso de las MAV con localización anatómica general

	Superficial	Mixto	Profundo	n	p
Lobar	66.4%	31.0%	2.6%	116	<0.001 ^{RV}
Infratentorial	36.8%	42.1%	21.1%	19	
Profunda	0.0%	50.0%	50.0%	4	
Total	60.4%	33.1%	6.5%	139	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Hay que indicar que en el tipo de drenaje venoso no influyó el sexo ($p_{X^2}=0.492$), ni la edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.075$), ni la clínica de presentación ($p_{X^2}=0.778$).

En relación con otras variables relacionadas con las dimensiones de la MAV tampoco se observaron diferencias significativas: volumen categorizado ($p_{RV}=0.072$), tamaño ($p_{RV}=0.187$) e índice morfológico ($p_{RV}=0.228$).

7.2.5. Elocuencia

Más de la mitad de MAV estudiadas (57.6%) se localizaron en un área elocuente, y no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa con las variables anteriormente analizadas: sexo ($p_{X^2}=0.305$), edad al diagnóstico ($p_{X^2}=0.439$), clínica de debut ($p_{X^2}=0.112$), localización anatómica general ($p_{RV}=0.563$), volumen categorizado ($p_{X^2}=0.597$), tamaño ($p_{RV}=0.672$), índice morfológico ($p_{X^2}=0.131$) y drenaje venoso ($p_{X^2}=0.251$).

7.2.6. Escala de Spetzler y Martin

En primer lugar hay que indicar que la mayoría fueron de grado II (33.1%) y III (33.1%). También hubo una proporción relevante de MAV de grado I (17.3%) y IV (12.2%). Por último hay que indicar que fueron bastante infrecuentes las MAV de grado V (1.4%) y VI (2.9%).

Continuando con la sistemática de análisis seguida hasta el momento, se observaron algunas asociaciones estadísticamente significativas con las variables previamente analizadas: dimensiones, elocuencia y drenaje venoso. Con el resto de variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: sexo ($p_{RV}=0.149$), edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.239$), clínica de presentación ($p_{RV}=0.221$) y localización anatómica ($p_{RV}=0.751$).

Al analizar la relación del grado de la MAV según la escala de Spetzler-Martin con el volumen inicial categorizado se observó una relación estadísticamente significativa ($p_{RV}<0.001$). Por una parte hay que indicar que todas las MAV de grado I presentaron un volumen inferior a 10.0 cm³. Sin embargo en las de grados II a IV se apreció una gran variabilidad en el volumen de la MAV, aunque con una tendencia a que el volumen fuera mayor conforme mayor era el grado de Spetzler-Martin. No comentaremos los resultados obtenidos para las MAV de grado V y VI ya que sus frecuencias son demasiado reducidas (Tabla 41).

Lo mismo ocurrió cuando se analizó el grado de la MAV según la escala de Spetzler-Martin con el tamaño de la MAV, encontrándose una asociación estadísticamente significativa ($p_{RV}<0.001$). Todas las MAV de grado I fueron MAV pequeñas, mientras que la mitad de las MAV de grado II eran pequeñas y la otra mitad medianas. Se observó

una variabilidad en el tamaño de las MAV de grado III y IV, presentándose con los tres tipos de tamaño, aunque con un ligero predominio de tamaño mediano. Debido a la escasa muestra de MAV con grado V y VI, no comentaremos los resultados (Tabla 42).

Tabla 41. Relación de la escala de Spetzler-Martin con volumen inicial de la MAV

Escala Spetzler-Martin	Muy pequeño (<5 cm ³)	Pequeño (5-10 cm ³)	Mediano (10-30 cm ³)	Grande (30-100 cm ³)	Muy grande (>100 cm ³)	Total	n
I	70.8%	29.2%	0.0%	0.0%	0.0%	17.3%	24
II	32.6%	21.7%	32.6%	13.0%	0.0%	33.1%	46
III	13.0%	15.2%	50.0%	17.4%	4.3%	33.1%	46
IV	17.6%	11.8%	58.8%	11.8%	0.0%	12.2%	17
V	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	1.4%	2
VI	0.0%	25.0%	0.0%	50.0%	25.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

Tabla 42. Relación de la escala de Spetzler-Martin con tamaño inicial de la MAV

Escala Spetzler-Martin	Pequeñas (<3 cm)	Medianas (3-6 cm)	Grandes (> 6 cm)	Total	n
I	100.0%	0.0%	0.0%	17.3%	24
II	43.5%	56.5%	0.0%	33.1%	46
III	15.2%	78.3%	6.5%	33.1%	46
IV	5.9%	88.2%	5.9%	12.2%	17
V	0.0%	0.0%	100.0%	1.4%	2
VI	25.0%	50.0%	25.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

Se evidenció una asociación estadísticamente significativa ($p_{RV} = 0.003$) con el índice morfológico. La mayoría de las MAV de grado I presentaron una morfología regular (79.2%), mientras que la morfología de las MAV de grado III era más irregular de lo esperado y menos regular de lo esperado, con unas frecuencias de 56.5% y de 37.0% respectivamente. Las MAV de grado II presentaron los tres tipos de morfología. Ninguna de las MAV de grado V presentó una morfología regular (aunque por el tamaño reducido de la muestra, no llega a ser concluyente). Y finalmente aunque en las MAV de grado VI se observó que la mayoría presentó una morfología regular, no llegó a ser representativo por el escaso número de MAV de grado VI (Tabla 43).

En cuanto al drenaje venoso, conforme aumentaba el grado de las MAV, disminuía el número de MAV con drenaje superficial y aumentaba el número de MAV con drenaje profundo, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{RV} < 0.001$). A partir del grado III, aumentó el número de MAV con drenaje mixto, siendo las MAV de grado IV las de mayor frecuencia con drenaje mixto (82.4%) (Tabla 44)

Tabla 43. Relación de la escala de Spetzler-Martin con índice morfológico de la MAV

Escala Spetzler-Martin	Muy irregular (IM ≤ 0.33)	Irregular (0.33 < IM < 0.67)	Regular (IM ≥ 0.67)	Total	n
I	4.2%	16.7%	79.2%	17.3%	24
II	6.5%	30.4%	63.0%	33.1%	46
III	6.5%	56.5%	37.0%	33.1%	46
IV	29.4%	23.5%	47.1%	12.2%	17
V	50.0%	50.0%	0.0%	1.4%	2
VI	0.0%	25.0%	75.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, p=0.003

Tabla 44. Relación de la escala de Spetzler-Martin con drenaje venoso de la MAV

Escala Spetzler-Martin	Drenaje venoso superficial	Drenaje venoso mixto	Drenaje venoso profundo	Total	n
I	100.0%	0.0%	0.0%	17.3%	24
II	82.6%	13.0%	4.3%	33.1%	46
III	43.5%	47.8%	8.7%	33.1%	46
IV	5.9%	82.4%	11.8%	12.2%	17
V	0.0%	50.0%	50.0%	1.4%	2
VI	25.0%	75.0%	0.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, p<0.001

Al analizar la relación del grado de la MAV según la escala de Spetzler-Martin con la elocuencia se observó una relación estadísticamente significativa ($p_{RV} < 0.001$).

La escala de Spetzler y Martin estuvo relacionada con la elocuencia de la MAV ($p_{RV} < 0.001$). Todas las MAV de grado I y casi todas las MAV de grado II eran no elocuentes mientras que todas las MAV de grado IV, V y VI fueron elocuentes. Sin embargo la proporción de MAV no elocuentes y elocuentes fue bastante similar en las MAV de grado III (Tabla 45).

Tabla 45. Relación de la escala de Spetzler-Martin con elocuencia de la MAV

Escala Spetzler-Martin	MAV no elocuente	MAV elocuente	Total	n
I	100.0%	0.0%	17.3%	24
II	73.9%	26.1%	33.1%	46
III	47.8%	52.2%	33.1%	46
IV	0.0%	100.0%	12.2%	17
V	0.0%	100.0%	1.4%	2
VI	0.0%	100.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, p<0.001

7.2.7. Escala de Lawton

En la Tabla 46 se muestra la subclasificación de las MAV de grado III según la escala de Lawton. El subtipo más frecuente encontrado fue el de III (S₂E₀V₁), con el 41.3% (nido entre 3-6 cm,; no elocuente y drenaje profundo).

Tabla 46. Subtipos de la MAV de grado III (escala de Lawton)

Escala de Lawton	n	%
III- (S ₁ E ₁ V ₁)	7	15.2%
III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	17	37.0%
III (S ₂ E ₀ V ₁)	19	41.3%
III* (S ₃ E ₀ V ₀)	3	6.5%
Total	46	100.0%

De manera similar que con la escala de Spetzler-Martin, se observaron asociaciones estadísticamente significativas con las variables previamente analizadas: dimensiones, drenaje venoso y elocuencia. La diferencia con la escala de Spetzler-Martin es que no hubo asociación estadísticamente significativa con el índice morfológico ($p_{RV}=0.335$). Con el resto de variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: sexo ($p_{RV}=0.426$), edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.473$), clínica de presentación ($p_{RV}=0.507$) y localización anatómica ($p_{RV}=0.298$).

Al analizar la escala de Lawton con el volumen inicial categorizado se observó una relación estadísticamente significativa ($p_{RV}<0.001$) (Tabla 47).

Tabla 47. Relación de la escala de Lawton con volumen inicial de la MAV

Escala de Lawton	Muy pequeño (<5 cm ³)	Pequeño (5-10 cm ³)	Mediano (10-30 cm ³)	Grandes (30-100 cm ³)	Muy grandes (>100 cm ³)	Total	n
III- (S ₁ E ₁ V ₁)	71.4%	28.6%	0.0%	0.0%	0.0%	15.2%	7
III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	5.9%	23.5%	70.6%	0.0%	0.0%	37.0%	17
III (S ₂ E ₀ V ₁)	0.0%	5.3%	57.9%	31.6%	5.3%	41.3%	19
III* (S ₃ E ₀ V ₀)	0.0%	0.0%	0.0%	66.7%	33.3%	6.5%	3

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p<0.001$

Analizando la relación de la escala de Lawton con el tamaño de las MAV, se observa que todas las MAV con subtipo de Lawton III- (S₁E₁V₁) son pequeñas, las del subtipo III+ (S₂E₁V₀) y III (S₂E₀V₁) son medianas y las del subtipo III* (S₃E₀V₀) son grandes, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p_{RV}<0.001$) (Tabla 48).

En cuanto a la elocuencia, todas las MAV con subtipo III- (S₁E₁V₁) y III+ (S₂E₁V₀) estaban localizadas en áreas elocuentes, mientras que las MAV con subtipo III

(S₂E₀V₁) y III* (S₃E₀V₀) eran MAV localizadas en áreas no elocuentes ($p_{RV} < 0.001$) (Tabla 49).

Tabla 48. Relación de la escala de Lawton con tamaño inicial de la MAV

Escala de Lawton	Pequeñas (<3 cm)	Medianas (3-6 cm)	Grandes (> 6 cm)	Total	n
III- (S ₁ E ₁ V ₁)	100.0%	0.0%	0.0%	15.2%	7
III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	0.0%	100.0%	0.0%	37.0%	17
III (S ₂ E ₀ V ₁)	0.0%	100.0%	0.0%	41.3%	19
III* (S ₃ E ₀ V ₀)	0.0%	0.0%	100.0%	6.5%	3

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

Tabla 49. Relación de la escala de Lawton con elocuencia de la MAV

Escala de Lawton	MAV no elocuente	MAV elocuente	Total	n
III- (S ₁ E ₁ V ₁)	0.0%	100.0%	15.2%	7
III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	0.0%	100.0%	37.0%	17
III (S ₂ E ₀ V ₁)	100.0%	0.0%	41.3%	19
III* (S ₃ E ₀ V ₀)	100.0%	0.0%	6.5%	3

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

De la misma manera, la escala de Lawton estuvo asociada con el drenaje venoso, siendo esta relación estadísticamente significativa ($p_{RV} < 0.001$). Se observó que todas las MAV con subtipo III+ (S₂E₁V₀) y III* (S₃E₀V₀) presentaban drenaje superficial. En los subtipos III- (S₁E₁V₁) III (S₂E₀V₁), la variable V₁ estaba integrada por MAV que presentaron fundamentalmente drenaje mixto (Tabla 50).

Tabla 50. Relación de la escala de Lawton con drenaje venoso de la MAV

Escala de Lawton	Drenaje venoso superficial	Drenaje venoso profundo	Drenaje venoso mixto	Total	n
III- (S ₁ E ₁ V ₁)	0.0%	28.6%	71.4%	15.2%	7
III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	100.0%	0.0%	0.0%	37.0%	17
III (S ₂ E ₀ V ₁)	0.0%	10.5%	89.4%	41.3%	19
III* (S ₃ E ₀ V ₀)	100.0%	0.0%	0.0%	6.5%	3

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

7.2.8. Factores angioarquitecturales de riesgo de sangrado

En primer lugar hay que destacar que la mayoría de las MAV (82 de 139, 59.0%) presentaron al menos un factor de riesgo de sangrado.

De todas las variables analizadas, con la única que se evidenció una relación estadísticamente significativa fue con la escala de Spetzler-Martin. Con el resto de variables no se observó una relación estadísticamente significativa: sexo ($p_F=0.174$); edad al diagnóstico ($p_{X^2}=0.862$); cuadro de presentación hemorrágica ($p_F=0.265$); localización anatómica de las MAV ($p_{RV}=0.678$); dimensiones de la MAV (volumen inicial, $p_{X^2}=0.586$; tamaño, $p_{RV}=0.290$; índice morfológico, $p_{X^2}=0.241$); drenaje venoso ($p_{X^2}=0.153$) y la elocuencia ($p_F=0.098$).

Al analizar la asociación con la escala de Spetzler-Martin ($p_{RV}=0.021$) se pudo ver que la mayoría de las MAV de grado II y IV presentaron factores de riesgo (70.0%), mientras que todas las MAV de grado V presentaron factores de riesgo (Tabla 51). Es relevante destacar que la escala de Lawton para las MAV de grado III no estuvo relacionada con los factores de riesgo vascular iniciales ($p_{RV}=0.969$).

Tabla 51. Relación de los factores de riesgo de sangrado con la escala de Spetzler-Martin

Grado Spetzler-Martin	MAV sin factores de riesgo	MAV con factores de riesgo	Total	n
I	66.7%	33.3%	17.3%	24
II	28.3%	72.0%	33.1%	46
III	45.7%	54.3%	33.1%	46
IV	29.4%	71.0%	12.2%	17
V	0.0%	100.0%	1.4%	2
VI	50.0%	50.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p=0.021$

En cuanto al número de factores de riesgo inicialmente detectados, lo más frecuente fue uno por MAV en el 40.0% de los casos. El máximo número de factores fue de tres, aunque fue relativamente infrecuente (6.5%) (Tabla 52).

Tabla 52. Número de factores de riesgo por MAV

Número de factores de riesgo	n	%
0	57	41.0%
1	55	40.0%
2	18	13.0%
3	9	6.5%
Total	139	100.0%

Para finalizar este apartado, en la Tabla 53 se muestran los tipos de factores de riesgo de sangrado analizados por MAV en orden de frecuencia creciente. El factor de riesgo que más frecuentemente se presentó en las MAV fue la ectasia venosa con un 30.2%.

Tabla 53. Tipos de factores de riesgo por MAV

Tipos de factores de riesgo	n	%
Ectasias venosas	42	30.2%
Fístulas intranidales	27	19.4%
Vena única de drenaje	17	12.2%
Aneurismas en arterias nutricias	11	7.9%
Estenosis venosas	10	7.2%
Aneurismas intranidales	8	5.8%
Solo drenaje profundo	3	2.2%
Total	139	100.0%

7.3. Embolización de las MAV

Del total de las 139 MAV, se realizó tratamiento embolizante en 127 MAV en el periodo comprendido entre febrero de 1991 hasta febrero del 2008. En las 12 MAV (8.6%) restantes no se recurrió a la embolización: 4 se consideraron inoperables, 3 se trataron directamente con cirugía y 5 se trataron directamente con radiocirugía. En la Tabla 54 se detallan los motivos por los que la embolización se descartó como tratamiento de primera elección.

Tabla 54. MAV que no recibieron embolización como tratamiento principal

MAV inoperables	MAV no embolizable	- Nido disperso - Ramas aferentes pequeñas - Mala posición de los microcatéteres por acodaduras/bucles en las ramas aferentes	4
	MAV no quirúrgica ni radioquirúrgica	- Nido disperso - Área elocuenta	
MAV tratadas directamente con cirugía	MAV no embolizable	- Mala posición de los microcatéteres - Desestructuración del nido secundario a evacuación de hematoma	3
	MAV no radioquirúrgica	- Edad temprana del paciente - Localización inaccesible	
MAV tratadas directamente con radiocirugía	MAV no embolizable	- Ramas aferentes pequeñas	5
	MAV no quirúrgica	- Localización inaccesible	

Hay que indicar que la decisión de no embolizar a esas 12 MAV no estuvo significativamente asociada con el sexo ($p_{\chi^2}=0.580$), ni la edad al diagnóstico ($p_{RV}=0.222$), ni con la clínica de presentación ($p_F=0.373$), ni con la localización anatómica general de las MAV ($p_{RV}=0.297$).

Sin embargo se observó una asociación significativa con la escala de Spetzler-Martin, aunque en el análisis por separado de las variables que constituyen la escala de Spetzler-Martin no se encontró esa asociación: dimensiones de la MAV (volumen inicial, $p_{RV}=0.148$; tamaño, $p_{RV}=0.064$; índice morfológico, $p_{RV}=0.704$); elocuencia ($p_{\chi^2}=0.580$) y drenaje venoso ($p_{RV}=0.403$).

Al analizar la decisión de embolizar o no a las MAV en relación con la escala de Spetzler-Martin, se observó que no recibieron tratamiento embolizante ninguna MAV de grado VI, que coinciden con las 4 MAV consideradas como inoperables. Hubo 5 (21.0%) MAV de grado I que no se embolizaron, y corresponden a 2 MAV a las que se

les trató mediante cirugía y 3 MAV con radiocirugía. Estas 5 MAV se diagnosticaron a principios y mediados de la década de los 90, cuando todavía no existía la disponibilidad actual de microcatéteres más selectivos, y por otra parte en aquella época, se consideraba que la mejor opción de tratamiento para las MAV de grado I era la cirugía o la radiocirugía. Tampoco recibió tratamiento embolizante una MAV de grado II, a la que se le realizó directamente cirugía y una MAV de grado III y una MAV de grado IV a las que directamente se realizó radiocirugía. Curiosamente todas las MAV de grado V de nuestra muestra sí que se embolizaron ($p_{RV} < 0.001$) (Tabla 55).

Tabla 55. Relación de la decisión de no embolizar con escala de Spetzler-Martin

Escala Spetzler-Martin	MAV no embolizadas	MAV embolizadas	Total	n
I	21.0%	79.2%	17.3%	24
II	2.2%	97.8%	33.1%	46
III	2.2%	97.8%	33.1%	46
IV	5.9%	94.1%	12.2%	17
V	0.0%	100.0%	1.4%	2
VI	100.0%	0.0%	2.9%	4

Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes, $p < 0.001$

En el caso particular de las MAV de grado III la decisión de embolizar no se asoció de forma significativa con la escala de Lawton ($p_{RV} = 0.273$).

En el análisis de los factores de riesgo de sangrado, el hecho de que una MAV se presentara con factores de sangrado no se observó una relación estadísticamente significativa ($p_F = 0.550$), y cuando se analizaron los factores de riesgo de forma individual, el único factor que mostró una asociación estadísticamente significativa fue cuando la MAV se presentó con una única vena de drenaje ($p_F = 0.041$). Hay que destacar que en 4 (23.5%) de las MAV con una única vena de drenaje no se empleó el tratamiento embolizante como tratamiento principal (Tabla 56).

Tabla 56. Relación de la decisión de no embolizar con única vena de drenaje

	MAV no embolizadas	MAV embolizadas	n	p
MAV sin única vena de drenaje	6.6%	93.5%	122	0.041 ^F
MAV con única vena de drenaje	23.5%	76.5%	17	
Total	8.6%	91.4%	139	

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

Como se ha comentado antes, con el resto de factores de riesgo vascular no se encontró una asociación estadísticamente significativa: MAV con sólo drenaje profundo ($p_F > 0.999$); MAV con ectasias venosas ($p_F = 0.347$); MAV con estenosis venosas

($p_F=0.601$); MAV con fístulas intranidales ($p_F=0.123$); MAV con aneurismas intranidales ($p_F>0.999$) y MAV con aneurismas en arterias nutricias ($p_F=0.598$). Tampoco hubo una asociación estadísticamente significativa con el recuento de factores de riesgo de sangrado por MAV ($p_{RV}=0.141$).

7.3.1. Sesiones de embolización y pedículos embolizados

En esta segunda fase del estudio, a la hora de analizar el número de sesiones de embolización, hubo 2 MAV de las que no se pudo obtener el número exacto de sesiones realizadas, por lo que la muestra analizada corresponde a 125 MAV.

Durante los 17 años del periodo de estudio se realizaron un total de 254 sesiones de embolización con una media de 2.0 ± 1.2 sesiones por MAV durante las que se embolizaron un total de 495 pedículos, con una media de 3.9 ± 3.8 pedículos por MAV y un número promedio de pedículos por sesión de 1.7 ± 0.8 .

El máximo número de sesiones por MAV fueron 6 (en el 2.4% de las MAV), mientras que la mayoría de las MAV recibieron una sola sesión de embolización (42.4%) (Tabla 57). Como dato anecdótico indicaremos que el máximo número de pedículos embolizados en una MAV fue de 24 a lo largo de 6 sesiones de embolización.

Tabla 57. Distribución de las MAV según número de sesiones de embolización

Sesiones de embolización	n	%
1 sesión	53	42.4%
2 sesiones	35	28.0%
3 sesiones	23	18.4%
4 sesiones	11	8.8%
5 sesiones	0	0.0%
6 sesiones	3	2.4%
Total	125	100.0%

El número de sesiones de embolización no mostró una asociación estadísticamente significativa con el sexo ($p_{RV}=0.277$), edad ($p_{RV}=0.396$), clínica de presentación ($p_{RV}=0.123$) ni con la localización anatómica general de las MAV ($p_{RV}=0.886$).

Así mismo, no mostró una asociación estadísticamente significativa con la escala de Spetzler-Martin ($p_{RV}=0.136$) ni con la escala de Lawton ($p_{RV}=0.180$). Analizando por separado los componentes de la escala de Spetzler-Martin, no se observó asociación estadísticamente significativa con la elocuencia ($p_{RV}=0.968$) ni con el drenaje venoso ($p_{RV}=0.063$). Sin embargo se observó asociación estadísticamente significativa con el tamaño ($p_{RV}=0.002$) y volumen de la MAV ($p_{RV}<0.001$).

Ya hemos indicado que se realizó una sola sesión de embolización a un elevado porcentaje de MAV. Eso fue especialmente evidente en las MAV de volumen muy pequeño (74.3%) y además se puede apreciar que el número de sesiones de embolización realizadas aumenta conforme mayor era el volumen de la MAV (Tabla 58).

Lo mismo ocurrió con el tamaño de las MAV, encontrándose esta relación estadísticamente significativa ($p_{RV} < 0.001$), siguiendo la misma tendencia observada en la tabla anterior de forma que a medida que aumentaba tamaño de las MAV, mayor era el número de sesiones de embolización realizadas (Tabla 59).

Tabla 58. Relación del número de sesiones de embolización con volumen de MAV

Volumen MAV	Sesiones					n	p
	1	2	3	4	6		
Muy pequeño (<5 cm ³)	74.3%	22.9%	2.9%	0.0%	0.0%	35	0.002 ^{RV}
Pequeño (5-10 cm ³)	41.7%	33.3%	12.5%	12.5%	0.0%	24	
Mediano (10-30 cm ³)	27.7%	27.7%	29.8%	10.6%	4.3%	47	
Grande (30-100 cm ³)	22.2%	27.8%	27.8%	16.7%	5.6%	18	
Muy grande (>100 cm ³)	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1	
Total	53	35	23	11	3	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 59. Relación del número de sesiones de embolización con tamaño de MAV

Tamaño MAV	Sesiones					n	p
	1	2	3	4	6		
Pequeño (<3 cm)	65.9%	27.3%	2.3%	4.5%	0.0%	44	<0.001 ^{RV}
Mediano (3-6 cm)	29.3%	28.0%	28.0%	12.0%	2.7%	75	
Grande (>6 cm)	33.3%	33.3%	16.7%	0.0%	16.7%	6	
Total	53	35	23	11	3	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Analizando los factores de riesgo de sangrado por separado, se encontró una asociación estadísticamente significativa con las ectasias venosas ($p_{RV} = 0.009$). Se observó que cuando una MAV presentó ectasias venosas, el número de sesiones de embolización aumentó, encontrando pocas MAV con ectasias venosas con solo una sesión de embolización (Tabla 60).

También se observó una asociación estadísticamente significativa con las fístulas intranidales ($p_{RV} = 0.039$). Se constató que cuando la MAV presentaba fístulas intranidales, se realizó un mayor número de sesiones de embolización (Tabla 61).

Con el resto de factores de sangrado analizados, no se encontró una asociación estadísticamente significativa (única vena de drenaje, $p_{RV} = 0.252$; sólo drenaje

profundo, $p_{RV}=0.701$; estenosis venosas, $p_{RV}=0.489$, aneurismas intranidales, $p_{RV}=0.445$; aneurismas en arterias nutricias, $p_{RV}=0.403$) así como con el número de factores de riesgo de sangrado por MAV ($p_{RV}=0.318$).

Tabla 60. Relación del número de sesiones de embolización con ectasias venosas

	Sesiones					n	p
	1	2	3	4	6		
MAV sin ectasias venosas	50.0%	27.9%	15.1%	7.0%	0.0%	86	0.009 ^{RV}
MAV con ectasias venosas	25.6%	28.2%	25.6%	12.8%	7.7%	39	
Total	53	35	23	11	3	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 61. Relación del número de sesiones de embolización con fístulas intranidales

	Sesiones					n	p
	1	2	3	4	6		
MAV sin fístulas intranidales	47.5%	29.3%	13.1%	8.1%	2.0%	99	0.039 ^{RV}
MAV con fístulas intranidales	23.1%	23.1%	38.5%	11.5%	3.5%	26	
Total	53	35	23	11	3	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.3.2. Material de embolización

En las 125 MAV embolizadas, se utilizó material líquido adhesivo en 111 (88.8%): Histoacryl[®] en 75 (60.0%) y Glubran 2[®] en 36 (28.8%); material líquido no adhesivo (Onyx[®]) en 12 (9.6%) y exclusivamente material sólido (PVA) sólo en 2 (1.4%).

En 2 de las 75 MAV embolizadas con Histoacryl[®], también se empleó PVA en la primera parte de la embolización. Estas MAV corresponden a los primeros casos del periodo de estudio (años 1994 y 1995) y tras la embolización fueron remitidas a cirugía (con cierre completo) y a radiocirugía (sin cierre tras 3 años de seguimiento).

En el caso de las dos MAV embolizadas únicamente con PVA (también realizadas al inicio del estudio: 1994 y 1995), una de ellas se cerró con sólo embolización (aunque a los 4 meses desarrolló una fístula de seno lateral) y la otra se derivó a cirugía tras la embolización y se logró el cierre completo.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el material sólido (PVA) y la edad de presentación ($p_{RV}=0.014$), ya que las cuatro MAV embolizadas con PVA se realizaron en pacientes entre 31-45 años.

Del resto de las variables analizadas, únicamente se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el material utilizado y el índice morfológico de la MAV ($p_{RV}=0.001$) (Tabla 62).

Las MAV de morfología muy irregular no se embolizaron nunca con material líquido no adhesivo (Onyx[®]), embolizándose con material líquido adhesivo y/o sólido (PVA). El material líquido adhesivo (tanto Histoacryl[®] como Glubran 2[®]) se empleó cualquiera que fuera la morfología de la MAV (muy irregular, irregular o regular). Sólo se empleó material sólido (PVA) cuando la MAV presentó una morfología muy irregular.

Tabla 62. Relación del material de embolización con índice morfológico de MAV

IM	Material de embolización			n	p
	Sólido	Líquido adhesivo	Líquido no adhesivo		
Muy irregular (IM≤0.33)	18.2%	81.8%	0.0%	11	0.002 ^{RV}
Irregular (0.33<IM<0.67)	0.0%	80.4%	19.6%	46	
Regular (IM≥0.67)	0.0%	95.6%	4.4%	68	
Total	2	111	12	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.3.3. Complicaciones relacionadas con la embolización

Hubo complicaciones relacionadas con la embolización en 23 MAV: 15 (12.0%) sufrieron complicaciones relacionadas con la técnica; 4 (3.2%) sufrieron complicaciones isquémicas y 4 (3.2%) sufrieron complicaciones hemorrágicas. Hubo varios casos en que una MAV sufrió más de una complicación, así, entre las 15 MAV con complicaciones relacionadas con la técnica, dos MAV tuvieron dos complicaciones; de las cuatro MAV con complicaciones isquémicas, en una MAV hubo dos complicaciones. Hubo dos MAV que tuvieron complicaciones de varios tipos: complicación relacionada con la técnica e isquémica en una MAV y en la otra MAV una complicación técnica y dos isquémicas.

Tabla 63. Resumen de las complicaciones en MAV a las que se les realizó embolización

Tipo de complicación	Nº de complicaciones	Nº de muertes
Relacionadas con la técnica de embolización	17	0
Microcatéter atrapado por el material de embolización	3	0
Paso de material a vena	10	0
Perforación del microcatéter sin fuga de material	1	0
Comunicación/cierre de arteria de características normales	2	0
Disección de rama patológica	1	0
Complicaciones isquémicas	5	0
Complicaciones hemorrágicas	4	1
Total	26	1

7.3.3.1. Relación entre los diferentes tipos de complicaciones

De las cuatro MAV con **complicaciones isquémicas**, 3 MAV se relacionaron de manera significativa ($p_F=0.005$) con complicaciones técnicas (Tabla 64).

Tabla 64. Relación entre complicaciones técnicas y complicaciones isquémicas

		Complicaciones isquémicas		Total	
		No	Sí		
Complicaciones técnicas	No	109 (99.1%)	1 (0.9%)	110	0.005 ^F
	Sí	12 (80.0%)	3 (20.0%)	15	
Total		121	4	125	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

La primera MAV debutó con convulsiones, estaba localizada en el lóbulo frontal derecho con un nido compacto con volumen pequeño (4.2 cm^3) y con un diámetro máximo de 2 cm. Se rellenaba desde la ACA izquierda y ramas silvianas izquierdas. Presentaba un drenaje superficial y estaba en área no elocuente (Grado I). Se le practicó una sesión de embolización con microcatéter Flowrider[®] y Onyx[®]. Durante la embolización, el microcatéter quedó atrapado en el material de embolización y al intentar retirarlo se produjo una complicación con espasmo arterial, que para solucionarlo se inyectó intraarterialmente Nimotop. Aun así, el microcatéter quedó a tensión y no se pudo retirar, por lo que se dejó subcutáneamente en la región inguinal. Tras ello, el paciente quedó con déficit neurológico permanente motor.

El segundo caso debutó con HIP y se trataba de una MAV cerebelosa izquierda, de pequeño tamaño (volumen de 0.75 cm^3 y diámetro máximo de 1.5 cm), en área elocuente y drenaje superficial (Grado II). Presentaba aportes desde ramas de la ACS izquierda. Se realizó una sesión de embolización mediante microcatéter Marathon[®] y Onyx[®]. Al proceder a la cateterización con Marathon[®] se observó que era muy complicada por la angulación que la arteria presentaba en su ostium respecto a la arteria basilar. Una vez cateterizado, se observó la salida de una arteria normal, por lo que hubo que situarse en una posición más intranidal para obviar dicha arteria que vascularizaba la porción superior cerebelosa. Se procedió a la inyección con Onyx[®] y hubo que efectuar múltiples paradas por la tendencia a englobar al microcatéter por el reflujo. Una vez embolizada, se procedió a retirar el microcatéter, pero hubo mucha dificultad, ya que el extremo del microcatéter había quedado englobado. Después se consiguió retirarlo y se observó que se había producido un espasmo de la arteria vertebral izquierda por lo que se trató con Nimotop intraarterial.

Posteriormente se comprobó la situación de la arteria basilar mediante la cateterización de la arteria vertebral izquierda y durante ese cateterismo, se observó

una estenosis a la altura de las salidas de las ACS debida a trombos. Entonces, se procedió al cateterismo de la arteria basilar desde la arteria vertebral derecha y se observó una apertura de todo el tronco basilar pero con migración de la porción trombosada en el segmento P1-P2 derecho y en la ACS derecha, por lo que se trató *in situ* con fibrinolíticos. Posteriormente se produjeron infartos cerebeloso y occipital derechos, quedando un déficit permanente motor.

El tercer caso correspondió a una MAV localizada en el lóbulo parietal derecho que también se presentó con convulsiones. Era un nido de volumen mediano (15.7 cm³) y diámetro máximo de 3.5 cm; presentaba un aporte principal desde rama silviana derecha y otros aportes secundarios desde la ACA derecha, ramas corticales de la ACP derecha y rama coroidea, con drenaje superficial y en área no elocuente (Grado II). Se le practicaron cuatro sesiones de embolización mediante Histoacryl[®]. En la segunda sesión, se produjo una disección de una rama patológica con fuga del material al ventrículo lateral y a la tienda del cerebelo, de las que no hubo déficit neurológico.

La cuarta MAV con complicación isquémica no se relacionó con una complicación técnica durante la embolización. Se localizó en el lóbulo parietal izquierdo y debutó con convulsiones. Era de tamaño mediano con un diámetro máximo de 3 cm, con aportes desde la ACA y ACM izquierdas y drenaje venoso superficial, en área elocuente (Grado III). Se realizaron dos sesiones de embolización utilizando Magic[®] 1.2F y Glubran 2[®]. En la primera sesión, al embolizar el segundo pedículo, se produjo un espasmo arterial a través del acceso para poder embolizar del segmento A1 izquierdo que se trató con Nimotop intraarterial. No se produjo déficit neurológico.

De las cuatro **complicaciones hemorrágicas**, una de ellas se relacionó con una de las complicaciones técnicas; sin embargo esta asociación no era estadísticamente significativa ($p_F=0.404$) (Tabla 65).

Tabla 65. Relación entre complicaciones técnicas y complicaciones hemorrágicas

		Complicaciones hemorrágicas		Total	
		No	Sí		
Complicaciones técnicas	No	107 (97.3%)	3 (2.7%)	110	0.404 ^F
	Sí	15 (93.3%)	1 (6.7%)		
Total		121	4	125	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

La MAV que presentó complicaciones hemorrágica y técnica debutó con convulsiones y se trataba de una MAV frontal izquierda, con aportes principales

desde la ACM izquierda y secundarios desde la ACA izquierda. La MAV presentó un drenaje venoso mixto y estaba localizada en área no elocuente (Grado III). Se realizaron tres sesiones de embolización ambas con Onyx[®]. A los 3 días de la última sesión de embolización, se observó paso de material de embolización en la parte del drenaje venoso profundo y seguidamente, se produjo una hemorragia intraparenquimatosa frontoparietal izquierda con desplazamiento de la línea media hacia la derecha. El paciente sufrió una pérdida de conciencia con crisis epilépticas quedando con un déficit motor permanente.

De las otras tres MAV que sangraron por la embolización, dos de ellas debutaron ya con HIP y la otra MAV con convulsiones. En una de las ellas, que debutó con HIP, se produjo el sangrado a los 3 días de embolizar, aunque se esperaron 3 meses para embolizar tras el debut clínico hasta que se produjo la reabsorción del hematoma. Se trataba de una MAV parietal izquierda de 4 cm de diámetro máximo con aportes principales silvianos de la ACM izquierda y aportes secundarios desde la ACP izquierda. Estaba en área no elocuente y con un drenaje venoso mixto (Grado III). Presentaba ectasias venosas y un aneurisma de cuello ancho en la trifurcación de la ACM izquierda. En la sesión de embolización se trató la MAV y también el aneurisma, disminuyendo de tamaño las ectasias venosas.

La otra MAV que debutó con hemorragia era una MAV temporal izquierda de gran tamaño (diámetro máximo de 6.5 cm). Presentaba aportes principales desde ramas silvianas izquierdas y aportes secundarios desde la ACA izquierda. Presentaba ectasias y estenosis venosas y fistulas intranidales. Se localizaba en área elocuente y tenía un drenaje venoso mixto (Grado V). Se practicaron dos sesiones de embolización, la primera de ellas a los 7 días y la segunda al mes del debut clínico. En la segunda sesión se produjo un espasmo de la carótida interna que se trató con Nimotop intraarterial, parando la embolización; a las pocas horas manifestó una cefalea intensa, entró en coma con pupilas anisocóricas por hemorragia masiva y finalmente falleció.

La tercera MAV con complicación hemorrágica no asociada con complicaciones técnicas debutó con convulsiones. Se trataba de una MAV frontal derecha de 4 cm de diámetro máximo, localizada en área no elocuente y con drenaje superficial (Grado II). Se le realizaron cuatro sesiones de embolización: la primera de ellas con Onyx[®] y microcatéter Sonic[®] y las restantes con Glubran 2[®]. Tras la primera sesión, se produjo un pequeño hematoma frontal derecho que se reabsorbió.

Se produjeron un total de 11 (8.8%) **déficits neurológicos**, de los cuales 7 fueron transitorios y 4 permanentes. Tan sólo se registró una muerte (0.8%) relacionada con la embolización debida a una complicación hemorrágica, tal y como se ha descrito anteriormente.

Además se observó que los déficits neurológicos se encontraban asociados significativamente con las complicaciones relacionadas con la técnica ($p_F=0.004$) y con las complicaciones isquémicas ($p_F=0.039$). Sin embargo las complicaciones hemorrágicas no estuvieron relacionadas de manera significativa con los déficits neurológicos ($p_F=0.311$), ya que tan sólo se produjo un déficit neurológico permanente asociado a una complicación hemorrágica.

De las 15 MAV con complicaciones técnicas, 5 (33.3%) estuvieron relacionadas con déficits neurológicos, de los cuales 4 fueron déficits permanentes y 1 transitorio. En 2 de los déficits permanentes el microcatéter quedó atrapado por el material; en otro hubo una comunicación y cierre de arteria de características normales y en el otro déficit se produjo paso de material a vena. El déficit transitorio se relacionó con paso de material a vena.

De las cuatro MAV con complicaciones isquémicas, en dos se produjeron déficits neurológicos permanentes. Las complicaciones registradas fueron un espasmo arterial y una migración de trombos.

7.3.3.2. Complicaciones técnicas relacionadas con la embolización

Como ya hemos indicado previamente se produjeron complicaciones relacionadas con la técnica de embolización en 15 MAV (12.0%).

No se encontraron evidencias de asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones técnicas y las variables demográficas (sexo y edad) ni con la clínica de debut (Tabla 66).

Tabla 66. Relación entre complicaciones técnicas con variables demográficas y clínicas de debut

Variable	Categorías	n	%	p
Sexo	Hombre	73	12.3%	>0.999 ^F
	Mujer	52	11.5%	
Edad	0-30 años	42	14.3%	0.746 ^{X2}
	31-45 años	44	9.1%	
	> 45 años	39	12.8%	
Clínica de debut	Hemorrágicas	50	12.0%	>0.999 ^F
	No hemorrágicas	75	12.0%	

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

En cuanto a la localización y las dimensiones iniciales de la MAV no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se relacionaron las complicaciones técnicas con la existencia de drenaje profundo ni con la elocuencia.

Sin embargo se observó una tendencia ($p_{RV}=0.070$) a que las MAV de grado bajo en la escala de Spetzler-Martin (I-III) presentaran complicaciones relacionadas con la técnica en comparación con las MAV de grado mayor (IV-V) que no presentaron ninguna. Al analizar estas complicaciones en relación con la escala de Lawton tampoco se encontró asociación significativa (Tabla 67).

A continuación se analizó la posible influencia de la existencia de factores de riesgo de sangrado en las complicaciones técnicas, sin que se demostrara la existencia de asociación estadísticamente significativa, aunque las MAV con factores de riesgo vascular presentaron el doble de complicaciones (14.7% vs 8.0%) (Tabla 68).

Tabla 67. Relación entre complicaciones técnicas con localización y morfología de la MAV

Variable	Categorías	n	%	p
Localización	Lobar	107	11.2%	0.447 ^{RV}
	Infratentorial	15	20.0%	
	Profunda	3	0.0%	
Volumen inicial	< 5 cm ³	35	11.4%	0.800 ^{RV}
	5-10 cm ³	24	16.7%	
	10-30 cm ³	47	8.5%	
	30-100 cm ³	18	16.7%	
	> 100 cm ³	1	0.0%	
Tamaño inicial	< 3 cm	44	15.9%	0.454 ^{X2}
	3-6 cm	75	10.7%	
	> 6 cm	6	0.0%	
Índice morfológico	IM ≤ 0.33	11	0.0%	0.228 ^{X2}
	0.33 < IM < 0.66	46	17.4%	
	IM ≥ 0.66	68	10.3%	
Drenaje venoso	Superficial	77	15.6%	0.163 ^{RV}
	Mixto	41	7.3%	
	Profundo	7	0.0%	
Elocuencia	No	72	15.3%	0.267 ^F
	Sí	53	7.5%	
Escala Spetzler-Martin	Grado I	19	15.8%	0.070 ^{RV}
	Grado II	44	20.5%	
	Grado III	44	6.8%	
	Grado IV	16	0.0%	
	Grado V	2	0.0%	
Escala de Lawton	III- (S ₁ E ₁ V ₁)	6	0.0%	0.601 ^{RV}
	III (S ₂ E ₀ V ₁)	18	5.6%	
	III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	17	11.8%	
	III* (S ₃ E ₀ V ₀)	3	0.0%	

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Al analizar los factores de riesgo de sangrado por separado, no se observó asociación estadísticamente significativa con ninguno de ellos, excepto con la presencia de aneurismas en arterias nutricias ($p_F=0.027$), ya que se presentaron complicaciones técnicas en el 36.4% de las 11 MAV que presentaban este factor. A continuación describimos las características de estas cuatro MAV.

Tabla 68. Relación entre complicaciones técnicas con factores de riesgo vascular

Variable	Categorías	n	%	p
Factores de riesgo vascular	Ausencia	50	8.0%	0.400 ^F
	Presencia	75	14.7%	
Vena única de drenaje	Ausencia	112	10.7%	0.190 ^F
	Presencia	13	23.1%	
Sólo drenaje profundo	Ausencia	122	12.3%	>0.999 ^F
	Presencia	3	0.0%	
Ectasias venosas	Ausencia	86	12.8%	0.775 ^F
	Presencia	39	10.3%	
Estenosis venosas	Ausencia	115	12.2%	>0.999 ^F
	Presencia	10	10.0%	
Fístulas intranidales	Ausencia	99	10.1%	0.305 ^F
	Presencia	26	19.2%	
Aneurismas intranidales	Ausencia	117	12.0%	>0.999 ^F
	Presencia	8	12.5%	
Aneurismas en arterias nutricias	Ausencia	114	9.6%	0.027 ^F
	Presencia	11	36.4%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

La primera era una MAV parietal derecha con aporte principal desde rama silviana derecha y otros aportes secundarios desde la ACA derecha, ramas corticales de la ACP derecha y rama coroidea, con drenaje superficial y en área no elocuente (Grado II). Se le practicaron cuatro sesiones de embolización mediante Histoacryl[®]. En la segunda sesión, se produjo una disección de una rama patológica con fuga del material al ventrículo lateral y a la tienda del cerebelo, de las que no se derivó ningún déficit neurológico. Esta MAV tenía un aneurisma en la arteria pericallosa de la ACA derecha, que se trató en la cuarta sesión de embolización con Histoacryl[®].

La segunda era una MAV frontal izquierda que debutó con HSA, con un diámetro máximo de 3.5 cm, no elocuente y drenaje venoso superficial (Grado II). Esta MAV presentaba tres aneurismas en ACP derecha, en la ACoA y en la ACoP izquierda. A los 18 días de la HSA se le practicó una sesión de embolización con Glubran 2[®], y mediante coils se trató el aneurisma de la ACoP izquierda, produciéndose un ligero paso de material a vena. Al día siguiente se produjo un hematoma frontal izquierdo

y HIV (que se consideró que no estaba relacionado con la embolización, sino que se produjo probablemente a causa de los aneurismas).

La tercera MAV con aneurismas también debutó con HSA y se trataba de una MAV cerebelosa izquierda de 1.5 cm de diámetro máximo, en área no elocuente y drenaje venoso mixto (Grado II). Presentaba ectasias venosas y un aneurisma en uno de los aportes de la MAV (ACS izquierda). A los 3 días de su HSA se procedió a embolizar la ACS izquierda y se produjo un ligero paso de material a vena. A los 8 días se produjo otra HSA y falleció (aunque no fue a causa de la embolización).

La última MAV se localizó en el lóbulo parietal izquierdo y debutó con convulsiones. Presentaba un diámetro máximo de 3 cm con múltiples aferencias silvianas izquierdas, desde ACA izquierda y un pequeño aporte desde la arteria tálamoestriada con robo desde la ACoP. Estaba en área no elocuente y presentaba un drenaje venoso superficial (Grado II). Tenía un aneurisma intraventricular de 1 cm dependiente de la arteria tálamoestriada que se descubrió durante la tercera sesión de embolización. Se realizaron cuatro sesiones de embolización, y en la segunda sesión, el microcatéter quedó atrapado en el material de embolización, que no se pudo quitar y se depositó endovascularmente. Además entre la segunda y tercera sesión se produjo una HIV sin evidencia de sangrado en el nido embolizado, cuya causa fue el aneurisma inicial. Finalmente el aneurisma se extirpó mediante cirugía.

Finalmente analizamos las complicaciones técnicas con el número de sesiones realizadas, sin observarse asociación estadísticamente significativa. Sin embargo al relacionarlas con el tipo de material líquido empleado se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 69). Se pudo constatar que la mayor frecuencia de complicaciones técnicas se produjeron cuando se empleó Onyx[®] (33.3%), mientras que cuando se emplearon materiales líquidos adhesivos las complicaciones técnicas disminuyeron: Glubran 2[®] (19.4%) e Histoacryl[®] (5.3%) ($p_{RV}=0.010$). De las 12 MAV embolizadas con Onyx[®] las complicaciones técnicas fueron atrapamiento del microcatéter por el material de embolización (3 casos) y paso de material a la vena (1 caso).

Tabla 69. Relación entre complicaciones técnicas con embolización

Variable	Categorías	n	%	p
Nº de sesiones de embolización	1-3 sesiones	111	10.8%	0.374 ^F
	4-6 sesiones	14	21.4%	
Material de embolización (líquido)	Histoacryl [®]	75	5.3%	0.010 ^{RV}
	Glubran 2 [®]	36	19.4%	
	Onyx [®]	12	33.3%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.3.3.3. Complicaciones isquémicas relacionadas con la embolización

Hubo complicaciones isquémicas en cuatro MAV (3.2%). No se encontraron evidencias de asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones isquémicas y las variables demográficas (sexo y edad). Se observó una tendencia ($p_{RV}=0.095$) a que el grupo de edad > 45 años presentara un mayor número de complicaciones en relación a los demás grupos de edad: entre 0-30 años no se observó ninguna complicación isquémica y en el grupo de 31-45 años se observó un 2.3% de complicaciones isquémicas. Aunque hubo una mayor proporción de complicaciones isquémicas en el grupo de las MAV hemorrágicas (4.0%) frente a las MAV no hemorrágicas (2.0%), esta asociación no fue estadísticamente significativa (Tabla 70).

Tabla 70. Relación entre complicaciones isquémicas con variables demográficas y clínicas de debut

Variable	Categorías	n	%	p
Sexo	Hombre	73	2.7%	>0.999 ^F
	Mujer	52	3.8%	
Edad	0-30 años	42	0.0%	0.095 ^{RV}
	31-45 años	44	2.3%	
	> 45 años	39	7.7%	
Clínica de debut	Hemorrágicas	50	2.0%	0.649 ^F
	No hemorrágicas	75	4.0%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

En cuanto a la localización y las dimensiones iniciales de la MAV no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se relacionaron las complicaciones técnicas con la existencia de drenaje profundo ni con la elocuencia. Se observó que las complicaciones isquémicas se presentaron en MAV de grado bajo (I-III) según la escala de Spetzler-Martin, mientras que en MAV de grado alto (IV-V) no hubo, pero esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p_{RV}=0.781$). Al analizar estas complicaciones en relación con la escala de Lawton tampoco se encontró asociación significativa (Tabla 71).

No se demostró asociación estadísticamente significativa con los factores de riesgo de sangrado, ni al analizarlos por separado (Tabla 72).

Finalmente analizamos las complicaciones isquémicas con el número de sesiones realizadas, sin observarse asociación estadísticamente significativa. Al relacionarlas con el tipo de material líquido empleado tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas, aunque se observó una tendencia a que la mayoría de las complicaciones isquémicas estuvieron relacionadas cuando se empleó Onyx[®]

(Tabla 73). Estas complicaciones isquémicas cuando se empleó el Onyx (16.7%) estuvieron relacionadas con el espasmo arterial; y también estaban relacionadas con una complicación técnica consistente en microcatéter atrapado por el material. Al dividir el material empleado entre adhesivos líquidos (Histoacryl® y Glubran 2®) y no adhesivos líquidos (Onyx®) se observó una asociación estadísticamente significativa ($p_F=0.047$) con un mayor número de complicaciones isquémicas con el material no adhesivo líquido (Onyx®).

Tabla 71. Relación entre complicaciones isquémicas con localización y morfología de la MAV

Variable	Categorías	n	%	p
Localización	Lobar	107	2.8%	0.705 ^{RV}
	Infratentorial	15	6.7%	
	Profunda	3	0.0%	
Volumen inicial	< 5 cm ³	35	5.7%	0.721 ^{RV}
	5-10 cm ³	24	4.2%	
	10-30 cm ³	47	2.1%	
	30-100 cm ³	18	0.0%	
	> 100 cm ³	1	0.0%	
Tamaño inicial	< 3 cm	44	4.5%	0.708 ^{RV}
	3-6 cm	75	2.7%	
	> 6 cm	6	0.0%	
Índice morfológico	IM ≤ 0.33	11	0.0%	0.635 ^{RV}
	0.33 < IM < 0.66	46	4.3%	
	IM ≥ 0.66	68	2.9%	
Drenaje venoso	Superficial	77	5.2%	0.138 ^{RV}
	Mixto	41	0.0%	
	Profundo	7	0.0%	
Elocuencia	No	72	2.8%	>0.999 ^F
	Sí	53	3.8%	
Escala Spetzler-Martin	Grado I	19	5.3%	0.781 ^{RV}
	Grado II	44	4.5%	
	Grado III	44	2.3%	
	Grado IV	16	0.0%	
	Grado V	2	0.0%	
Escala de Lawton	III- (S ₁ E ₁ V ₁)	6	0.0%	0.585 ^{RV}
	III (S ₂ E ₀ V ₁)	18	0.0%	
	III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	17	5.9%	
	III* (S ₃ E ₀ V ₀)	3	0.0%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 72. Relación entre complicaciones isquémicas con factores de riesgo vascular

Variable	Categorías	n	%	p
Factores de riesgo vascular	Ausencia	50	2.0%	0.649 ^F
	Presencia	75	4.0%	
Vena única de drenaje	Ausencia	112	2.7%	0.359 ^F
	Presencia	13	7.7%	
Sólo drenaje profundo	Ausencia	122	3.3%	>0.999 ^F
	Presencia	3	0.0%	
Ectasias venosas	Ausencia	86	2.3%	0.588 ^F
	Presencia	39	5.1%	
Estenosis venosas	Ausencia	115	3.5%	>0.999 ^F
	Presencia	10	0.0%	
Fístulas intranidales	Ausencia	99	3.0%	>0.999 ^F
	Presencia	26	3.8%	
Aneurismas intranidales	Ausencia	117	3.4%	>0.999 ^F
	Presencia	8	0.0%	
Aneurismas en arterias nutricias	Ausencia	114	2.6%	0.311 ^F
	Presencia	11	9.1%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

Tabla 73. Relación entre complicaciones isquémicas con embolización

Variable	Categorías	n	%	p
Nº de sesiones de embolización	1-3 sesiones	111	2.7%	0.382 ^F
	4-6 sesiones	14	7.1%	
Material de embolización (líquido)	Histoacryl [®]	75	1.3%	0.095 ^{RV}
	Glubran 2 [®]	36	2.8%	
	Onyx [®]	12	16.7%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.3.3.4. Complicaciones hemorrágicas relacionadas con la embolización

Se produjeron complicaciones hemorrágicas en cuatro MAV (3.2%), todas ellas con HIP. En dos de ellas la hemorragia se produjo de forma precoz (en las primeras 24 h tras la embolización) y en las otras dos de forma más tardía a los 3 días de la embolización.

Al relacionarlo con el sexo, edad al diagnóstico y clínica de presentación, se observó unas proporciones similares en todos los grupos, sin ser estadísticamente significativo (Tabla 74).

Tabla 74. Relación entre complicaciones hemorrágicas con variables demográficas y clínicas de debut

Variable	Categorías	n	%	p
Sexo	Hombre	73	2.7%	>0.999 ^F
	Mujer	52	3.8%	
Edad	0-30 años	42	2.4%	0.826 ^{RV}
	31-45 años	44	4.5%	
	> 45 años	39	2.6%	
Clínica de debut	Hemorrágicas	50	4.0%	>0.999 ^F
	No hemorrágicas	75	2.7%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Aunque todas las complicaciones hemorrágicas se produjeron en MAV de localización lobar, no se observó una asociación estadísticamente significativa. El volumen inicial de las MAV no estuvo asociado de forma significativa con las complicaciones hemorrágicas; en cambio se observó una tendencia a que todas las complicaciones hemorrágicas se presentaron en MAV medianas y grandes ($p_{RV}=0.090$). Aquellas MAV con índice morfológico irregular presentaron complicaciones hemorrágicas siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{RV}=0.016$). No hubo asociación estadísticamente significativa con el drenaje venoso, ni con la elocuencia ni con la escala de Spetzler-Martin ni la escala de Lawton (Tabla 75).

Tabla 75. Relación entre complicaciones hemorrágicas con localización y morfología de la MAV

Variable	Categorías	n	%	p
Localización	Lobar	107	3.7%	0.531 ^{RV}
	Infratentorial	15	0.0%	
	Profunda	3	0.0%	
Volumen inicial	< 5 cm ³	35	0.0%	0.177 ^{RV}
	5-10 cm ³	24	0.0%	
	10-30 cm ³	47	4.3%	
	30-100 cm ³	18	11.1%	
	> 100 cm ³	1	0.0%	
Tamaño inicial	< 3 cm	44	0.0%	0.090 ^{RV}
	3-6 cm	75	4.0%	
	> 6 cm	6	16.7%	

Tabla 75 (continuación). Relación entre complicaciones hemorrágicas con localización y morfología de la MAV

Variable	Categorías	n	%	p
Índice morfológico	IM \leq 0.33	11	0.0%	0.016 ^{RV}
	0.33 < IM < 0.66	46	8.7%	
	IM \geq 0.66	68	0.0%	
Drenaje venoso	Superficial	77	1.3%	0.195 ^{RV}
	Mixto	41	7.3%	
	Profundo	7	0.0%	
Elocuencia	No	72	4.2%	0.637 ^F
	Sí	53	1.9%	
Escala Spetzler-Martin	Grado I	19	0.0%	0.146 ^{RV}
	Grado II	44	2.3%	
	Grado III	44	4.5%	
	Grado IV	16	0.0%	
	Grado V	2	50.0%	
Escala de Lawton	III- (S ₁ E ₁ V ₁)	6	0.0%	0.294 ^{RV}
	III (S ₂ E ₀ V ₁)	18	11.1%	
	III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	17	0.0%	
	III* (S ₃ E ₀ V ₀)	3	0.0%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

El hecho de presentar o no una MAV factores de riesgo de sangrado tampoco se asoció de forma significativa a las complicaciones hemorrágicas. Al analizar los factores de riesgo de sangrado por separado, no se observó una asociación estadísticamente significativa con ninguno de ellos, a excepción de las estenosis venosas ($p_F=0.032$) con un 20.0% de complicaciones. Se observó una tendencia a que aquellas MAV con ectasias venosas presentaron un mayor porcentaje de complicaciones hemorrágicas (Tabla 76).

En cuanto al material de embolización líquido empleado se observó una tendencia a observar un mayor número de complicaciones hemorrágicas con Onyx[®] (16.7%) (Tabla 77) y que esta asociación fue estadísticamente significativa ($p_F=0.047$) cuando realizamos una clasificación del material entre adhesivo líquido (Histoacryl[®] y Glubran 2[®]) y no adhesivo líquido (Onyx[®]) con un mayor número de complicaciones hemorrágicas con el material no adhesivo líquido (Onyx[®]).

Tabla 76. Relación entre complicaciones hemorrágicas con factores de riesgo vascular

Variable	Categorías	n	%	p
Factores de riesgo vascular	Ausencia	50	0.0%	0.149 ^F
	Presencia	75	5.3%	
Vena única de drenaje	Ausencia	112	3.6%	>0.999 ^F
	Presencia	13	0.0%	
Sólo drenaje profundo	Ausencia	122	3.3%	>0.999 ^F
	Presencia	3	0.0%	
Ectasias venosas	Ausencia	86	1.2%	0.090 ^F
	Presencia	39	7.7%	
Estenosis venosas	Ausencia	115	1.7%	0.032 ^F
	Presencia	10	20.0%	
Fístulas intranidales	Ausencia	99	2.0%	0.191 ^F
	Presencia	26	7.7%	
Aneurismas intranidales	Ausencia	117	3.4%	>0.999 ^F
	Presencia	8	0.0%	
Aneurismas en arterias nutricias	Ausencia	114	2.6%	0.311 ^F
	Presencia	11	9.1%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

Tabla 77. Relación entre complicaciones hemorrágicas con embolización

Variable	Categorías	n	%	p
Nº de sesiones de embolización	1-3 sesiones	111	2.7%	0.382 ^F
	4-6 sesiones	14	7.1%	
Material de embolización (líquido)	Histoacryl [®]	75	1.3%	0.095 ^{RV}
	Glubran 2 [®]	36	2.8%	
	Onyx [®]	12	16.7%	

F: Significación según la prueba del test exacto de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.4. Efecto de la embolización sobre la angioarquitectura de las MAV

7.4.1. Eliminación de los factores de riesgo de sangrado tras embolización

Hemos considerado como factores de riesgo de sangrado la única vena de drenaje venoso (sistema superficial o profundo), únicamente drenaje venoso profundo, ectasias venosas, estenosis venosas, fístulas intranidales, aneurismas intranidales y aneurismas localizados en arterias nutricias (aneurismas relacionados con el flujo).

Del total de las 125 MAV embolizadas, inicialmente 51 MAV no presentaban ningún factor de sangrado y 74 MAV presentaban al menos un factor de sangrado. En 47 (63.5%) MAV desaparecieron todos los factores de riesgo de sangrado tras la embolización, mientras que en 27 MAV (36.5%) persistieron, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{MN} < 0.001$).

Hubo un total de 109 factores de riesgo de sangrado en las 74 MAV (ya que algunas MAV presentaban más de un factor de riesgo), de los cuales, tras la embolización, se eliminaron 68 factores. En la Tabla 78 se muestra los factores de riesgo por separado y su resultado tras la embolización. Es importante destacar que se observó una reducción estadísticamente significativa en todos los factores, a excepción del factor de sólo drenaje profundo.

Tabla 78. Éxito en la eliminación de factores de riesgo mediante embolización

Factores de riesgo de sangrado	Antes de embolizar	Después de embolizar	Éxito	p
Única vena de drenaje venoso	13	5	61.5%	0.008 ^{MN}
Sólo drenaje venoso profundo	3	2	33.3%	>0.999 ^{MN}
Ectasias venosas	39	17	56.4%	<0.001 ^{MN}
Estenosis venosas	9	3	66.7%	0.031 ^{MN}
Fístulas intranidales	26	8	69.2%	<0.001 ^{MN}
Aneurismas intranidales	8	1	87.5%	0.016 ^{MN}
Aneurismas en arterias nutricias	11	5	54.5%	0.031 ^{MN}

MN: Significación según la prueba de McNemar

Otro elemento que se estudió fue la probabilidad de éxito logrado según el número de factores de riesgo que presentaba inicialmente cada MAV (Tabla 79). Se pudo constatar que el grado de éxito estaba asociado de forma estadísticamente significativa según el número inicial de factores de riesgo ($p_{MN} < 0.001$).

De las 48 MAV con un solo factor de riesgo, tras la embolización, desaparecieron en 38 (79.2%) MAV, mientras que en 10 (20.8%) persistían. De las 17 MAV con dos factores de riesgo, desaparecieron por completo en 9 (52.9%) MAV, mientras que 3 (17.6%) MAV quedaron con uno de ellos y 5 (29.4%) MAV persistieron lo dos iniciales. Finalmente de las 9 MAV con tres factores de riesgo, desaparecieron por completo en una sola MAV (11.1%), 2 (22.2%) MAV siguieron con al menos uno de los tres, en 2 (22.2%) MAV persistieron dos de los tres factores iniciales y en 4 (44.4%) MAV no se eliminó ninguno de los tres factores a pesar de la embolización,

Tabla 79. Grado de éxito logrado en la eliminación de factores de riesgo de sangrado mediante embolización

		Nº de factores de riesgo de sangrado tras la embolización				Total	p
		0	1	2	3		
Nº de factores de riesgo de sangrado antes de la embolización	1	38 (79.2%)	10 (20.8%)	-	-	48	<0.001 ^{MN}
	2	9 (52.9%)	3 (17.6%)	5 (29.4%)	-	17	
	3	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (22.2%)	4 (44.4%)	9	
Total		48	15	7	4		

MN: Significación según la prueba de McNemar

7.4.2. Obliteración del nido tras embolización

En primer lugar hay que indicar que el porcentaje promedio de obliteración del nido mediante el tratamiento embolizante (es decir, el volumen quitado de las MAV expresado como proporción del volumen inicial) de las 125 MAV de nuestro estudio fue del $78.3 \pm 20.1\%$, mientras que el volumen final medio fue de $4.1 \pm 7.0 \text{ cm}^3$.

Cuando analizamos la asociación entre el porcentaje de obliteración del nido con el volumen inicial de las MAV, no se observó una asociación significativa ($p_{KW} = 0.249$), siendo este porcentaje similar al de la media (entre el 71.4% y el 80.4%), es decir, que no hubo variaciones en el porcentaje, siendo muy similar en todas las categorías de volumen analizadas. Al analizarlo con el volumen final que quedó tras embolización, se observó un volumen final más inferior con respecto a la media en aquellas MAV con volúmenes iniciales muy pequeños, pequeños y medianos, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{KW} < 0.001$). La explicación fue que si la MAV presentaba un volumen inicial muy pequeño, pequeño o mediano, el volumen que resulta al final siempre será más pequeño si lo comparamos con las MAV que presentan un volumen inicial mayor, ya que al ser más grandes, al final quedará un volumen final más grande en comparación con las MAV de volumen pequeño (Tabla 80).

Tabla 80. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el volumen inicial de las MAV

Volumen inicial	n	Volumen final (cm ³)	Grado de obliteración (%)
Muy pequeño (< 5 cm ³)	35	0.6 ± 0.67	78.4 ± 18.1
Pequeño (5-10 cm ³)	24	1.4 ± 1.4	79.3 ± 22.3
Mediano (10-30 cm ³)	47	3.1 ± 3.4	80.5 ± 20.2
Grande (30-100 cm ³)	18	10.4 ± 2.4	71.4 ± 20.9
Muy grande (>100 cm ³)	1	31.04	75.7
Total	125	4.1 ± 7.0	78.3 ± 20.1
p		<0.001 ^{KW}	0.249 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

Algo similar ocurrió cuando lo analizamos en función el tamaño inicial de las MAV (Tabla 81). En términos de porcentajes de obliteración, se observó un porcentaje similar en las tres categorías (entre 77.5% y 79.2%) ($p_{KW}=0.673$), mientras que al analizar el volumen final, la asociación fue estadísticamente significativa ($p_{KW}<0.001$), observando que los volúmenes finales en las MAV pequeñas y medianas eran más pequeños que la media ($p_{KW}<0.001$), pareciendo que se había quitado mucho volumen, pero la explicación fue la misma que antes: si la MAV presentaba un tamaño inicial pequeño o mediano, el volumen que resultó al final era más pequeño en comparación con las MAV que presentaban un tamaño inicial superior, ya que al ser más grandes, al final quedará un volumen final más grande en comparación con las MAV de volumen pequeño.

Tabla 81. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el tamaño inicial de las MAV

Tamaño inicial	n	Volumen final (cm ³)	Grado de obliteración (%)
Pequeño (<3 cm)	44	0.8 ± 1.1	79.2 ± 18.9
Mediano (3-6 cm)	75	7.0 ± 0.8	77.8 ± 21.4
Grande (>6 cm)	6	10.4 ± 4.2	77.5 ± 11.5
Total	125	4.1 ± 7.0	78.3 ± 20.1
p		<0.001 ^{KW}	0.673 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

El grado de obliteración logrado y el volumen final de la MAV no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni con el sexo del paciente ($p_{MW}=0.309$), ni con la edad al diagnóstico ($p_{KW}=0.645$).

Sin embargo, en las MAV que debutaron con hemorragia se observó una tendencia a que el volumen final conseguido tras embolización fuera inferior al logrado con las MAV

de presentación no hemorrágica, aunque no llegó a ser estadísticamente significativa ($p_{MW}=0.076$). En las 50 MAV hemorrágicas el volumen final medio fue de 2.5 cm³, mientras que en las 75 MAV no hemorrágicas fueron en promedio del doble de tamaño (5.2 cm³). Sin embargo al analizar esta diferencia en términos de porcentajes de obliteración del nido, el grado de obliteración fue similar en ambas presentaciones con un 79.3% en las MAV hemorrágicas y un 77.6% en las MAV no hemorrágicas ($p_{MW}=0.517$).

Estos resultados aparentemente contradictorios se deben a que la mayoría de las 50 MAV hemorrágicas presentaron un volumen inicial muy pequeño (17 de las 50 MAV) o pequeño (12 de las 50 MAV), lo que supone más de la mitad de las MAV hemorrágicas, de forma que al partir inicialmente de un volumen pequeño, el volumen final resultante tras embolizar, siempre será pequeño. Sin embargo las MAV no hemorrágicas tenían un volumen inicial superior.

No se observó asociación estadísticamente significativa de la localización de las MAV ni con el volumen final del nido ($p_{KW}=0.880$) ni con el grado de obliteración ($p_{KW}=0.206$).

Al analizar el volumen final así como el porcentaje de obliteración con el índice morfológico, tampoco se encontró una asociación significativa ($p_{KW}=0.274$).

Aunque el grado de obliteración se mantuvo más o menos constante con respecto a la media, en las MAV con drenaje venoso superficial se observó una ligera tendencia a presentar una obliteración superior tras la embolización (81.0%) con respecto a los otros tipos de drenaje, aunque no llegó a ser estadísticamente significativo ($p_{KW}=0.079$). Si lo comparamos con el volumen final que quedó tras la embolización, se observó que en las MAV con drenaje superficial, la media del volumen que quedó al final de la embolización era menor que la media y que el resto de tipos de drenaje, que presentaron unos volúmenes finales superiores, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{KW}=0.038$) (Tabla 82).

Tabla 82. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con el drenaje venoso de las MAV

Drenaje	n	Volumen final (cm ³)	Grado de obliteración (%)
Superficial	77	3.2 ± 6.0	81.0 ± 19.5
Profundo	7	8.0 ± 9.1	76.2 ± 12.0
Mixto	41	5.0 ± 8.1	73.4 ± 21.6
Total	125	4.1 ± 7.0	78.3 ± 20.1
p		0.038 ^{KW}	0.249 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

La explicación fue que de las 77 MAV con drenaje venoso superficial, 22 MAV (28.5%) tenían un volumen inicial muy pequeño y 19 MAV (24.6%) un volumen inicial pequeño,

es decir, más de la mitad de MAV con drenaje superficial. Únicamente 8 MAV (10.4%) se presentaron con volúmenes iniciales grandes y sólo una MAV (1.3%) con volumen muy grande, por tanto, si el volumen inicial ya de por sí era pequeño, al final quedará un volumen menor en comparación con la media y con aquellas MAV que presentaron volúmenes mayores.

No se observó una asociación estadísticamente significativa ($p_{MW}=0.669$) con la elocuencia.

El grado de MAV según la escala de Spetzler-Martin no estuvo asociado de forma significativa ($p_{KW}=0.165$) con el grado de obliteración del nido tras la embolización, con un porcentaje constante en todos los grados, similar a la media (Tabla 83). Únicamente, aunque no fue significativo, en las 16 MAV con grado IV de nuestro estudio, se observó un porcentaje de obliteración algo menor con respecto a la media (65.9%). Curiosamente en 7 de estas 16 MAV de grado IV no se consiguió el resultado esperado, es decir, la desaparición completa de la MAV (bien con sólo embolización o embolización y radiocirugía). Además hay que indicar que ninguna de las 16 MAV de grado IV fueron remitidas a cirugía después de la embolización.

Al analizar la asociación entre la escala de Spetzler y Martin con el volumen final que queda tras la embolización, en las MAV de bajo grado (I-III) se observaron unos volúmenes finales significativamente menores ($p_{KW}=0.003$) con respecto a la media en comparación con las MAV de mayor grado (IV-V), que una vez más es achacable al papel del tamaño de las MAV. En el grado I son MAV pequeñas (< 3 cm), por lo tanto, el volumen final siempre será menor en comparación con MAV de mayor grado (Tabla 83).

Tabla 83. Relación del volumen final y del grado de obliteración del nido con la escala de Spetzler-Martin

Escala de Spetzler-Martin	n	Volumen final (cm ³)	Grado de obliteración (%)
Grado I	19	1.0 ± 1.1	76.1 ± 20.3
Grado II	44	2.9 ± 5.6	81.7 ± 19.2
Grado III	44	4.8 ± 6.8	80.7 ± 16.2
Grado IV	16	7.6 ± 11.3	65.9 ± 28.1
Grado V	2	16.0 ± 7.7	70.9 ± 5.5
Total	125	4.1 ± 7.0	78.3 ± 20.1
	p	0.003 ^{KW}	0.165 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

La escala de Lawton no estuvo asociada con el porcentaje de obliteración ($p_{KW}=0.499$), manteniéndose el porcentaje constante, similar al de la media.

La presentación de algún tipo de factor de riesgo de sangrado en una MAV no estuvo asociada de forma significativa con el grado de obliteración tras la embolización ($p_{MW}=0.484$), con porcentajes similares a los obtenidos en MAV sin factores de riesgo. Lo mismo ocurrió al analizar el volumen final tras la embolización ($p_{MW}=0.852$). El rango promedio del grado de obliteración tras la embolización en las MAV con factores de riesgo de sangrado fue del 65.0% y en las MAV sin factores del 60.2%.

No se observó ninguna asociación estadísticamente significativa del volumen final y del grado de obliteración de la MAV con los diversos factores de sangrado estudiados: única vena de drenaje, sólo drenaje profundo, ectasias venosas, estenosis venosas, fístulas intranidales, aneurismas intranidales y aneurismas en arterias nutricias.

El hecho de que una MAV presentara un número diferente de factores de riesgo de sangrado antes de la embolización, tampoco se asoció de forma significativa ni con el volumen final ($p_{KW}=0.183$) ni con el porcentaje de obliteración ($p_{KW}=0.562$).

Sin embargo se pudo observar que el volumen final era mayor cuanto más sesiones de embolización se realizaron ($p_{rho}=0.005$; $rho=0.251$), pero al analizar el grado de obliteración con el número de sesiones, se observó que el porcentaje fue similar con respecto a la media ($p_{rho}=0.585$). La explicación fue que si se habían realizado muchas sesiones de embolización era porque inicialmente el volumen de la MAV era grande, por lo que había que realizar muchas sesiones y el resultado fue que el volumen final fue mayor de lo esperado.

También se constató que cuanto mayor fue el número de pedículos embolizados, mayor era el volumen final ($p_{rho}=0.022$; $rho=0.205$), pero al analizar el grado de obliteración se observó que era independientemente del número de pedículos embolizados ($p_{rho}=0.274$). La explicación fue la misma que para el número de sesiones realizadas.

El número promedio de pedículos embolizados por sesión no influyó ni en el volumen final ($p_{rho}=0.376$) ni en el porcentaje de obliteración ($p_{rho}=0.143$).

Por último no observamos ninguna asociación estadísticamente significativa del material de embolización empleado con el volumen final ($p_{KW}=0.683$) y el grado de obliteración ($p_{KW}=0.529$).

7.5. Éxito técnico de los tratamientos

De las 125 MAV embolizadas, 46 MAV (36.8%) no necesitaron de ningún otro tipo de tratamiento para lograr el objetivo perseguido (5 paliativas y 41 curativas), mientras que en el resto (79) se necesitó a aplicar un segundo tipo de tratamiento: 17 (13.6%) MAV se remitieron a cirugía y 62 (49.6%) a radiocirugía.

Teniendo en cuenta las características de los pacientes y de la MAV no se puede determinar *a priori* si la embolización va a ser suficiente o por el contrario deberá remitirse al paciente a cirugía o radiocirugía.

El objetivo de la embolización paliativa se consiguió en todas las MAV consideradas como candidatas para la embolización paliativa (n=5).

En el grupo de las 41 MAV con tratamiento con sólo embolización, se consiguió una eliminación completa en 30 MAV (25.0%); no se consiguió en 10 MAV (8.3%) y en una MAV (0.9%) no se pudo constatar el resultado de la embolización por falta de información.

En el grupo de las 79 MAV donde la embolización se utilizó como tratamiento adyuvante, en las 17 MAV que se trataron posteriormente con cirugía, se logró el éxito técnico en todas ellas. Sin embargo en las 62 MAV que posteriormente se trataron con radiocirugía, hubo una eliminación completa en 38 MAV (61.3%), no se consiguió una erradicación completa en 17 MAV (27.4%) y hubo 7 MAV (11.3%) en las que no se supo el resultado final por falta de información (en 5 MAV no se supo la fecha de la radiocirugía ni el control arteriográfico final y en 2 MAV no se pudo determinar la fecha de la arteriografía de control tras el tiempo de espera) (Tabla 84).

Tabla 84. Tratamientos aplicados a las 125 MAV analizadas y el resultado conseguido

Objetivo	Embolización			2º tratamiento						
	Resultado	n	%	Tipo	Resultado	n	%			
Paliativo (5)	Conseguido	5	100.0%							
	No conseguido	0	0.0%							
Curativo (120)	Conseguido	30	25.0%							
	No conseguido	10	8.3%							
	Sin información	1	0.9%							
	Adyuvante	79	65.8%					Cirugía (17)	Conseguido	17
No conseguido									0	0.0%
Radiocirugía (62)								Conseguido	38	61.3%
								No conseguido	17	27.4%
								Sin información	7	11.3%

Como se ha comentado en el apartado 7.3.1, se realizaron un total de 254 sesiones en las 125 MAV, con una media de 2.0 ± 1.2 sesiones por MAV.

Si analizamos el número promedio de sesiones por tipo de tratamiento, en el grupo de las MAV con embolización paliativa y tratamiento con sólo embolización, el número de sesiones de embolización es menor con respecto al grupo de la embolización como tratamiento adyuvante (bien con cirugía o radiocirugía posterior), aunque estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 85).

En cuanto al número de pedículos embolizados en el total de las 125 MAV, se embolizaron 495 pedículos, con una media de 3.9 ± 3.8 pedículos por MAV y un número promedio de pedículos por sesión de 1.7 ± 0.8 , como ya comentamos en el apartado 7.3.1. Aunque la media de pedículos embolizados fue menor en el grupo del tratamiento de embolización paliativa y sólo embolización respecto al grupo de la embolización como tratamiento adyuvante, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 85).

Tabla 85. Relación del tipo de tratamiento con número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión (media)

Tratamiento	Nº sesiones /MAV	Nº pedículos embolizados /MAV	Nº pedículos embolizados /sesión	Total
Embolización paliativa	1.8 ± 1.1	3.8 ± 4.7	1.7 ± 1.3	5
Embolización curativa	1.71	2.7 ± 2.3	1.5 ± 0.5	41
Embolización + Cirugía	2.0 ± 1.0	4.3 ± 3.3	1.9 ± 0.7	17
Embolización + Radiocirugía	2.2 ± 1.3	4.7 ± 4.4	1.8 ± 0.8	62
Total	2.0 ± 1.2	3.9 ± 3.8	1.7 ± 0.8	125
p	0.137 ^{KW}	0.095 ^{KW}	0.170 ^{KW}	

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

Al analizar más detalladamente la relación entre el número de sesiones de embolización realizadas con el tratamiento aplicado se observó que aumentaba la probabilidad de que los pacientes fueran remitidos a radiocirugía (y a cirugía en menor medida), conforme aumentaba el número de sesiones de embolización. En la Tabla 86 se describen las probabilidades de las distintas opciones de tratamiento antes de iniciar cada sesión. Por ejemplo, tras la primera sesión la mayoría de las MAV eran citadas a una nueva sesión de embolización (57.6%), mientras que un 18.4% de las MAV se consideraban cerradas por embolización y otro 19.2% eran directamente remitidas a radiocirugía. En la segunda sesión de embolización la probabilidad de cerrar la MAV con sólo embolización aumentaba hasta un 23.6%, y a partir de las siguientes esta probabilidad iba disminuyendo progresivamente. Por contra, a partir de la segunda sesión de embolización la probabilidad de ser remitido a radiocirugía aumentaba

notablemente, y algo similar ocurría con la probabilidad de ser remitido a cirugía. Esto indicaría que si el cierre no se logra por embolización en las primeras sesiones, la probabilidad de ser remitido a otros tratamientos se incrementa notablemente, y las sesiones adicionales de embolización tendrían como objetivo reducir las dimensiones de la MAV y eliminar factores de riesgo vascular, para de esta forma facilitar los tratamientos posteriores.

Tabla 86. Probabilidad del siguiente tratamiento antes de cada sesión de embolización

Sesión de embolización	MAV iniciales	Cierre por embolización	Remitido a cirugía	Remitido a radiocirugía	Continúa con embolización
1	125	18.4%	4.8%	19.2%	57.6%
2	72	23.6%	8.3%	16.7%	51.4%
3	37	10.8%	8.1%	43.2%	37.8%
4	14	7.1%	14.3%	57.1%	21.4%
5	3	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%
6	3	33.3%	0.0%	66.7%	

En general, el grado de obliteración del nido de la MAV con sólo embolización fue del $86.7 \pm 17.4\%$, significativamente menor con respecto a la obliteración del nido mediante embolización + cirugía ($74.3 \pm 22.4\%$) y la embolización + radiocirugía ($76.9 \pm 16.6\%$). El porcentaje de obliteración que se observó con la embolización paliativa fue mucho menor, ya que el objetivo no era la erradicación completa de la MAV (Tabla 87).

Tabla 87. Relación del tipo de tratamiento con el volumen final y grado de obliteración de la MAV (media \pm DS)

Tratamiento	Volumen final (cm ³)	Grado de obliteración (%)	Total
Embolización paliativa	13.6 \pm 8.3	39.8 \pm 23.5	5
Embolización curativa	2.1 \pm 4.6	86.7 \pm 17.4	41
Embolización + Cirugía	4.6 \pm 6.2	74.3 \pm 22.4	17
Embolización + Radiocirugía	4.5 \pm 7.8	76.9 \pm 16.6	62
Total	4.1 \pm 7.0	78.3 \pm 20.1	125
p	<0.001 ^{KW}	<0.001 ^{KW}	

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

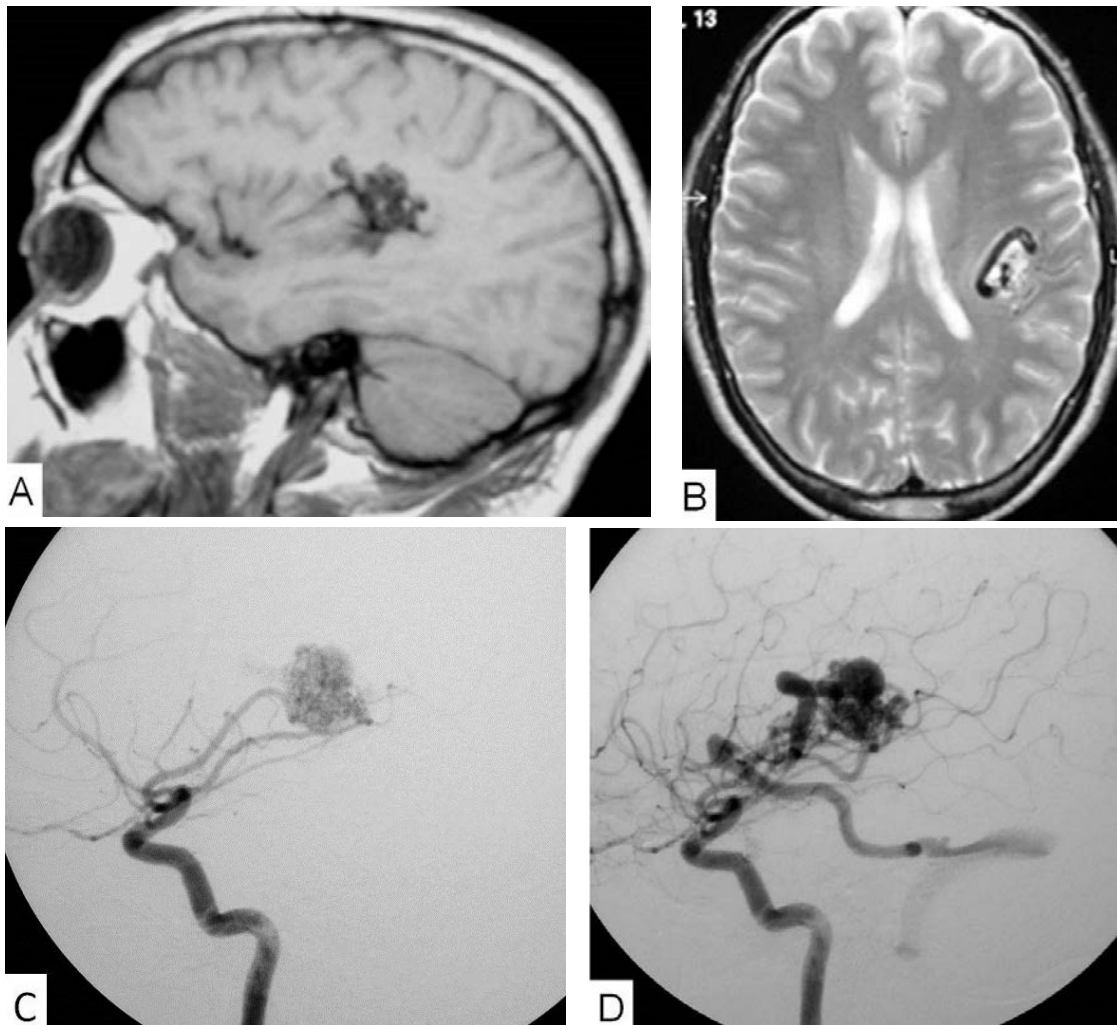
7.5.1. Cierre completo con sólo embolización

A la hora de analizar el éxito técnico del tratamiento con sólo embolización (es decir, embolización con fin curativo), siguiendo la Tabla 84, analizamos el total de las MAV en las que se consiguió la eliminación completa con sólo embolización (n=30) frente a las

MAV donde no se consiguió esa eliminación completa, bien porque continúan con otro tipo de tratamiento, es decir, la embolización se ha empleado como tratamiento adyuvante a la cirugía o radiocirugía (n=79) o bien porque tras la embolización, han renunciado a seguir tratándose, considerándose como objetivo no conseguido (n=10).

Si omitimos de los análisis posteriores las embolizaciones con fin paliativo (n=5) y las MAV con falta de información (n=8; 1 MAV en el grupo de sólo embolización y 7 MAV en el grupo de la embolización + radiocirugía), tenemos un grupo de 112 MAV en el que el porcentaje de éxito conseguido aumentó al 26.8% con sólo embolización (n=30). En la Figura 51 se muestra un ejemplo de cierre completo mediante embolización. El resto de MAV, 64.3% (n=72), continuaron con otro tratamiento (radiocirugía o cirugía) y 8.9% (n=10) renunciaron a continuar con el tratamiento.

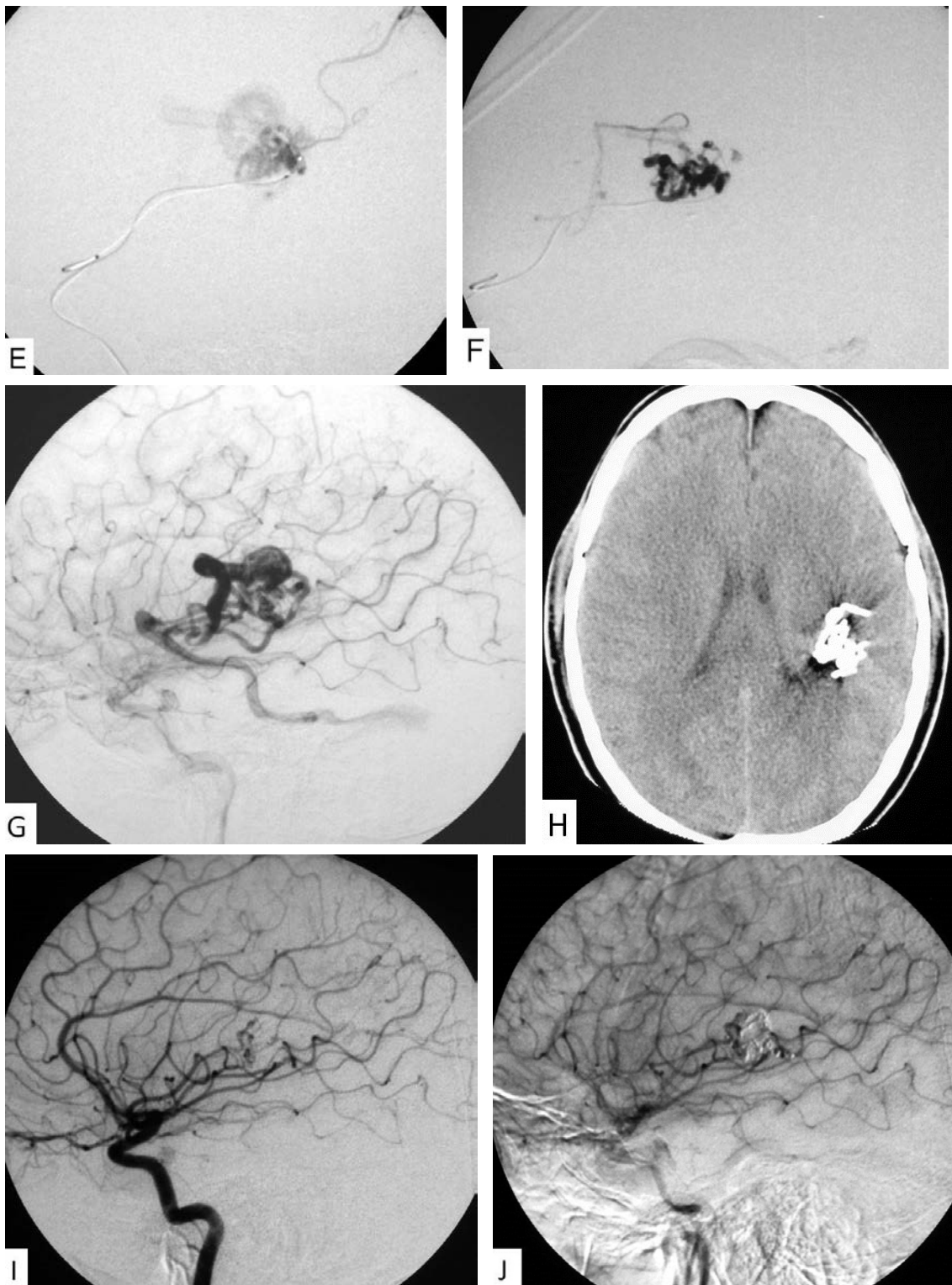
Figura 51. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización curativa



Varón de 30 años con crisis parciales en hemisferio derecho. En las secuencias de RM cerebral parasagital FSE-T1 y axial FSE-T2 (A y B) se observa una MAV parietal izquierda con "vacío de flujo" donde el contorno del nido es difícil de determinar. Se observa una vena ectásica rodeando el nido.

Se realiza la arteriografía cerebral observando la MAV parietal izquierda con un nido de 1.5 x 2 x 2 cm (volumen: 3.0 cm³), con aportes desde ramas silvianas derechas de la ACM derecha con drenaje venoso superficial a través de gruesas venas al seno lateral (C y D).

Figura 51 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización curativa



Se cateteriza selectivamente una de las ramas silvianas con microcatéter Magic® 1.2F (E) embolizando con una mezcla de Histoacryl® + Lipiodol Ultra-Fluide® (F). En la arteriografía postembolización se observa una reducción del volumen del nido del 70.0% (G), observando en la TAC cerebral de control realizado al día siguiente, el depósito del material de embolización ocupando el lecho de la MAV en forma de "molde" (H). A los 3 y 6 meses se comprueba arteriográficamente una eliminación completa de la MAV (I y J).

En primer lugar hay que indicar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el éxito de cerrar completamente la MAV con sólo embolización en cuanto al sexo del paciente ($p_{X^2}=0.426$), pero al analizar la edad del paciente en el momento del diagnóstico, se observó una asociación significativa entre ambas variables achacable a la ausencia de renuncias a seguir tratándose ($p_{RV}=0.047$). La presentación clínica no se encontró significativamente asociada con el éxito o no de la embolización (Tabla 88).

Tabla 88. Relación del resultado del tratamiento embolizante con las características del paciente y el debut clínico de la MAV

Variable	Categorías	n	Conseguido	No conseguido		p
				Continúa	Renuncia	
Sexo	Hombre	64	31.3%	59.4%	9.4%	0.426 ^{X2}
	Mujer	48	20.8%	70.8%	8.3%	
Edad	<30 años	37	27.0%	73.0%	0.0%	0.047 ^{RV}
	31-45 años	40	22.5%	65.0%	12.5%	
	>45 años	35	31.4%	54.3%	14.3%	
Debut clínico	Hemorrágico	45	28.9%	62.2%	8.9%	0.917 ^{X2}
	No hemorrágico	67	25.4%	65.7%	9.0%	
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Ni la localización ($p_{RV}=0.791$), ni el volumen inicial ($p_{RV}=0.787$), ni el índice morfológico ($p_{RV}=0.186$) de las MAV se asociaron significativamente con el éxito técnico de la embolización, pero cuando analizamos el tamaño de las MAV, sí que observamos que el éxito de la embolización se asoció significativamente, observando que hubo un mayor número de MAV con éxito de embolización cuando eran pequeñas (41.0%) en relación con MAV medianas donde el éxito se consiguió en el 20.9%, mientras que el éxito con sólo embolización fue nulo en las MAV grandes ($p_{RV}=0.046$) (Tabla 89).

Hay que indicar que se observó un mayor éxito de embolización cuando las MAV presentaron drenaje superficial con respecto a si presentaban drenaje mixto o profundo. También se observó que cuando las MAV tenían drenaje mixto o profundo existía una mayor probabilidad de abandonar el tratamiento ($p_{RV}=0.017$). La elocuencia no estuvo asociada de forma significativa al éxito del tratamiento con embolización ($p_{X^2}=0.881$), observando unos porcentajes similares de éxito tanto en MAV elocuentes como no elocuentes (Tabla 90).

Según la escala de Spetzler-Martin, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p_{RV}=0.237$), observándose probabilidades similares en los distintos

grados de clasificación. Aunque en las MAV de grado V no se observó éxito con sólo embolización, no fue significativo por el escaso tamaño de la muestra (n=2). Cuando analizamos el grado III mediante la escala de Lawton encontramos resultados significativamente diferentes ($p_{RV}=0.005$): en las MAV tipo III- ($S_1E_1V_1$), se observaron sólo dos resultados: éxito con sólo embolización (60.0%) o abandono tras embolizar de forma parcial (40.0%), sin que ninguna MAV siguiera con un tratamiento posterior a la embolización. Por otra parte, en las MAV de tipo III* ($S_3E_0V_0$) no hubo éxito con sólo embolización, sino que todas ellas pasaron a un tratamiento posterior (bien cirugía o radiocirugía) (Tabla 90).

Tabla 89. Relación del resultado del tratamiento embolizante con la localización y las dimensiones de la MAV

Variable	Categorías	n	Conseguido	No conseguido		p
				Continúa	Renuncia	
Localización	Lobar	99	27.3%	64.6%	8.1%	0.791 ^{RV}
	Infratentorial	12	25.0%	58.3%	16.7%	
	Profunda	1	0.0%	100.0%	0.0%	
Volumen inicial	Muy pequeño (<5 cm ³)	30	33.3%	56.7%	10.0%	0.787 ^{RV}
	Pequeño (5-10 cm ³)	23	34.8%	60.9%	4.3%	
	Mediano (10-30 cm ³)	44	22.7%	68.2%	9.1%	
	Grande (30-100 cm ³)	14	14.3%	71.4%	14.3%	
	Muy grande (>100 cm ³)	1	0.0%	100.0%	0.0%	
Tamaño inicial	Pequeño (<3 cm)	39	41.0%	48.7%	10.3%	0.046 ^{RV}
	Mediano (3-6 cm)	67	20.9%	71.6%	7.5%	
	Grande (>6 cm)	6	0.0%	83.3%	16.7%	
Índice morfológico	Muy irregular (IM ≤ 0.33)	9	11.1%	88.9%	0.0%	0.186 ^{RV}
	Irregular (0.33 < IM < 0.67)	44	29.5%	65.9%	4.5%	
	Regular (IM ≥ 0.67)	59	27.1%	59.3%	13.6%	
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 90. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el drenaje venoso, elocuencia y escalas de Spetzler-Martin y de Lawton

Variable	Categorías	n	Conseguido	No conseguido		p
				Continúa	Renuncia	
Drenaje venoso	Superficial	72	31.9%	65.3%	2.8%	0.017 ^{RV}
	Mixto	36	19.4%	61.1%	19.4%	
	Profundo	4	0.0%	75.0%	25.0%	
Elocuencia	No	64	26.6%	65.6%	7.8%	0.881 ^{X2}
	Sí	48	27.1%	62.5%	10.4%	
Escala de Spetzler-Martin	Grado I	16	37.5%	56.3%	6.3%	0.237 ^{RV}
	Grado II	41	36.6%	58.5%	4.9%	
	Grado III	41	19.5%	70.7%	9.8%	
	Grado IV	12	8.3%	75.0%	16.7%	
	Grado V	2	0.0%	50.0%	50.0%	
Escala de Lawton	III- (S ₁ E ₁ V ₁)	5	60.0%	0.0%	40.0%	0.005 ^{RV}
	III+ (S ₂ E ₁ V ₀)	16	12.5%	75.0%	12.5%	
	III (S ₂ E ₀ V ₁)	17	17.6%	82.4%	0.0%	
	III* (S ₃ E ₀ V ₀)	3	0.0%	100.0%	0.0%	
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

No observamos asociación al analizar el número de factores de riesgo por MAV con la probabilidad de éxito mediante embolización (Tabla 91).

Tabla 91. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de factores de riesgo de sangrado la MAV antes de la embolización

Nº de factores de riesgo de sangrado	n	Conseguido	No conseguido		p	
			Continúa	Renuncia		
0	46	19.6%	71.7%	8.7%	0.114 ^{RV}	
1	44	34.1%	59.1%	6.8%		
2	14	42.9%	42.9%	14.3%		
3	8	0.0%	87.5%	12.5%		
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Al desglosar la relación entre los factores de riesgo de sangrado con el éxito de embolización (Tabla 92), tampoco se observaron asociaciones estadísticamente significativas tanto como si la MAV presentaba o no algún factor de riesgo, así como el análisis de cada uno de ellos por separado. La única excepción fue la presencia de una única vena de drenaje, donde se observó un mayor número de MAV con éxito con sólo embolización cuando la presentaban ($p_{RV}=0.015$).

Tabla 92. Relación del resultado del tratamiento embolizante con la presencia de factores de riesgo vascular de la MAV antes de la embolización

Variable	Categorías	n	Conseguido	No conseguido		p
				Continúa	Renuncia	
Factores de riesgo vascular	Sin	46	19.6%	71.7%	8.7%	0.333 ^{X2}
	Con	66	31.8%	59.1%	9.1%	
Vena única de drenaje	Sin	101	22.8%	9.9%	67.3%	0.015 ^{RV}
	Con	11	63.6%	0.0%	36.4%	
Sólo drenaje profundo	Sin	109	26.6%	65.1%	8.3%	0.401 ^{RV}
	Con	3	33.3%	33.3%	33.3%	
Ectasias venosas	Sin	77	28.6%	64.9%	6.5%	0.378 ^{X2}
	Con	35	22.9%	62.9%	14.3%	
Estenosis venosas	Sin	104	26.9%	64.4%	8.7%	0.939 ^{RV}
	Con	8	25.0%	62.5%	12.5%	
Fístulas intranidales	Sin	89	28.1%	9.0%	62.9%	0.818 ^{X2}
	Con	23	21.7%	8.7%	69.6%	
Aneurismas intranidales	Sin	107	25.2%	65.4%	9.3%	0.214 ^{RV}
	Con	5	60.0%	40.0%	0.0%	
Aneurismas en arterias nutricias	Sin	101	28.7%	62.4%	8.9%	0.300 ^{RV}
	Con	11	9.1%	81.8%	9.1%	
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.5.1.1. Influencia del tiempo de espera entre diagnóstico y embolización en los resultados obtenidos

El tiempo de espera entre el diagnóstico de las MAV hemorrágicas (n=50) y el tratamiento de embolización fue significativamente menor con respecto a las MAV no hemorrágicas (n=75) ($p_{MW}<0.001$), con una media de 78.8 ± 136.6 días (mediana=20.5) en las MAV hemorrágicas y de 162.9 ± 319.3 días (mediana=68.0) en las MAV no hemorrágicas.

Adicionalmente clasificamos el tiempo de espera en tres categorías (≤ 7 días; 8-30 días y >30 días), y comprobamos que la embolización de las MAV hemorrágicas se

realizó mayoritariamente de forma precoz (≤ 7 días) o de forma tardía (> 30 días), lo que difiere de lo observado en el grupo de las MAV no hemorrágicas, ya que en éstas la mayoría (74.7%) de las embolizaciones fueron realizadas pasados 30 días, con un pequeño porcentaje de MAV embolizadas en el periodo ≤ 7 días (2.7%), siendo también esta asociación estadísticamente significativa ($p_{RV} < 0.001$) (Tabla 93).

Tabla 93. Tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización según el debut clínico

	≤ 7 días	8-30 días	> 30 días	n	p
MAV hemorrágicas	34.0%	20.0%	46.0%	50	$< 0.001^{RV}$
MAV no hemorrágicas	2.7%	22.7%	74.7%	75	
Total	15.2%	21.6%	63.2%	125	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

De las 17 (34.0%) MAV hemorrágicas embolizadas en los primeros 7 días tras el diagnóstico, la mayoría presentó en la clínica de debut una hemorragia compleja: hubo 2 MAV que se embolizaron de urgencia el mismo día del diagnóstico, una de ellas con HIP y la otra MAV con HIP + HIV. Las MAV embolizadas al día siguiente del diagnóstico presentaron HIP + HIV (n=1); a los 2 días del diagnóstico HSA + HIV (n=1) y HIP + HIV (n=1); a los 3 días del diagnóstico HIP + HIV (n=1); HIP + HSA (n=1) y HSA (n=1); al 4º día hubo 1 caso de HSA; al 5º día 1 caso de HIP y al 6º y 7º día del diagnóstico, la mayoría de las MAV se presentaron con HIP.

En la Tabla 94 se muestra el análisis de la asociación del tiempo de espera entre el diagnóstico y embolización con los objetivos esperados: eliminación completa de la MAV (bien con sólo embolización, con embolización y radiocirugía o embolización y cirugía) y la embolización paliativa. Al comparar el porcentaje de éxito entre los tres intervalos de tiempo estratificando por el objetivo perseguido y por el debut clínico, no se observaron diferencias significativas en el éxito del tratamiento en ningún caso.

Tabla 94. Relación entre eliminación completa de la MAV y el tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización

Objetivo	Eliminación (cierre completo) (emb.; emb. + cirugía; emb.+ radiocirugía)				Reducción parcial (embolización paliativa)			
	Hemorrágico		No hemorrágico		Hemorrágico		No hemorrágico	
Debut								
Tiempo de espera	n	Éxito	n	Éxito	n	Éxito	n	Éxito
≤ 7 días	15	80.0%	2	100.0%	1	100.0%	-	-
8-30 días	10	60.0%	17	76.5%	-	-	-	-
> 30 días	20	80.0%	48	75.0%	2	100.0%	2	100.0%
p	0.457 ^{RV}		0.570 ^{RV}		-		-	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Al analizar el éxito de tratamiento con embolización cuando el objetivo esperado es la eliminación completa de las MAV, observamos que de las 45 MAV hemorrágicas tratadas con sólo embolización, hubo un éxito del 53.3% de cierre completo en los primeros 7 días, mientras que en el periodo de 8-30 días no se consiguió eliminar completamente la MAV en ningún caso y a partir de los 30 días de espera el porcentaje de éxito fue del 25.0%, siendo estos resultados significativamente diferentes ($p_{RV}=0.004$). Sin embargo en el grupo de las MAV no hemorrágicas no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p_{RV}=0.382$) (Tabla 95).

Tabla 95. Relación entre eliminación completa de la MAV con sólo embolización y el tiempo de espera entre diagnóstico de MAV y embolización

Debut	Hemorrágico		No hemorrágico	
	n	Éxito	n	Éxito
≤7 días	15	53.3%	2	50.0%
8-30 días	10	0.0%	17	35.3%
>30 días	20	25.0%	48	20.8%
p	0.004 ^{RV}		0.382 ^{RV}	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Además analizamos el papel del resto de variables incluidas en el estudio (sexo, edad al diagnóstico, localización, volumen inicial, tamaño inicial, índice morfológico, drenaje venoso, elocuencia, escala de Spetzler-Martin, escala de Lawton y factores de riesgo de sangrado) estratificando por clínica de debut (hemorrágica vs no hemorrágica) y objetivo esperado (cierre completo o parcial) para determinar si alguna de ellas influyó en el éxito del tratamiento con sólo embolización en aquellas MAV tratadas en los primeros 7 días tras el diagnóstico, sin observar que ninguna de ellas estuviera estadísticamente asociada.

7.5.1.2. Influencia del número de sesiones de embolización, tipo de material y complicaciones con el éxito de la embolización

En nuestro estudio se produjo mayor éxito de tratamiento con sólo embolización en aquellas MAV a las que se les practicaron pocas sesiones de embolización (1-2 sesiones), siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p_{RV}=0.005$) (Tabla 96).

En las MAV en las que conseguimos un cierre completo con sólo embolización, la media del número de sesiones realizadas fue de 1.5 ± 0.6 , a diferencia de las MAV a las que se les practicó embolización como tratamiento adyuvante o que renunciaron a continuar con el tratamiento, en las que el número de sesiones fue significativamente más alto (Tabla 97).

Algo similar ocurre con el número de pedículos embolizados en las MAV embolizadas con éxito, en las que observamos un menor número de pedículos embolizados

comparado con aquellas MAV a las que se les realizó la embolización como tratamiento adyuvante (Figura 52). Sin embargo, el número de promedios embolizados por sesión no varió significativamente entre los grupos de resultados (Tabla 97).

Tabla 96. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de sesiones de embolización

Nº de sesiones de embolización	n	Conseguido	No conseguido		p
			Continúa	Renuncia	
1	45	35.6%	55.6%	8.9%	0.005 ^{RV}
2	33	36.4%	51.5%	12.1%	
3	20	10.0%	90.0%	0.0%	
4	11	0.0%	90.9%	9.1%	
6	3	0.0%	66.7%	33.3%	
Total	112	26.8%	64.3%	8.9%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Tabla 97. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión (media)

Variable	Conseguido	No conseguido		p
		Continúa	Renuncia	
n	30	72	10	
Nº de sesiones de embolización	1.5 ± 0.6	2.3 ± 1.2	2.2 ± 1.6	0.016 ^{KW}
Nº de pedículos embolizados	2.5 ± 1.7	4.8 ± 4.3	3.4 ± 3.6	0.033 ^{KW}
Nº promedio de pedículos embolizados por sesión	1.5 ± 0.6	1.8 ± 0.8	1.4 ± 0.5	0.132 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

Figura 52. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo con una sola sesión de embolización y un único pedículo embolizado

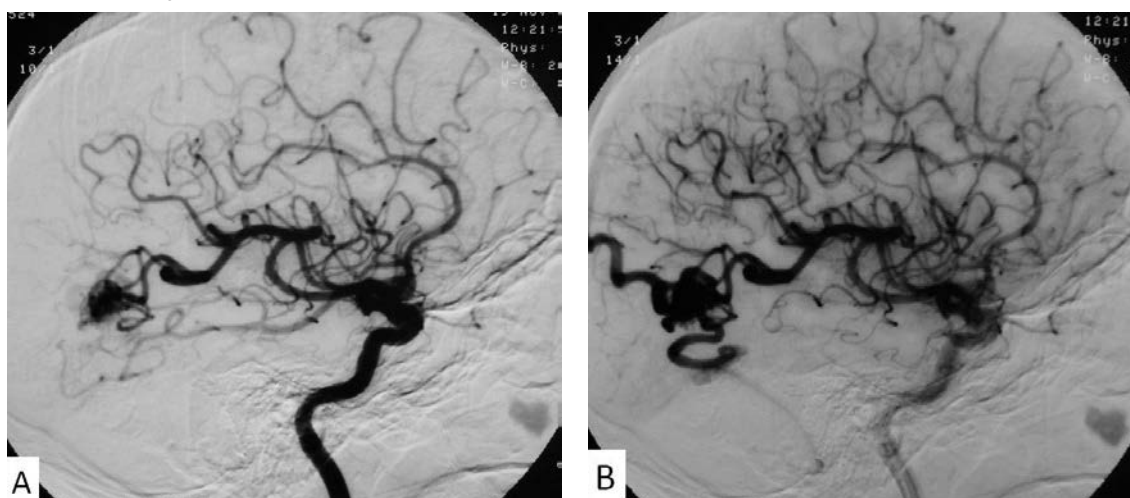
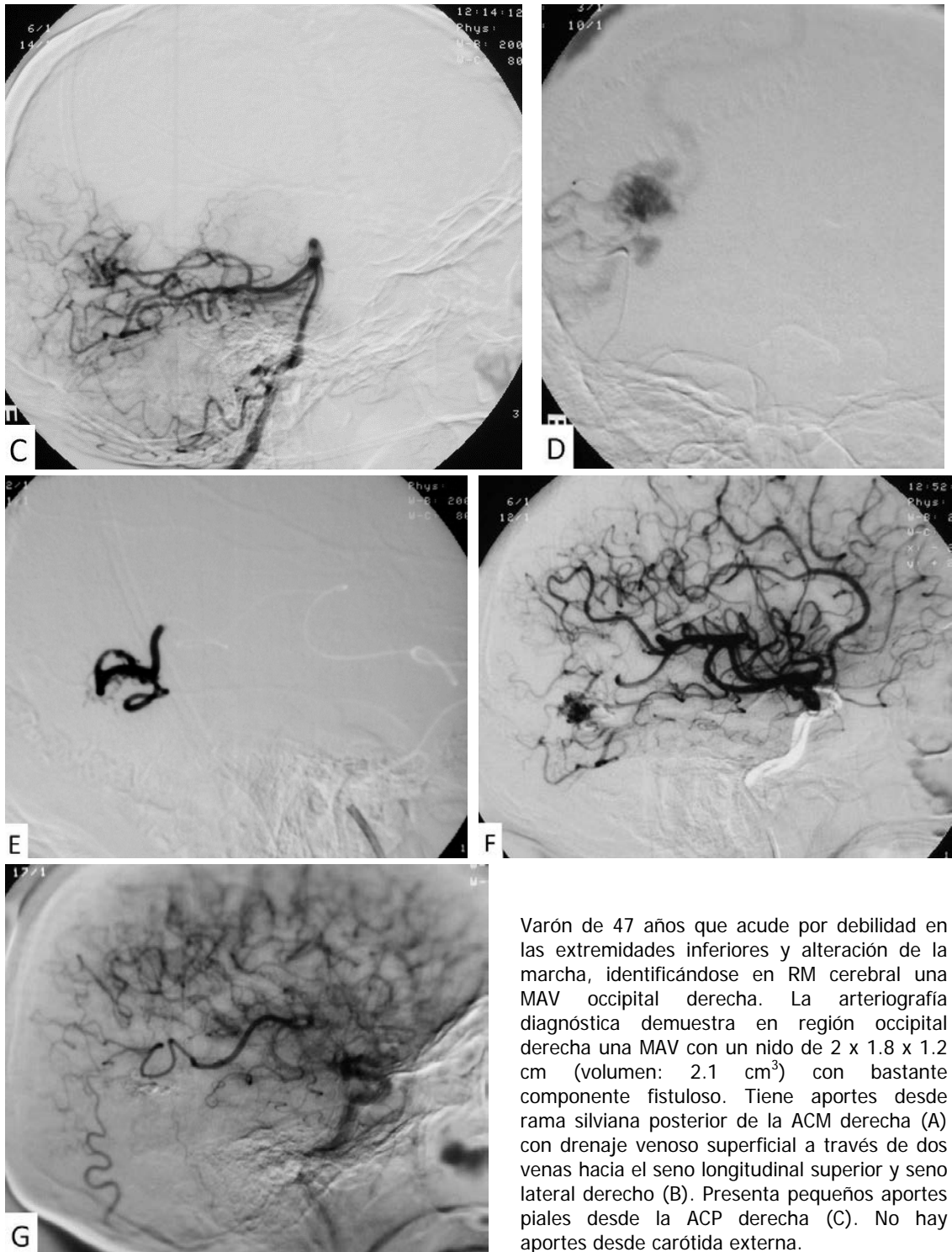


Figura 52 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo con una sola sesión de embolización y un único pedículo embolizado



Varón de 47 años que acude por debilidad en las extremidades inferiores y alteración de la marcha, identificándose en RM cerebral una MAV occipital derecha. La arteriografía diagnóstica demuestra en región occipital derecha una MAV con un nido de 2 x 1.8 x 1.2 cm (volumen: 2.1 cm³) con bastante componente fistuloso. Tiene aportes desde rama silviana posterior de la ACM derecha (A) con drenaje venoso superficial a través de dos venas hacia el seno longitudinal superior y seno lateral derecho (B). Presenta pequeños aportes piales desde la ACP derecha (C). No hay aportes desde carótida externa.

Se practica la embolización selectiva del nido con la introducción de un microcatéter Magic[®] 1.2F hasta un punto cercano al nido sin salir ramas normales (D). Se emboliza con una mezcla de Histoacryl[®] + Lipiodol Ultra-Fluide[®] en una proporción del 21.0% y un total de 0.6 cm³ (E).

En la arteriografía postembolización se observa una importante disminución del tamaño y del flujo, con un volumen final de 0.2 cm³, consiguiéndose un cierre del 88.4% (F).

En el control final arteriográfico realizado a los 4 meses se observa el cierre completo de la MAV occipital derecha (G).

En cuanto al material de embolización empleado, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas con la probabilidad de éxito de embolización ($p_{RV}=0.734$), tanto al diferenciar entre todos los materiales de embolización, como cuando agrupamos los materiales según su tipo (sólido, líquido adhesivo y líquido no adhesivo) ($p_{RV}=0.737$) (Tabla 98).

Tabla 98. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el material empleado en la embolización

Material	n	Conseguido	No conseguido		p
			Continúa	Renuncia	
Sólo PVA	2	50.0%	50.0%	0.0%	0.734 ^{RV}
Histoacryl [®]	70	24.3%	68.6%	7.1%	
Glubran 2 [®]	29	34.5%	55.2%	10.3%	
Onyx [®]	11	18.2%	63.6%	18.2%	
Sólo PVA	2	50.0%	50.0%	0.0%	0.737 ^{RV}
Adhesivo	99	27.3%	64.6%	8.1%	
No adhesivo	11	18.2%	63.6%	18.2%	
Total	112	26.8%	64.3%	8.9%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

En el éxito del tratamiento con embolización no influyó el hecho de que se produjera algún tipo de incidencia y/o complicación durante las sesiones de embolización, así como la existencia de déficits relacionados con la embolización (Tabla 99).

Tabla 99. Relación del resultado del tratamiento embolizante con las incidencias y complicaciones durante la embolización

Variable	Categorías	n	Conseguido	No conseguido		p
				Continúa	Renuncia	
Complicaciones técnicas	No	98	26.5%	65.3%	8.2%	0.742 ^{RV}
	Sí	14	28.6%	57.1%	14.3%	
Complicaciones isquémicas	No	108	26.9%	64.8%	8.3%	0.617 ^{RV}
	Sí	4	25.0%	50.0%	25.0%	
Complicaciones hemorrágicas	No	108	25.9%	65.7%	8.3%	0.250 ^{RV}
	Sí	4	50.0%	25.0%	25.0%	
Déficits neurológicos	No	104	26.0%	65.4%	8.7%	0.692 ^{RV}
	Sí	8	37.5%	50.0%	12.5%	
Total		112	26.8%	64.3%	8.9%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.5.1.3. Relación del resultado de la embolización con el grado la obliteración del nido

El volumen final y el porcentaje de obliteración del nido que quedó en las MAV que se cerraron completamente con sólo embolización (n=30) fue significativamente menor con respecto a las MAV que siguieron con otro tratamiento, así como en las MAV en las que no continuaron tratándose (Tabla 100).

Tabla 100. Relación del resultado del tratamiento embolizante con el volumen final de las MAV tras la embolización

Variable	Conseguido	No conseguido		p
		Continúa	Renuncia	
n	30	72	10	
Volumen final (cm ³)	0.4 ± 0.5	4.5 ± 7.4	6.0 ± 7.1	<0.001 ^{KW}
Grado de obliteración (%)	94.2 ± 7.6	75.0 ± 18.5	64.0 ± 21.1	<0.001 ^{KW}

KW: Significación según la prueba de Kruskal-Wallis

7.5.2. Cierre completo mediante embolización+radiocirugía

De las 79 MAV donde la embolización se utilizó como tratamiento adyuvante, en 17 MAV se completó el tratamiento con cirugía con cierre completo en todas ellas (éxito del 100.0%).

En el resto de MAV se completó el tratamiento con radiocirugía (n=62), de las que omitimos del análisis 7 MAV por falta de información (por desconocimiento de la fecha de realización de la radiocirugía y/o por desconocimiento de la arteriografía final de control). Por tanto en las MAV analizadas (n=55) tratadas por embolización combinada con radiocirugía se observó que la probabilidad de éxito (cierre completo) fue del 69.1% (n=38).

El sexo no influyó en el cierre completo de la MAV mediante embolización + radiocirugía ($p_F=0.245$), ni la edad en el momento del diagnóstico ($p_{X^2}=0.654$), observando una proporción de éxito bastante similar en todos los grupos de edad. Así mismo, la clínica de presentación no estuvo asociada de forma significativa con el éxito del tratamiento ($p_F=0.763$) (Tabla 101).

Tampoco la localización de las MAV no estuvo asociada de forma significativa al éxito de tratamiento mediante embolización y radiocirugía ($p_{RV}=0.684$), observando unos porcentajes similares de éxito en todas las localizaciones (Tabla 102). Sin embargo, hay que indicar que tras la embolización, obtuvimos un alto porcentaje de MAV con volumen muy pequeño (<5 cm³), de las cuales, el 79.1% de MAV se cerraron completamente tras la radiocirugía, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p_{RV}=0.017$) (Tabla 102).

Tabla 101. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con las características del paciente y el debut clínico

Variable	Categorías	n	Éxito	p
Sexo	Hombre	28	60.7%	0.245 ^F
	Mujer	27	39.3%	
Edad	<30 años	21	76.2%	0.654 ^{X2}
	31-45 años	19	63.2%	
	>45 años	15	66.7%	
Debut clínico	Hemorrágico	20	65.0%	0.763 ^F
	No hemorrágico	35	71.4%	
Total		55	69.1%	

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

X2: Significación según la prueba Chi-cuadrado de Pearson

Tabla 102. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con la localización y el volumen post-embolización de la MAV

Variable	Categorías	n	Éxito	p
Localización	Lobar	48	68.8%	0.684 ^{RV}
	Infratentorial	6	66.7%	
	Profunda	1	100.0%	
Volumen post-embolización	Muy pequeño (<5 cm ³)	43	79.1%	0.017 ^{RV}
	Pequeño (5-10 cm ³)	6	16.7%	
	Mediano (10-30 cm ³)	4	50.0%	
	Grande (30-100 cm ³)	2	50.0%	
Total		55	69.1%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Por otra parte la mayor probabilidad de éxito al combinar embolización con radiocirugía se observó en las MAV con drenaje superficial (74.3%), aunque no se observó una asociación estadísticamente significativa ($p_{RV}=0.532$) (Tabla 103). Tampoco la elocuencia influyó en el éxito del tratamiento de embolización con radiocirugía ($p_F=0.080$), aunque se observó una tendencia a que el éxito aumentara cuando la MAV era no elocuente (el porcentaje de éxito en MAV no elocuentes fue del 80.0% frente al 56.0% de las MAV elocuentes) (Tabla 103).

De las 55 MAV embolizadas que posteriormente se trataron con radiocirugía, únicamente 13 MAV siguieron presentando tras la embolización factores de riesgo de sangrado, y mediante la embolización se eliminaron dos tipos de factores (estenosis venosas y aneurismas intranidales). En la Figura 53 se muestra un ejemplo de eliminación de aneurisma y reducción de ectasia venosa, y la Figura 54 otro ejemplo de eliminación de aneurisma.

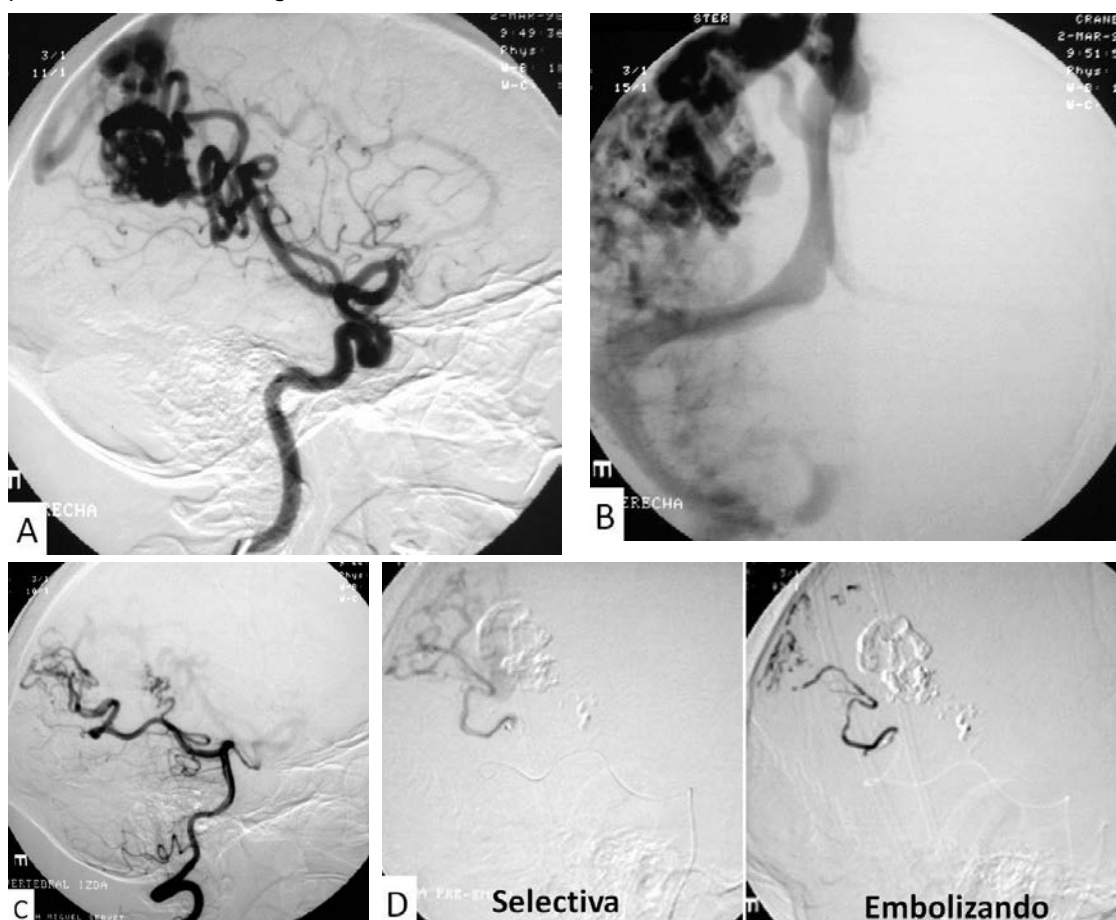
Tabla 103. Relación del éxito del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con drenaje venoso y elocuencia de la MAV

Variable	Categorías	n	Éxito	p
Drenaje venoso	Superficial	35	74.3%	0.532 ^{RV}
	Mixto	17	58.8%	
	Profundo	3	66.7%	
Elocuencia	No	30	80.0%	0.080 ^F
	Sí	25	56.0%	
Total		55	69.1%	

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

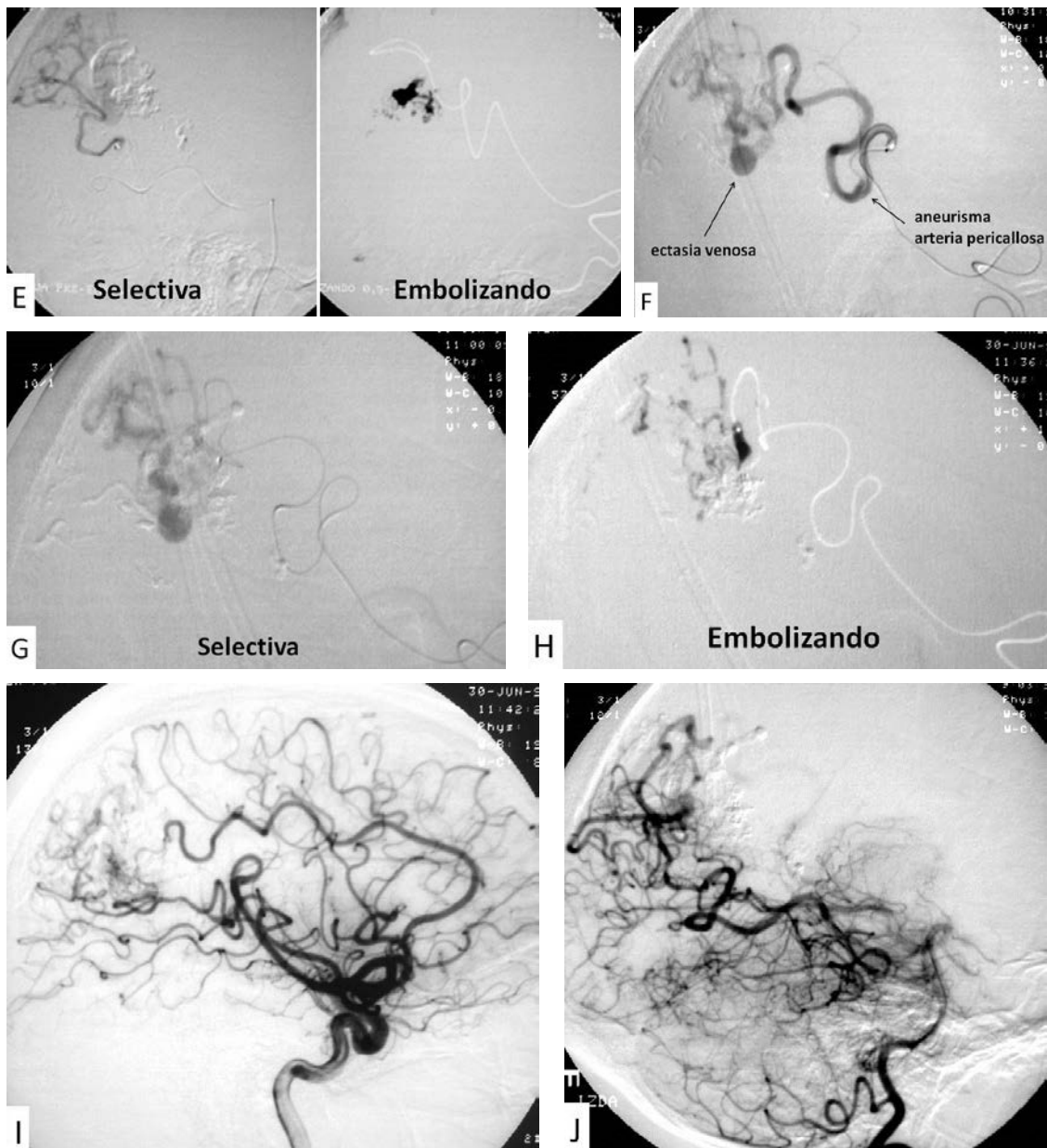
Figura 53. Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior y disminución de ectasia venosa mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía



Mujer de 39 años con crisis comicial. Mediante la arteriografía se muestra una MAV parietal derecha con un nido de 3 x 3.5 x 3 cm (volumen: 15.7 cm³), con una gran arteria principal y múltiples arterias aferentes silvianas derechas (A, B) y de fosa posterior (C). Presenta venas ectásicas drenando al seno longitudinal superior.

Se realizan varias sesiones de embolización mediante el cateterismo selectivo de ramas de la arteria vertebral derecha (D) y de ramas de la carótida interna derecha (E) mediante Histoacryl[®] + Lipiodol Ultra-Fluide[®].

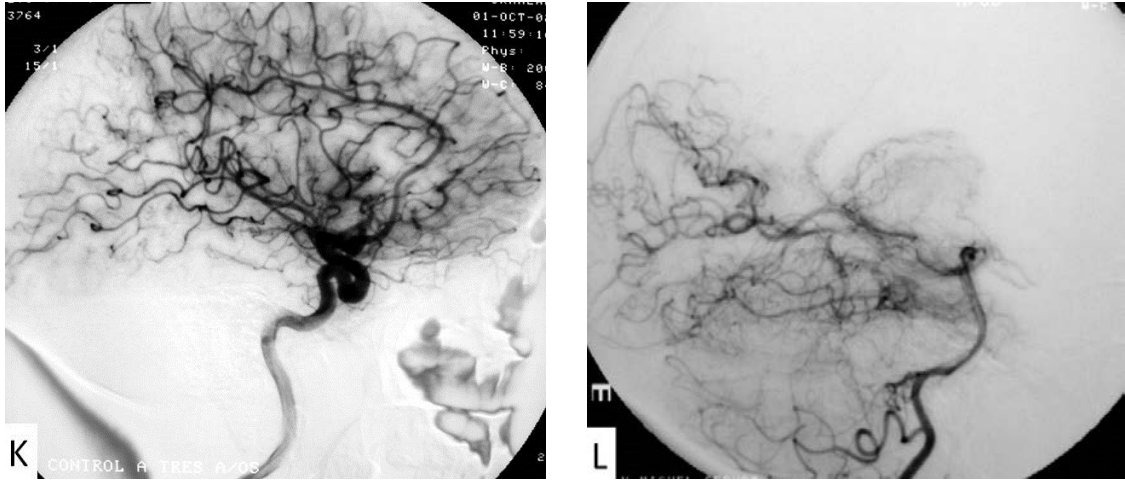
Figura 53 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior y disminución de ectasia venosa mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía



En una de las sesiones de embolización se descubrió un aneurisma en la rama pericallosa de la ACA derecha (F), por lo que se procede a la cateterización selectiva con microcatéter Spinnaker® (G) y se emboliza con una mezcla de Histoacryl® + Lipiodol Ultra-Fluide® con un volumen de 0.6 cm³ (H), bajando la tensión arterial del paciente durante la embolización para no romper el aneurisma.

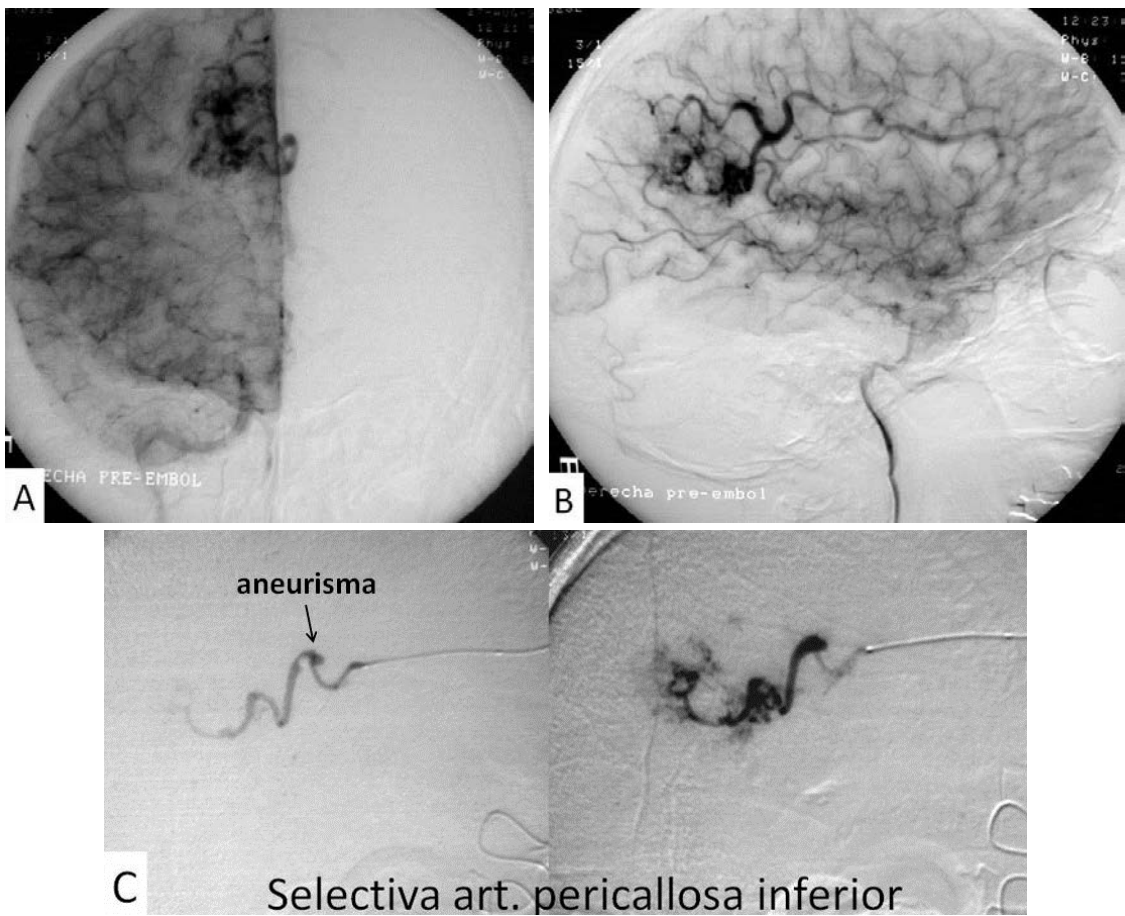
En la arteriografía tras la última sesión de embolización, se observa una importante reducción del nido con la eliminación del aneurisma de la arteria pericallosa (I) y una disminución del tamaño de las ectasias venosas (J).

Figura 53 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior y disminución de ectasia venosa mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía



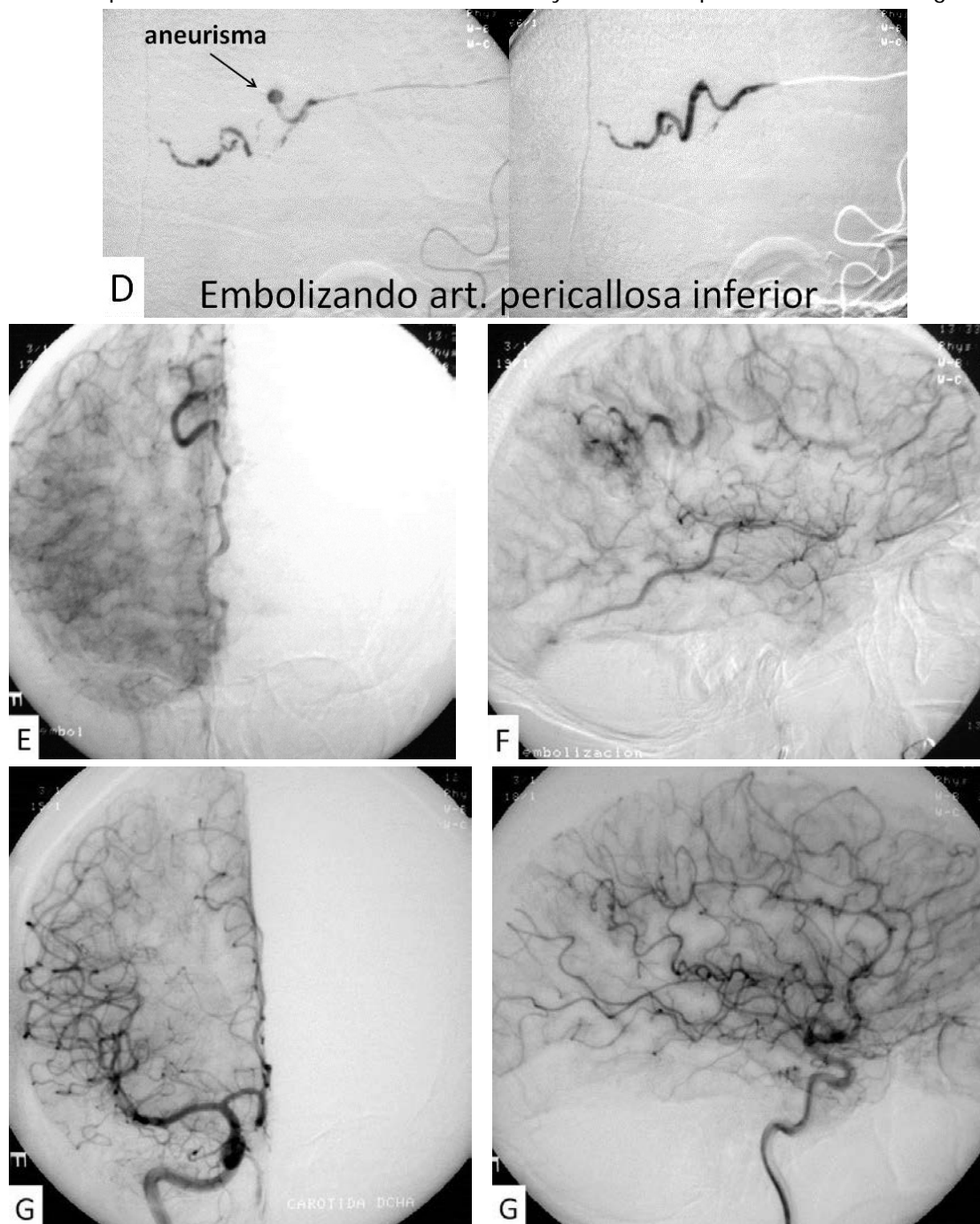
A los 5 meses se realiza radiocirugía del resto de MAV y en el control arteriográfico de los 3 años se observa una desaparición completa de la MAV (K, L).

Figura 54. Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía



Mujer de 40 años que acude a urgencias por cefalea brusca, realizándose TAC cerebral con visualización de una MAV parietal derecha con un pequeño hematoma.

Figura 54 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de eliminación de aneurisma en la arteria pericallosa inferior mediante embolización y tratamiento posterior con radiocirugía



En la arteriografía se muestra una MAV parietal derecha con un nido disperso de morfología capilar de 2.5 x 2.5 x 3 cm (volumen: 9.4 cm³), con aportes principales desde dos ramas pericallosas derechas (A), de aspecto displásico en su porción distal (B), con pequeño aneurisma en la rama pericallosa inferior. La MAV presenta drenaje venoso superficial.

Se procede a la cateterización selectiva de la rama pericallosa inferior (C) realizando embolización mediante la mezcla de Histoacryl® + Lipiodol Ultra-Fluide® con un volumen de 0.2 cm³ (D).

En la arteriografía postembolización se observa un cierre de toda la porción irrigada por la pericallosa inferior (E) así como del aneurisma (F).

A los dos meses se realiza una nueva arteriografía con la intención de segunda sesión de embolización, pero se observan ramas corticales en pasaje, por lo que se deriva a radiocirugía. En el control arteriográfico de los 3 años se observa una desaparición completa (G, H).

Tras la radiocirugía, el hecho de que las MAV siguieran con factores de riesgo a pesar de la embolización, no influyó en el éxito del tratamiento, aunque estos resultados no son demasiado concluyentes al reducido tamaño de muestra existente en algunas categorías analizadas (Tabla 104).

Tabla 104. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con la presencia de factores de riesgo vascular de la MAV después de la embolización

Variable post-embolización	Categorías	n	Éxito	p
Factores de riesgo vascular	Sin	42	66.7%	0.733 ^F
	Con	13	76.9%	
Vena única de drenaje	Sin	52	69.2%	>0.999 ^F
	Con	3	66.7%	
Sólo drenaje profundo	Sin	54	68.5%	0.999 ^F
	Con	1	100.0%	
Ectasias venosas	Sin	45	68.9%	0.999 ^F
	Con	10	70.0%	
Estenosis venosas	Sin	55	69.1%	-
	Con	0	-	
Fístulas intranidales	Sin	52	71.2%	0.223 ^F
	Con	3	33.3%	
Aneurismas intranidales	Sin	55	69.1%	-
	Con	0	-	
Aneurismas en arterias nutricias	Sin	53	69.8%	0.527 ^F
	Con	2	50.0%	
Total		55	69.1%	

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

Pero al analizar los factores de riesgo de sangrado de manera cuantitativa, el número de factores de riesgo de la MAV que quedaron tras la embolización estuvo asociado al éxito de la radiocirugía de forma significativa ($p_{RV}=0.029$), observando que aquellas MAV en las que no quedó ningún factor de riesgo o únicamente un factor, la probabilidad de éxito era significativamente mayor que en aquellas MAV donde persistieron dos o tres factores de riesgo (Tabla 105).

Tabla 105. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de factores de riesgo de sangrado la MAV después de la embolización

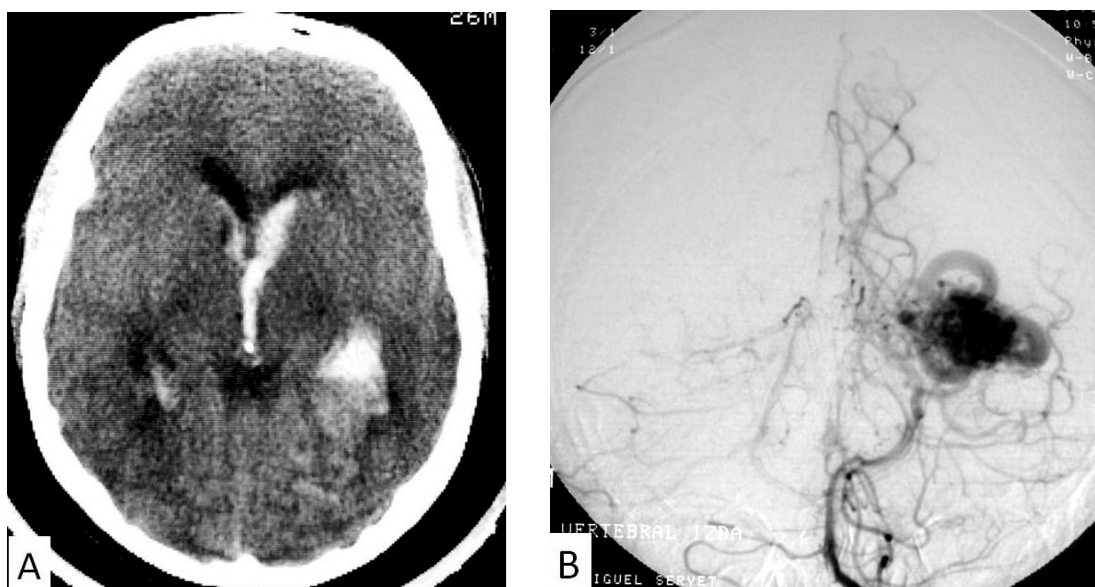
Nº de factores de riesgo de sangrado post-embolización	n	Éxito	p
0	42	66.7%	0.029 ^{RV}
1	8	100.0%	
2	4	50.0%	
3	1	0.0%	
Total	55	69.1%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

7.5.2.1. Tiempo de espera entre última sesión de embolización y tratamiento posterior (cirugía o radiocirugía)

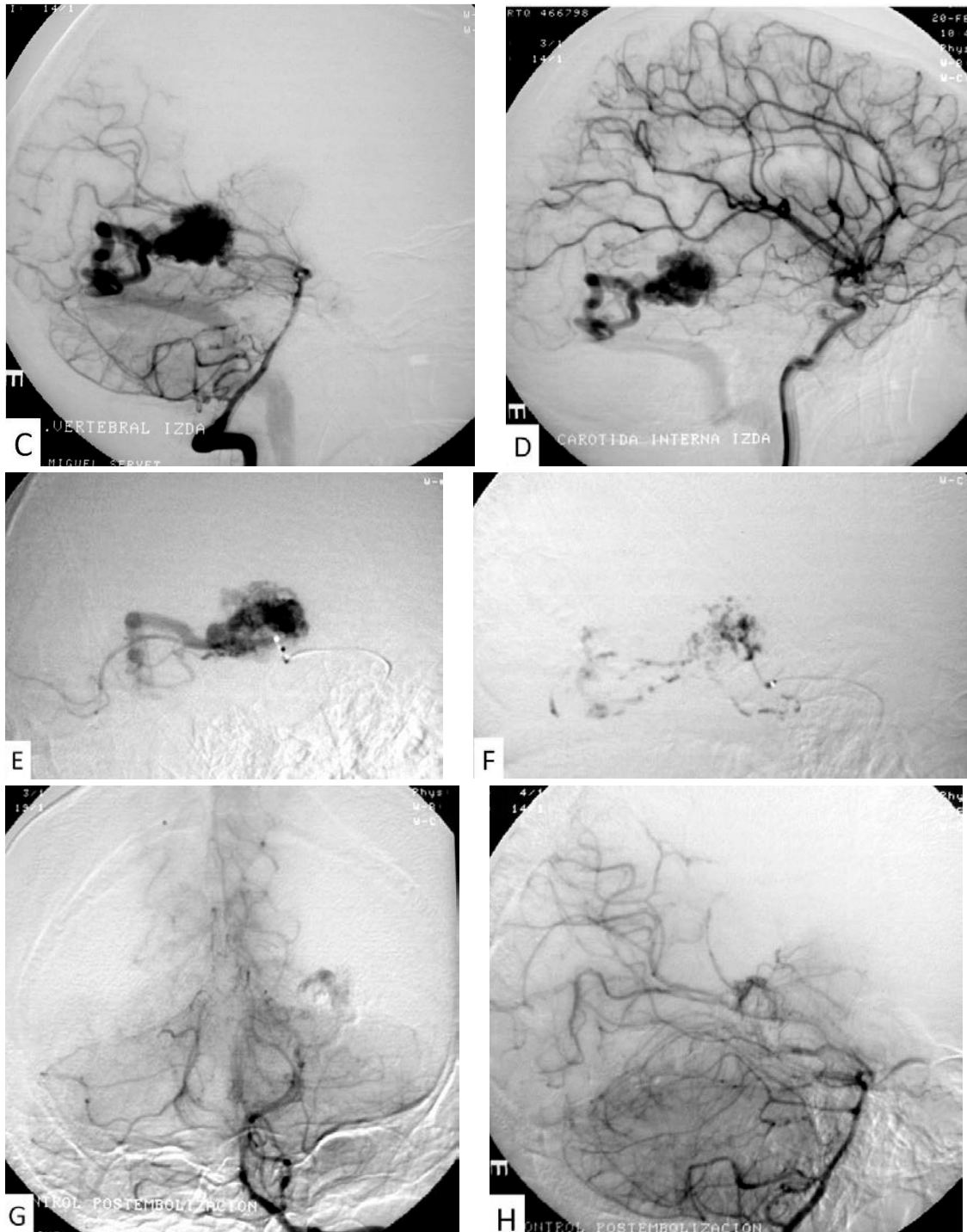
A la hora de analizar el tiempo de espera de las MAV con tratamiento posterior con la última sesión de embolización (n=79), tuvimos que descartar de este apartado las MAV en las que no se supo la fecha de su radiocirugía (n=5) y 4 MAV al considerarse como datos anómalos (*outliers*), debido a que el tiempo de espera era anormalmente largo porque en un principio se consideraron que se iban a cerrar sólo con embolización, pero en la arteriografía de control anual, se comprobó que no se habían cerrado, y en consecuencia, se enviaron finalmente a radiocirugía. En la Figura 55 se muestra un ejemplo de *outlier*.

Figura 55. Imágenes correspondientes a un caso de *outlier* con tiempo de espera demasiado largo hasta realizarse la radiocirugía, ya que en un principio se considero cerrada por embolización, pero en el control anual se reabrió, por lo que se remitió a radiocirugía



Varón de 27 años que acude a urgencias por cefalea brusca y confusión mental. En TAC craneal se muestra un hematoma occipital izquierdo con sangrado intraventricular (A).

Figura 55 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de *outlier* con tiempo de espera demasiado largo hasta realizarse la radiocirugía, ya que en un principio se considero cerrada por embolización, pero en el control anual se reabrió, por lo que se remitió a radiocirugía

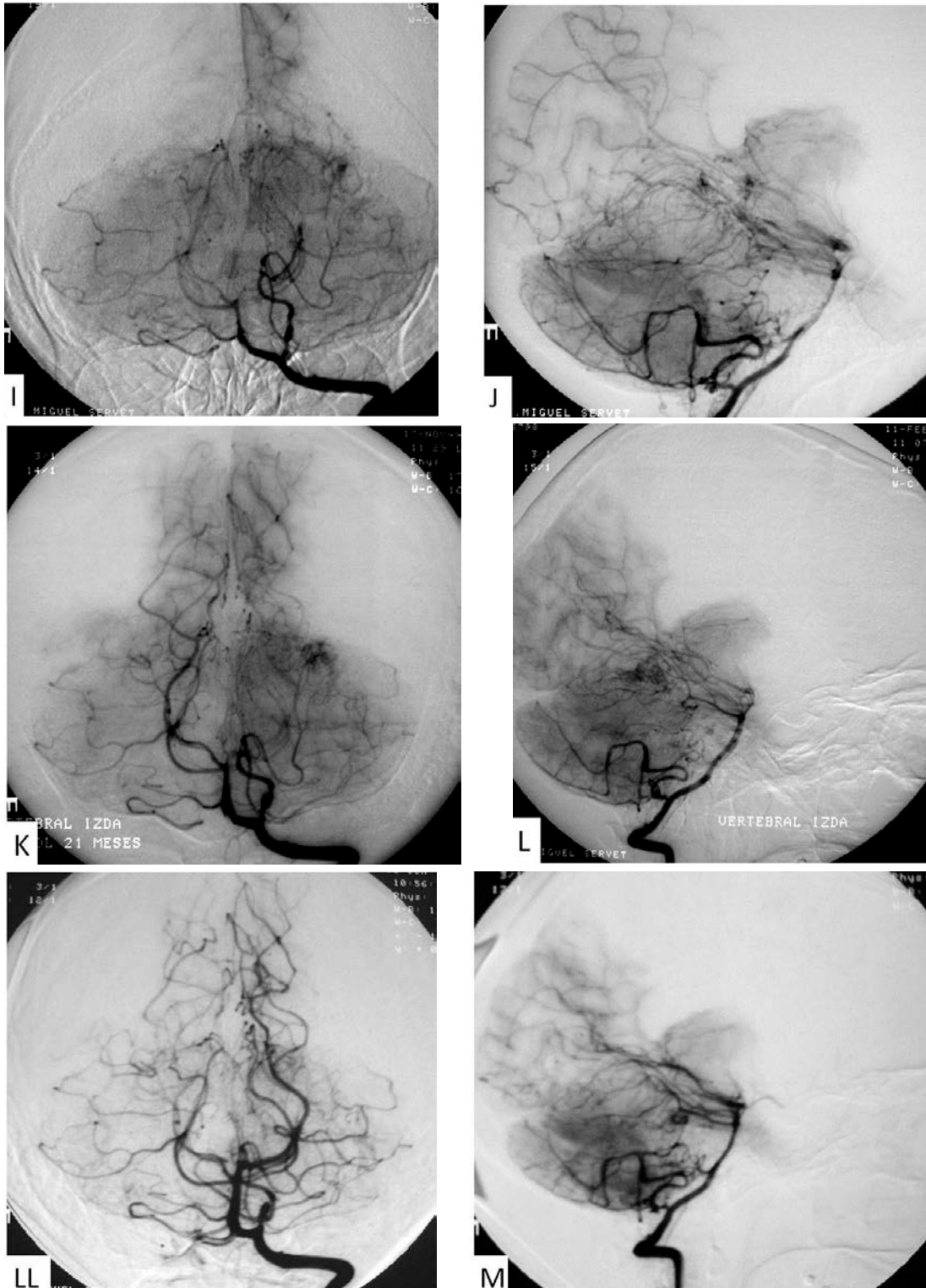


En la arteriografía cerebral, realizada a los 3 días del sangrado, se observa una MAV occipital izquierda con un nido de 2 x 2.7 x 2 cm (volumen: 5.4 cm³), con un aporte arterial único de la vertebral posterior izquierda (B, C) y también con relleno desde carótida interna izquierda (D) por buen funcionamiento de la ACoP. La MAV presenta tres gruesas venas que drenan al seno lateral.

Se procede en el mismo acto al cateterismo selectivo del aporte principal con microcatéter Magic® 1.8F (E) embolizando con una mezcla de Histoacryl® + Lipiodol Ultra-Fluide® (F).

En la arteriografía postembolización se observa una pequeña porción externa y superior de la MAV (G, H) con casi el cierre completo (99.0%).

Figura 55 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de *outlier* con tiempo de espera demasiado largo hasta realizarse la radiocirugía, ya que en un principio se considero cerrada por embolización, pero en el control anual se reabrió, por lo que se remitió a radiocirugía



Al mes de la embolización, prácticamente no se observa ningún resto (I, J), pero en el control arteriográfico del año, se observa una pequeña MAV capilar con aportes desde ramas distales de la arteria cerebral posterior izquierda (K, L).

Se decide tratarla mediante radiocirugía y en el control arteriográfico realizado a los 3 años, se observa una eliminación completa (LL, M).

Entre estas MAV que siguieron con un tratamiento posterior a la embolización (n=70), la media del tiempo transcurrido con la última sesión de embolización fue de 134.5 ± 83.6 días. La MAV con menos días de espera fue una MAV cerebelosa izquierda en un hombre de 17 años que debutó con HIP y HSA. Tras dos sesiones de embolización, se trataron los restos de la MAV mediante cirugía a los 11 días. En el otro extremo, la MAV con mayor tiempo de espera fue una MAV temporal izquierda en un hombre de 30 años que debutó con HIP. Tras una sesión de embolización, se derivó a radiocirugía con un tiempo de espera de 335 días.

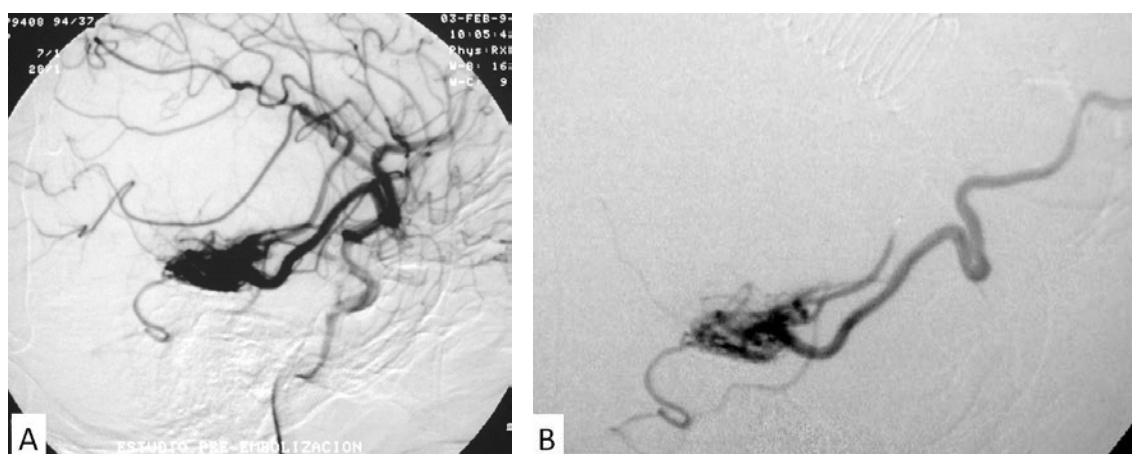
Al analizar la relación del tratamiento posterior a la embolización con el tiempo transcurrido desde la última sesión de embolización, encontramos una asociación estadísticamente significativa ($p_t=0.002$), observando que transcurrió casi el doble de tiempo en las MAV remitidas a radiocirugía con respecto a las MAV derivadas a cirugía (Tabla 106). Esto puede ser debido a que la cirugía de las MAV se realiza en el mismo centro hospitalario que la embolización (Figura 56), acortándose el tiempo de espera, mientras que la radiocirugía se remite a otro hospital de fuera de Aragón (Madrid), duplicándose ese tiempo.

Tabla 106. Relación entre eliminación completa de la MAV con embolización y radiocirugía y el tiempo de espera entre última embolización y radiocirugía (excluidos outliers)

Tratamiento posterior a embolización	Días de espera entre última embolización y tratamiento posterior			
	n	Media \pm DS	Mínimo	Máximo
Radiocirugía	53	151.0 ± 82.6	34	335
Cirugía	17	79.8 ± 62.2	11	201
Total	70	134.5 ± 83.6	11	335

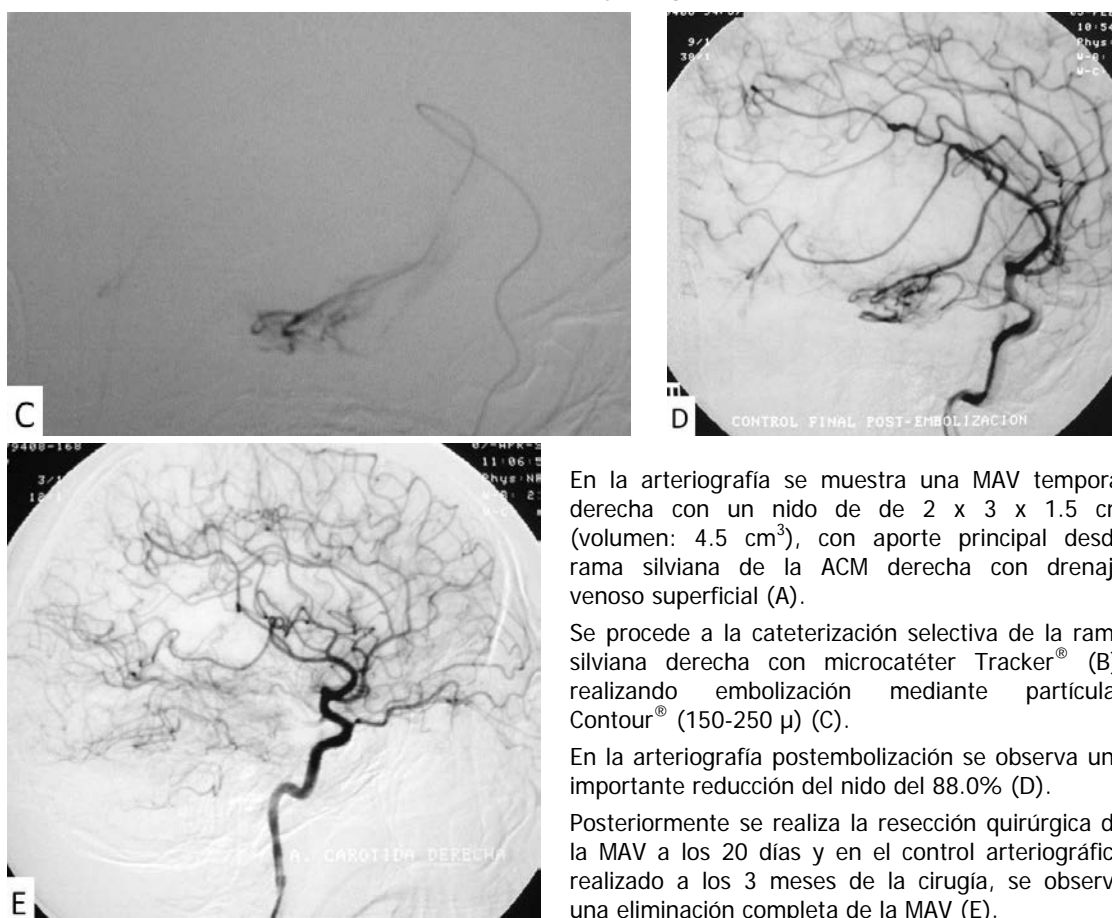
Significación según la prueba de t de Student para muestras independientes, $p=0.002$

Figura 56. Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización y cirugía



Varón de 32 años que acude a urgencias por cefalea brusca, realizándose TAC cerebral con visualización de un hematoma en región temporal derecha.

Figura 56 (continuación). Imágenes correspondientes a un caso de cierre completo mediante embolización y cirugía



En la arteriografía se muestra una MAV temporal derecha con un nido de de 2 x 3 x 1.5 cm (volumen: 4.5 cm³), con aporte principal desde rama silviana de la ACM derecha con drenaje venoso superficial (A).

Se procede a la cateterización selectiva de la rama silviana derecha con microcatéter Tracker® (B), realizando embolización mediante partículas Contour® (150-250 μ) (C).

En la arteriografía postembolización se observa una importante reducción del nido del 88.0% (D).

Posteriormente se realiza la resección quirúrgica de la MAV a los 20 días y en el control arteriográfico realizado a los 3 meses de la cirugía, se observa una eliminación completa de la MAV (E).

De las MAV remitidas a radiocirugía tras la embolización (n=62) hay que descartar algunas MAV por desconocimiento del resultado final del tratamiento (n=6), por tratarse de *outliers* (n=3) o por ambos motivos (n=1), por lo que tenemos que en 36 MAV hubo un cierre completo mediante embolización y radiocirugía y 16 MAV en los que no se consiguió una eliminación completa. No se encontró una asociación estadísticamente significativa en el tiempo de espera entre el grupo de cierre completo con embolización y radiocirugía y el grupo donde no se consiguió el cierre completo (Tabla 107).

Tabla 107. Relación entre eliminación completa de la MAV con embolización y radiocirugía y el tiempo de espera entre última embolización y radiocirugía (excluidos *outliers*)

Eliminación completa	Días de espera entre última embolización y radiocirugía			
	n	Media ± DS	Mínimo	Máximo
Conseguida	36	143.2 ± 88.2	34	335
No conseguida	16	165.2 ± 70.3	70	326
Total	52	149.96±83.08	34	335

Significación según la prueba de t de Student para muestras independientes, p=0.382

7.5.2.2. Influencia del número de sesiones de embolización, tipo de material y complicaciones en el éxito de la embolización + radiocirugía

Entre las MAV en las que tenemos el resultado final tras la embolización combinada con radiocirugía (n=55), el mayor éxito de cierre completo de las MAV fue en aquellas en las que se realizaron pocas sesiones de embolización (1-2 sesiones), hasta del 89.5% cuando se realizó una sesión y del 100.0% cuando se realizaron dos sesiones, siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p_{RV} < 0.001$) (Tabla 108).

Tabla 108. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de sesiones de embolización

Nº de sesiones de embolización	n	Éxito	p
1	19	89.5%	<0.001 ^{RV}
2	11	100.0%	
3	15	40.0%	
4	8	37.5%	
6	2	50.0%	
Total	55	69.1%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

Por otra parte hay que indicar que en las MAV en las que conseguimos una eliminación completa tras embolización + radiocirugía (n=38), el número de sesiones realizadas fue significativamente menor (2.0 ± 1.2 sesiones) con respecto a las MAV donde no se consiguió una eliminación completa (n=18), que fue más alto (3.2 ± 1.1) (Tabla 109). Algo similar ocurrió con el número de pedículos embolizados por MAV, observando que el número de pedículos embolizados fue menor en las MAV que se eliminaron por completo mediante embolización y radiocirugía con respecto a las MAV en las que no se consiguió, donde el número de pedículos embolizados fue mayor (Tabla 109).

Tabla 109. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el número de sesiones y pedículos embolizados por MAV y por sesión

Variable	Éxito	Fracaso	p
n	38	17	
Nº de sesiones de embolización	2.0 ± 1.2	3.2 ± 1.1	<0.001 ^{MW}
Nº de pedículos embolizados	3.9 ± 3.6	7.3 ± 5.8	0.010 ^{MW}
Nº promedio de pedículos embolizados por sesión	1.74 ± 0.8	2.0 ± 1.0	0.325 ^{MW}

MW: Significación según la prueba U de Mann-Whitney

Tampoco se observó asociación estadísticamente significativa entre los diferentes materiales empleados durante la embolización con el éxito de la embolización combinada con radiocirugía ($p_{RV}=0.345$), ni cuando los clasificamos según su tipo ($p_F=0.654$) (Tabla 110).

Tabla 110. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el material empleado en la embolización

Material	n	Éxito	p
Histoacryl®	36	72.2%	0.345 ^{RV}
Glubran 2®	13	53.8%	
Onyx®	6	83.3%	
Adhesivo	49	67.3%	0.654 ^F
No adhesivo	6	83.3%	
Total	55	69.1%	

RV: Significación según la prueba de Razón de Verosimilitudes

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

Finalmente, en el éxito del tratamiento con embolización + radiocirugía tampoco influyó el hecho de que se produjera algún tipo de incidencia y/o complicación durante la embolización previa, así como la existencia de déficits relacionados con la embolización (Tabla 111).

Tabla 111. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con las incidencias y complicaciones durante la embolización

Variable	Categorías	n	Éxito	p
Complicaciones técnicas	No	51	68.6%	>0.999 ^F
	Sí	4	75.0%	
Complicaciones isquémicas	No	53	67.9%	>0.999 ^F
	Sí	2	100.0%	
Complicaciones hemorrágicas	No	54	68.5%	>0.999 ^F
	Sí	1	100.0%	
Déficits neurológicos	No	52	69.2%	>0.999 ^F
	Sí	3	66.7%	
Total		55	69.1%	

F: Significación según la prueba estadística exacta de Fisher

7.5.2.3. Influencia del volumen en el éxito de la embolización combinada con radiocirugía

El volumen final tras embolización en las MAV eliminadas por completo mediante embolización y radiocirugía ($3.3 \pm 5.8 \text{ cm}^3$) fue significativamente menor con respecto a las MAV que no se eliminaron completamente ($7.3 \pm 10.7 \text{ cm}^3$). Sin embargo, el grado de obliteración logrado no se asoció de manera significativa con la probabilidad de éxito, observándose unos porcentajes similares en ambos grupos (Tabla 112).

Tabla 112. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el volumen final y grado de obliteración de la MAV

Variable	Éxito	Fracaso	p
n	38	17	
Volumen final (cm^3)	3.3 ± 5.8	7.3 ± 10.8	0.019 ^{MW}
Volumen quitado (%)	77.3 ± 16.7	74.5 ± 19.0	0.472 ^{MW}

MW: Significación según la prueba U de Mann-Whitney

El volumen inicial de las 55 MAV que fueron parcialmente embolizadas para un tratamiento posterior con radiocirugía, estaban en el intervalo entre 1.4 y 127.8 cm^3 ($18.7 \pm 23 \text{ cm}^3$) (Tabla 113) y la embolización consiguió una reducción del volumen del 77.3% antes de la radiocirugía.

Tabla 113. Relación del resultado del tratamiento embolizante combinado con radiocirugía con el volumen inicial y final de la MAV estratificado por volumen inicial

Volumen inicial	n	Volumen inicial (cm^3)	Volumen final (cm^3)	Grado de obliteración (%)	Éxito
Muy pequeñas ($<5 \text{ cm}^3$)	15	2.9 ± 1.0	0.7 ± 0.4	76.1 ± 14.8	100.0%
Pequeñas ($5-10 \text{ cm}^3$)	13	7.2 ± 1.4	1.7 ± 1.3	74.0 ± 20.0	66.7%
Medianas ($10-30 \text{ cm}^3$)	26	18.2 ± 5.4	3.0 ± 2.2	81.2 ± 15.1	64.0%
Grandes ($30-100 \text{ cm}^3$)	7	60.6 ± 17.2	19.2 ± 12.7	68.6 ± 19.7	33.3%
Muy grandes ($>100 \text{ cm}^3$)	1	127.75	31.04	75.7	100.0%
Total	55	18.7 ± 23	3.3 ± 5.8	77.3 ± 16.7	69.1%

7.6. Seguimiento de los pacientes

A las MAV cerradas mediante embolización, se les realizó una arteriografía de control a los 3 meses y al año para confirmar la obliteración completa.

Asimismo, tras la realización de la radiocirugía, se realizó otra arteriografía de control tras un periodo de 3.7 años en el grupo de las 38 MAV con éxito y de 3.2 años en el grupo de las 17 MAV sin éxito de tratamiento (aunque esta diferencia de tiempos no fue significativa, $p_t=0.334$). Durante este periodo de latencia se produjo el sangrado de 3 MAV (con el fallecimiento de dos de los pacientes, uno de ellos a los 3 meses de realizarse la radiocirugía y el otro paciente al año)

En el caso del paciente en el que se produjo el sangrado de la MAV (HIV), y no falleció, se le realizó una arteriografía de urgencia un poco antes de los 2 años (1.85 años). A los 6 días de ese sangrado se le realizó un nuevo tratamiento mediante embolización y al mes se remitió a cirugía lográndose el cierre completo.

Normalmente tras realizarse la radiocirugía en Madrid, se les controla mediante RM: la primera a los 9 meses y después cada año (bien en Madrid o bien en su lugar de procedencia). Sin embargo la confirmación del cierre se debe realizar mediante arteriografía, pero algunos pacientes preferían controlarse mediante RM y rehusaron a hacerse la arteriografía. Con el fin de confirmar el cierre hubo que localizar telefónicamente a estos pacientes para citarles a la correspondiente arteriografía de control, lo que explica que en algunas MAV el control arteriográfico se realizó muy tardíamente (7-9 años), concretamente en 4 de las 17 MAV donde no se logró la obliteración completa combinando la embolización y la radiocirugía.

Finalmente describiremos lo ocurrido con las 17 MAV en la que el tratamiento combinado de la embolización con la radiocirugía fracasó ya que se encontraron restos tras el control arteriográfico:

- Algunos pacientes (n=9) decidieron no someterse a ningún otro tratamiento y optaron por seguimiento mediante RM anual.
- En algunos casos (n=2) se realizó un segundo tratamiento de embolización y una segunda radiocirugía. Uno de estos pacientes falleció tras la radiocirugía, ya que se aconsejó cirugía en vez de radiocirugía. Al otro paciente se le realizó el control arteriográfico muy tarde (a los 9 años de la segunda radiocirugía) y se descubrió que la MAV había aumentado de tamaño.
- Hubo un segundo tratamiento de embolización en dos pacientes. A uno de ellos se le realizó cirugía posterior lográndose el éxito en esta ocasión, mientras que el otro no continuó el tratamiento y siguieron quedando restos.

- A otros dos pacientes se les realizó una segunda radiocirugía, pero en el control de los 3 años siguió habiendo restos.
- Y finalmente dos pacientes que fallecieron antes de la arteriografía de control (ya comentado previamente).

8. Discusión



8. Discusión

8.1. Caracterización de los pacientes estudiados y la morfología y angioarquitectura de las MAV

8.1.1. Sexo

La distribución por sexos en nuestro estudio de 137 pacientes, de los cuales, 79 (57.7%) fueron hombres y 58 (42.3%) fueron mujeres, lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores. Crawford y colaboradores (1986) indican que la proporción de mujeres con MAV era del 45.2%, prácticamente el mismo valor que el obtenido en un estudio multicéntrico en el que se estimó que esta proporción era del 45.0% (Berlín 37.0%, París 43.0%, costa Este de EEUU 44.0% y Toronto 42.0%), y tan sólo en uno de los centros (Nueva York) la proporción de mujeres fue superior (51.0%) (Hofmeister y cols, 2000). Este resultado también coincide con lo obtenido por Stapf y colaboradores (2003b) en el que la proporción de mujeres fue del 52.0%. Fernández-Melo y colaboradores (2003), tras analizar varias series de trabajos, concluyeron que la distribución por sexos varía poco, aunque constataron un ligero predominio de hombres.

8.1.2. Edad de presentación clínica

La media de edad de la presentación clínica fue de 38.1 años. En otros estudios la edad de debut fue ligeramente inferior en promedio, aunque con una amplia desviación estándar, lo que indica que la presentación clínica de las MAV se produce dentro de un amplio rango de edades: 34.4 ± 13 años (Mast y cols, 1995), 31.2 ± 18.3 años (Hofmeister y cols, 2000) y 34 ± 15 años (Stapf y cols, 2003b).

8.1.3. Localización de la MAV

Las MAV se pueden clasificar de diversas maneras en función de su localización. Si tomamos al tentorio del cerebelo como base de referencia, las podemos clasificar como supratentoriales e infratentoriales, a las que hay que sumar una categoría adicional correspondiente a las MAV profundas. Las MAV supratentoriales comprenden a las MAV lobares (frontal, parietal, temporal y occipital), las MAV infratentoriales a las MAV del tronco encéfalo y cerebelo y las MAV profundas son las MAV localizadas en los ganglios basales, cápsula interna, tálamo y cuerpo caloso (Osborn, 1999; Stapf y cols, 2003b; Santos y cols, 2009).

La localización más frecuente de la MAV en nuestro estudio fue lobar (83.5%), lo que coincide con lo observado con otros autores: 76.6% (Stefani y cols, 2002); 82.0% (Stapf y cols, 2003b) y 69.0% (Santos y cols, 2009). En estos estudios la segunda localización en orden de frecuencia fue la infratentorial y por último la localización profunda lo que es similar a nuestros resultados.

Existen diversos trabajos que asocian la localización de la MAV con la **edad** de presentación. Hashimoto y colaboradores (2004) observaron que conforme aumentaba la edad de los pacientes era significativamente menor la frecuencia de MAV con localización supratentorial (lobares) (89.5% en pacientes de menos de 60 años, frente a un 75.0% en pacientes de más de 60 años). En el trabajo de Stapf y colaboradores (2003b) también se observó que la localización lobar mostraba una asociación estadísticamente significativa con la edad, con una alta frecuencia de MAV supratentorial en los grupos de edad menores de 50 años (20-29 años: 87.0%; 30-39 años: 88.0%; 40-49 años: 87.0%) comparada con la observada en los grupos de edad mayores de 50 años (50-59 años: 75.0%; \geq 60 años: 50.0%). Estos resultados son similares a los obtenidos en nuestro estudio donde la frecuencia de MAV lobares en los grupos de edad inferior a 45 años (\leq 30 años: 83.7%; 31-45 años: 95.8%) fue significativamente superior a la encontrada en el grupo de edad de pacientes con más de 45 años (69.0%) (Tabla 34).

Al igual que en el trabajo de Stapf y colaboradores (2003b), en nuestro estudio no se apreció una asociación estadísticamente significativa entre la localización de las MAV y el **sexo** del paciente (Tabla 34).

Al analizar la **localización hemisférica (lateralidad)** no observamos asociación estadísticamente significativa con el sistema de localización previamente analizado. Tampoco estuvo asociada de forma estadísticamente significativa con el sexo y edad del paciente, es decir, las MAV se localizaron en uno u otro hemisferio independientemente del sexo y la edad (Tabla 33). En relación con el sexo, hay resultados contradictorios, ya que Geschwind y Galaburda (1985a, 1985b) sugirieron que las MAV eran más comunes en el hemisferio izquierdo de pacientes de sexo masculino, mientras que en un estudio posterior Barr y colaboradores (1989) encontraron que las mujeres tenían una mayor proporción de MAV en el hemisferio izquierdo, mientras que los hombres mostraron una tendencia opuesta.

8.1.4. Dimensiones iniciales de las MAV

Diversos trabajos han puesto de manifiesto la importancia que tiene el **volumen** de las MAV en la historia natural de las mismas (Waltimo, 1973; Graf y cols, 1983; Crawford y cols, 1986; Brown y cols, 1988; Itoyama y cols, 1989; Ondra y cols, 1990; Karlsson y cols, 1997). El volumen se ha empleado como modelo de predicción de

resultados en la cirugía (Spetzler y Martin, 1986; Spetzler y Hamilton, 1994) y también se ha demostrado que el volumen es un parámetro decisivo en la radiocirugía estereotáxica mediante Gamma Knife (Flickinger, 1989; Karlsson, 1997). La relación de los volúmenes con los resultados del tratamiento endovascular no han sido estudiados de forma sistemática y los resultados presentados tampoco han sido muy consistentes.

Se ha demostrado que el volumen de la MAV permite predecir el resultado de la cirugía (Spetzler y Martin, 1986; Pasqualin y cols, 1991; Spetzler y Hamilton, 1994) y de la radiocirugía (Flickinger, 1989; Karlsson y cols, 2007). Sin embargo el valor predictivo del volumen del nido en éxito del tratamiento endovascular parece que está menos claro. En el trabajo de Karlsson y colaboradores (1997), en el que estudiaron el riesgo anual de hemorragia de 2 262 pacientes con MAV, mostraron que el riesgo anual de hemorragia aumentaba con el volumen de la MAV; por tanto, los datos volumétricos de las MAV pueden influir en la decisión terapéutica de cada paciente y también puede ser utilizado en la evaluación de la eficacia de cualquier tratamiento.

En la mayoría de estudios previos, reconocen que la determinación del volumen de la MAV ha sido inexacta (Waltimo, 1973; Crawford y cols, 1986; Spetzler y Martin, 1986; Ondra y cols, 1990), ya que los datos obtenidos eran de muestras pequeñas o los resultados no eran valorables debido a que se comparaban resultados de diferentes tratamientos y de distintos centros.

Brown y colaboradores (1988), en un estudio que realizaron acerca de la historia natural de 168 MAV no hemorrágicas, calcularon el volumen de las MAV a partir del diámetro máximo (longitudinal y coronal) mediante la arteriografía y TAC cerebrales asumiendo que la MAV tenía forma de esfera alargada, y aplicaron la siguiente fórmula:

$$Volumen = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \left(\frac{1}{2} \cdot s\right)^3 + \frac{1}{3} \cdot \pi \cdot s^2 \cdot (L - s)$$

Donde s corresponde al diámetro menor de la esfera, y L al diámetro mayor de la esfera.

Como ya indicamos en el apartado de Material y Métodos, en 1991, Pasqualin y colaboradores elaboraron un sistema de medida de volumen de las MAV caracterizando las MAV como si fueran un elipsoide:

$$Volumen = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c = 0.52 \cdot A \cdot B \cdot C \approx \frac{A \cdot B \cdot C}{2}$$

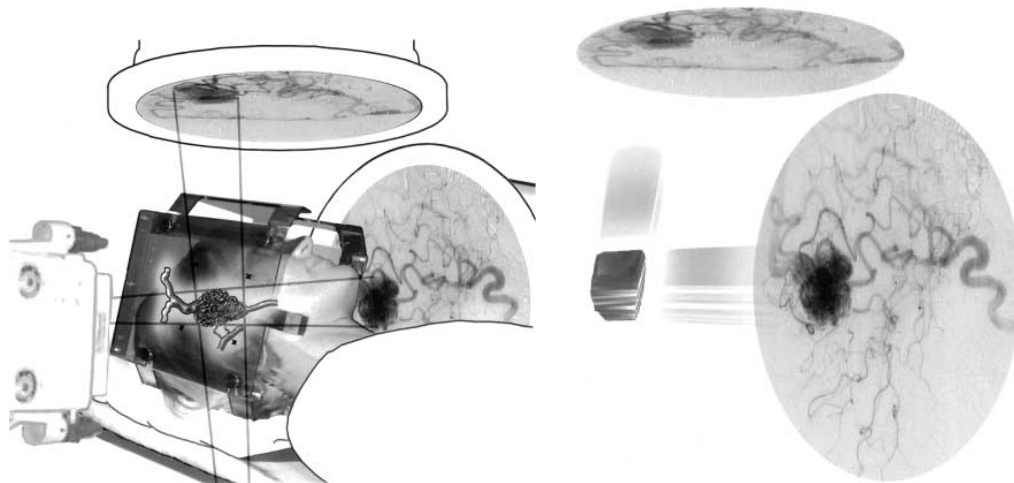
Donde a , b y c son los semiejes de cada plano, y A , B y C son los ejes completos ($A=2a$; $B=2b$ y $C=2c$), que se miden en las proyecciones AP y lateral de una arteriografía.

Foroni y colaboradores (1996) diseñaron un modelo para calcular el volumen tridimensional (3D) de las MAV con un arteriógrafo biplano. Según estos autores, la reconstrucción 3D de un volumen era factible con los planos axial, coronal o sagital del

TAC y de la RM. Estos autores presentaron un algoritmo de reconstrucción en 3D a partir de las dos proyecciones ortogonales estereotáficas (utilizadas en el tratamiento radioquirúrgico de las MAV). La importancia del algoritmo fue considerable, ya que permitió calcular el volumen de estructuras complejas más allá de una elipsoide regular y proporcionó la visualización de las MAV en planos axiales.

Söderman y colaboradores (2000) diseñaron un software para medir el volumen de las MAV mediante arteriografía validando estos volúmenes para el tratamiento radioquirúrgico de las MAV. El objetivo de su estudio fue crear un modelo para poder predecir el riesgo de complicaciones en función del volumen de las MAV, a partir de modelos de predicción de los resultados establecidos para la radiocirugía mediante Gamma Knife, pero sin la necesidad de una planificación de la dosis. Crearon una aplicación para calcular el volumen de las MAV a través de la intersección de dos conos de rayos X en el espacio estereotáfico (Figura 57).

Figura 57. Esquema del método de cálculo del volumen de MAV según Söderman y cols (2000)



Las mediciones de los volúmenes mediante este método fueron comparadas con los volúmenes de planificación de la dosis, en los fantasmas y en los pacientes con MAV tratados con Gamma Knife. Se emplearon estudios previos de 1 128 pacientes tratados para calcular el riesgo de complicación como una función del volumen del nido. En 63 pacientes, los volúmenes fueron medidos con otros métodos, correlacionándolos con el volumen medido con el modelo de cono de intersección. Según estos autores, el modelo de intersección de dos conos de rayos X se podría utilizar para la medición de los volúmenes de MAV menores de 10.0 cm^3 en la angiografía.

Finalmente en el año 2001 se llegó a un consenso (Joint Writing Group, 2001) para medir el volumen de la MAV empleando el método de Pasqualin, es decir, asumiendo que la MAV era un elipsoide.

Sin embargo, Foroni y colaboradores (1996) y Söderman y colaboradores (2000), cuestionaron el método de cálculo de volumen de Pasqualin y colaboradores (1991).

Ambos grupos de autores pusieron de manifiesto los posibles sesgos en el cálculo del volumen según el método Pasqualin que tiende a sobreestimar el volumen sin tener en cuenta el grado de "irregularidad" de las MAV, ya que no todas tienen forma de un elipsoide debido a que pueden tener los tres ejes muy dispares. Por ejemplo, si tenemos una MAV de 1 x 1 x 3 cm, el volumen según Pasqualin es de 1.5 cm³, mientras que si una MAV es de 6 x 6 x 6 cm³, el volumen es exageradamente alto (112.0 cm³).

Para solventar este problema hemos generado una variable denominada Índice Morfológico. Esta variable compara el volumen de la MAV (medido como elipsoide según método de Pasqualin) con el volumen de una esfera (utilizando como radio el eje mayor de dicha MAV):

$$IM = \frac{\text{Volumen del elipsoide}}{\text{Volumen de la esfera máxima}} = \frac{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot a \cdot b \cdot c}{\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot \max(a, b, c)^3} = \frac{a \cdot b \cdot c}{\max(a, b, c)^3}$$

En función de este índice hemos clasificado las MAV en dependencia de su forma en las siguientes categorías: MAV regular (IM ≥ 0.67) (cuando presentan forma esférica); MAV irregular (0.33 < IM < 0.67) y MAV muy irregular (IM ≤ 0.33) (cuando presentan diferencias entre los tres ejes). Como ejemplos ilustrativos vemos que si tenemos una MAV de 1 x 1 x 6 cm, el volumen según método Pasqualin sería de 3.1 cm³, mientras que el volumen según la fórmula de una esfera es de 112.0 cm³, en consecuencia el IM sería 0.02 (3.1/112.0) y por tanto la consideraríamos una MAV muy irregular (IM ≤ 0.33). Mientras que si tenemos una MAV de 3 x 3 x 3 cm, el IM sería de 1, y por tanto se clasificaría como regular.

A la hora de clasificar a las MAV según su **tamaño**, la mayoría de los autores toman como referencia la escala de Spetzler y Martin (1986), que según el tamaño del nido (considerado como el eje mayor medido en cm), las dividen en pequeñas cuando el nido es <3 cm, medianas cuando el nido está entre 3 y 6 cm y grandes cuando el nido es >6 cm. Al clasificar por tamaño las 139 MAV de nuestro estudio, encontramos que el 38.1% de las MAV eran pequeñas, 56.8% medianas y 5.0% grandes.

Utilizando este tipo de clasificación, la mayoría de los autores describieron una mayor frecuencia de MAV pequeñas a diferencia de nuestro estudio, en el que la mayoría de las MAV eran medianas (Stefani y cols, 2002; da Costa y cols, 2009; Santos y cols, 2009; Starke y cols, 2009).

Hubo otros autores en que en vez de seguir la clasificación de Spetzler y Martin (1986), consideraron MAV pequeñas aquellas MAV con diámetro ≤ 2.5 cm; medianas de 2 a 5 cm y grandes > 5 cm (Kader y cols, 1994; Hernesniemi y cols, 2008), empleándose estas medidas en trabajos sobre la evolución natural de las MAV y en la evaluación del éxito del tratamiento radioquirúrgico. Pero, como se ha explicado antes,

basar el tamaño de una MAV sólo en su diámetro máximo no es muy relevante debido a la forma de las MAV, ya que la mayoría presentan una forma irregular. Además, la medición estandarizada del volumen de las MAV puede ser muy valiosa para comparar resultados y para la cuantificación de la reducción del volumen después del tratamiento, especialmente en la embolización. En nuestro estudio calculamos el volumen inicial de las MAV y volumen final tras la embolización, además de clasificarlo en categorías: muy pequeño ($<5 \text{ cm}^3$); pequeño ($5-10 \text{ cm}^3$); mediano ($10-30 \text{ cm}^3$); grande ($30-100 \text{ cm}^3$) y muy grande ($>100 \text{ cm}^3$).

8.2. Debut clínico de las MAV y factores asociados

8.2.1. Presentación clínica inicial de las MAV

Aproximadamente más de la mitad de los pacientes con MAV debutan con un cuadro hemorrágico, pero en nuestro estudio la mayoría los pacientes seleccionados se presentaron con una clínica no hemorrágica (62.0%) (Tabla 27).

En 1995, Mast y colaboradores recopilaron la información correspondiente a un total de 17 estudios publicados entre 1953 y 1994, donde se describía la proporción de los pacientes que debutaron con hemorragias intracraneales, encontrándose que esa proporción variaba entre el 30.0 y 82.0% (siendo la media ponderada de este estudio del 60.0%). Complementariamente hemos revisado otros estudios no incluidos en el trabajo de Mast y cols (1995), y en ellos se observa cómo la proporción de presentación hemorrágica ha ido disminuyendo con el tiempo (Tabla 114).

Este descenso podría explicarse por una mayor presión diagnóstica en pacientes con sintomatología clínica compatible con una MAV, debido a los avances técnicos registrados en los últimos años que ha permitido un acceso más amplio a técnicas avanzadas de diagnóstico por imagen.

Tabla 114. Evolución cronológica de la clínica de debut hemorrágica

Periodo del estudio	n	% MAV hemorrágicas	Referencia
1941-1948	343	72.0%	Crawford y cols, 1986
1942-1975	160	71.0%	Ondra y cols, 1990
1953-1994	1860	60.0%	Mast y cols, 1995
1965-1992	48	65.0%	Brown y cols, 1996
1972-1996	240	58.7%	ApSimon y cols, 2002
1983-2005	305	52.0%	Yamada y cols, 2007
1987-1996	281	50.5%	Mast y cols, 1997
1987-1996	300	50.3%	Hartmann y cols, 1998
1989-2002	542	46.0%	Stapf y cols, 2003
1989-1997	390	37.4%	Stefani y cols, 2002
1991-1998	233	40.0%	Hartmann y cols, 2002
1993-2004	168	37.0%	Ledezma y cols, 2006

En este sentido, Al-Shahi y Warlow (2001) describieron que antes de la llegada de las pruebas de imagen cerebral no invasivas, se diagnosticaban menos MAV. El diagnóstico arteriográfico era preciso, pero sólo podían detectarse las MAV hemorrágicas mediante la punción lumbar de líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo muchas de ellas infradiagnosticadas porque esta técnica no siempre se realizaba.

Cuando se detectaba hemorragia mediante punción lumbar, ésta se atribuía a una HSA, ya que al acumularse sangre en el espacio subaracnoideo, se suponía que el origen de la ruptura de la MAV estaba en el interior de dicho espacio. Hoy en día se sabe que la HIP es el principal tipo de presentación hemorrágica de una MAV y puede presentarse con o sin extensión subaracnoidea o intraventricular; los demás tipos hemorrágicos de presentación (HSA y HIV) son menos frecuentes.

A continuación hemos analizado detalladamente la distribución del debut clínico en las MAV no hemorrágicas en los trabajos anteriores. Para ello hemos recalculado las frecuencias de presentación en relación con las MAV no hemorrágicas, en los estudios donde dicha información estaba disponible (Tabla 115).

En general estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio (Tabla 29), donde aproximadamente la mitad de las MAV no hemorrágicas debutan con convulsiones, seguidas de las cefaleas.

Sin embargo en los estudios más antiguos analizados (Crawford y cols, 1986; Ondra y cols, 1990; Mast y cols, 1995) la proporción de pacientes que debutan con convulsiones es muy superior, mientras que apenas hay diagnósticos de MAV a partir de pacientes con cefalea, lo que sería indicativo de que en esa primera época las cefaleas no eran consideradas con presentación clínica de una MAV.

Tabla 115. Clínica de los pacientes con debut no hemorrágico

Referencia	MAV no hemorrágicas	Convulsiones	Cefaleas	Déficits neurológicos	Otras
Nuestro trabajo	85	52.9%	18.8%	15.3%	12.9%
Crawford y cols, 1986	96	64.6%	3.1%	25.0%	7.3%
Ondra y cols, 1990	46	82.6%	17.4%		
Mast y cols, 1995	80	77.5%	6.3%	16.3%	-
Yamada y cols, 2007	146	41.8%	16.4%	19.9%	21.9%
Mast y cols, 1997	139	54.0%	21.6%	10.1%	14.4%
Stapf y cols, 2002	295	52.5%	24.1%	12.2%	11.2%
Hartmann y cols, 2002	140*	52.9%	28.6%	7.9%	10.7%
Ledezma y cols, 2006	106*	45.3%	24.5%	7.5%	22.6%

* Pacientes tratados

8.2.2. Papel de la edad y el sexo en la presentación clínica de la MAV

En nuestro estudio, aunque hubo una mayor frecuencia de presentación hemorrágica en el grupo de >45 años (45.2%) en comparación con los demás grupos (35.4% en el grupo de <30 años y del 34.0% en el grupo entre los 31-45 años), no se observó una asociación estadísticamente significativa (Tabla 30). Algo similar ocurrió en el trabajo de Hashimoto y colaboradores (2004), en los que se observó una mayor frecuencia de

presentación hemorrágica en los pacientes de >60 años (65.6%) en comparación con los pacientes < 60 años (60.8%) y en el trabajo de Brown y colaboradores (1996b), en el que el grupo de pacientes que presentaron una mayor frecuencia de debut hemorrágico se observó en la categoría de 40-49 años (30.0%). Anteriormente, Luessenhop y Rosa (1984) sugirieron que la probabilidad de la presentación clínica hemorrágica disminuye rápidamente a partir de los 40 años, pero estos resultados no se consideran del todo concluyentes debido a que no analizaron de forma individual al grupo de pacientes de más edad ni describieron el tiempo de seguimiento, por lo que se deduce de este trabajo es que si la frecuencia de presentación hemorrágica era menor en los pacientes de más edad, es simplemente por el hecho de que el diagnóstico de MAV en pacientes de edad avanzada era infrecuente (al ser a principios de la década de los ochenta, no estaba demasiado generalizado el diagnóstico por imagen mediante TAC y RM).

8.2.3. Papel de la localización de la MAV en su presentación clínica

Existe controversia a la hora de relacionar la **presentación clínica inicial hemorrágica** con la localización de la MAV. Las localizaciones en cerebelo, tronco encéfalo, cuerpo caloso, ínsula y lóbulo temporal se han asociado con una mayor probabilidad de debut hemorrágico (Willinsky y cols, 1988). En nuestro trabajo se determinó que las MAV infratentoriales tenían una probabilidad significativamente superior de presentar una clínica inicial hemorrágica (Tabla 35). En un análisis retrospectivo de una serie de 32 pacientes con MAV de localización infratentorial, 23 (72.0%) debutaron con hemorragia (Batjer y Samson, 1986), lo cual apoya el argumento de que las MAV de localización infratentorial tienden a presentarse con hemorragia.

Por otra parte, en nuestro estudio, ninguna MAV de localización profunda debutó con hemorragia (Tabla 35), lo que puede deberse al escaso número de MAV de localización profunda (4 MAV) incluido en nuestro estudio, lo que no nos permitió obtener resultados concluyentes. Sin embargo, Turjman y colaboradores (1995), en una serie de 100 MAV tratadas entre 1987 y 1990, encontraron que los ganglios basales (localización profunda) era la única localización significativa asociada con la presentación hemorrágica, ya que sangraron 5 de las 6 MAV localizadas en los ganglios basales (83.3%).

En nuestro estudio la mayoría de las MAV de localización lobar se diagnosticaron como MAV no hemorrágicas (Tabla 35), a diferencia de otros autores en los que concluyeron que las MAV de localización lobar (temporal y occipital) se presentaban con mayor frecuencia con clínica hemorrágica (Crawford y cols, 1986; Ondra y cols, 1990); pero los datos de estos autores no fueron del todo concluyentes debido a que mezclaron

MAV no tratadas con presentación inicial de hemorragia junto con nuevos eventos hemorrágicos durante el seguimiento.

Otros autores consideraron que la localización de la MAV era un factor predictivo inconsistente para la presentación hemorrágica (Fleetwood y cols, 2004).

En cuanto a la **clínica de presentación no hemorrágica** (convulsiones, cefalea, déficits neurológicos y hallazgo casual), la mayoría de las MAV eran de localización lobar (86.0%), con escaso número de MAV en las demás localizaciones (infratentorial y profunda) (Tabla 36). Estos hallazgos son similares a los descritos por otros autores (Turjman y cols, 1995; Flemming y Brown, 2004).

Por otra parte, uno de los factores que se han asociado a las convulsiones ha sido la localización de las MAV en los lóbulos temporal (Martin y Vinters, 1994), frontal (Ondra y cols, 1990) y parietal (Flemming y Brown, 2004). Santos y colaboradores (2009) encontraron relación entre las convulsiones con los lóbulos frontal y parietal. En nuestro estudio (Tabla 36) se observa que existe una asociación estadísticamente significativa entre la localización y el debut con convulsiones, ya que el 95.6% de las MAV de localización lobar debutaron con convulsiones, frente a un escaso porcentaje de MAV en las localizaciones infratentorial y profunda que presentaron convulsiones (2.2% en ambos casos). Esto podría ser debido a que las MAV de localización principalmente lobar, presentan un efecto masa que produce una irritación cortical con alteración del flujo y por tanto isquemia, alteraciones neuronales, hemorragia microscópica y gliosis (Mast y cols, 1995).

8.2.4. Influencia de las dimensiones iniciales de la MAV con su presentación clínica

La relación entre las dimensiones de las MAV con el debut hemorrágico es incierta. En nuestros resultados, se observó que las MAV que se presentaron con hemorragia tenían un volumen inicial más pequeño con respecto a las MAV de presentación no hemorrágica (el volumen inicial promedio de las MAV hemorrágicas fue de 11.1 cm³ frente a un 22.9 cm³ de las MAV no hemorrágicas). Söderman y colaboradores (2003) observaron que el volumen de las MAV influía en el riesgo de sangrado pero a la inversa, ya que observaron que cuanto mayor era el volumen de las MAV, mayor era el riesgo de sangrado y que las MAV >20.0 cm³ presentaban un gran riesgo de sangrado independientemente de su tratamiento.

Si en vez de volumen consideramos el tamaño de MAV, nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos, de forma similar a lo descrito en otros trabajos (Brown y cols, 1988; Marks y cols, 1990; Turjman y cols, 1995; Stefani y cols, 2002), en los que observaron que el tamaño inicial de la MAV no predecía su riesgo de sangrado inicial, probablemente por el escaso número de casos estudiados, por los sesgos de

selección y por la ausencia de realización de análisis multivariante para discriminar las variables dependientes.

Sin embargo, Spetzler y colaboradores (1992) en una muestra de 92 MAV, mostraron que las MAV pequeñas (< 3 cm) debutaron con hemorragias con mayor frecuencia (82.0%) que las MAV grandes (> 6 cm) (21.0%). Además a 24 pacientes se les midió la presión arterial en el interior de las arterias nutricias, observando que las MAV pequeñas asociadas con hemorragia presentaban una presión significativamente mayor que las MAV grandes. Estos autores concluyeron que las altas presiones en las arterias nutricias de las MAV pequeñas eran las responsables de la alta frecuencia y severidad de la hemorragia.

Aunque se haya encontrado una asociación significativa entre el tamaño pequeño de las MAV con clínica inicial de hemorragia (en nuestro estudio fue el volumen pequeño de las MAV), no necesariamente, en el seguimiento de estos pacientes, van a tener un mayor riesgo de resangrado, tal y como afirmaron Guidetti y Delitala (1980), en el que encontraron que las MAV de pequeño tamaño se presentaban más frecuentemente con clínica inicial de hemorragia, pero cuando realizaron el seguimiento de esas MAV pequeñas sólo hubo 3 de 24 MAV que resangraron. Graf y colaboradores (1983), en un análisis de seguimiento de 71 MAV no hemorrágicas, observaron que la ocurrencia de hemorragia en MAV de tamaño grande fue del 0.0% al año, del 10.0% a los 5 años y del 34.0% después de 10 años; en las MAV de pequeño tamaño fue del 10.0% en el primer año y del 52.0% en el quinto año. Sin embargo, en su muestra, sólo había 12 MAV pequeñas y 33 MAV grandes y en las 26 MAV restantes el tamaño era desconocido. En ese mismo informe, hubo un seguimiento de 134 pacientes con MAV previamente hemorrágicas y se observaron 8 resangrados (15.0%) en 51 MAV pequeñas, 11 (33.0%) en 33 MAV grandes y 13 (40.0%) en el grupo de las 50 MAV con tamaño desconocido. Estos autores no encontraron una asociación significativa en el grupo de MAV con presentación hemorrágica inicial, entre el tamaño de la MAV con el riesgo de hemorragia.

Crawford y colaboradores (1986) realizaron un seguimiento a 216 MAV no hemorrágicas y no encontraron ninguna relación entre el tamaño y el riesgo de hemorragia. En este estudio, las tasas de hemorragia fueron del 21.0% a los 5 años para MAV pequeñas y del 18.0% a los 5 años para las MAV grandes. Como discutieron Pollock y colaboradores (1996a), existe una gran controversia acerca del papel del tamaño de las MAV en la historia natural de la enfermedad. Estos autores presentaron evidencias de que las pequeñas MAV no aumentaban el riesgo de sangrado. Pero su estudio, al estar compuesto principalmente por MAV pequeñas que habían sido remitidas para radiocirugía estereotáxica, y sólo 41 casos con tamaño >3 cm, hizo que fuera difícil comparar las tasas de hemorragia entre los diferentes tamaños.

En otro trabajo de Mast y colaboradores (1997), con 281 MAV, no se encontró ninguna relación entre el tamaño y la hemorragia en un modelo multivariante. Desafortunadamente, se analizó la presentación hemorrágica junto con los episodios posteriores de resangrado.

En el estudio de Stefani y colaboradores (2002) encontraron una asociación significativa entre las MAV de tamaño > 3 cm con el riesgo de sangrado durante el seguimiento. Este hallazgo iba en contra de las creencias de que las MAV pequeñas eran más propensas a sangrar en relación con las MAV grandes. También sirve para enfatizar que a pesar de que las MAV pequeñas tienden a presentarse con hemorragia, simplemente es porque son menos propensas a causar otros síntomas (como por ejemplo, convulsiones) que las MAV grandes, y que no necesariamente se comportan de una manera más peligrosa durante el seguimiento.

8.2.5. Influencia del drenaje venoso de la MAV con su presentación clínica

En diversas publicaciones (Marks y cols, 1990; Miyasaka y cols, 1992; Turjman y cols, 1995) se ha asociado la presentación hemorrágica con las MAV con sólo drenaje venoso profundo. Turjman y colaboradores (1995) encontraron este factor significativo junto con otros cinco factores (tamaño del nido, características del nido, localización, arterias nutricias y aneurismas), pero, tal y como mencionaron estos autores, los resultados no fueron concluyentes ya que no se pudieron controlar los factores de confusión.

Por otra parte, en una serie de 340 pacientes descrita por Duong y colaboradores (1998) encontraron mediante un análisis multivariante, que el drenaje venoso profundo era un factor de riesgo significativo para la presentación hemorrágica; pero únicamente estudiaron MAV localizadas en la fosa posterior, de forma que al estar asociado el drenaje venoso profundo con la localización profunda, esto podría sesgar los resultados obtenidos. De forma similar, en nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre el drenaje profundo y mixto con la localización profunda (Tabla 40), pero al depender el drenaje profundo de la localización profunda, no pudo constatarse ninguna asociación significativa con la clínica hemorrágica (ya que ninguna MAV profunda debutó con hemorragia).

Finalmente, Langer y colaboradores (1998) describieron que el drenaje venoso profundo era un factor de riesgo significativo presente en las MAV que habían sangrado, ya que en las MAV con drenaje venoso presentaban 4.79 veces más probabilidad de debut hemorrágico que las MAV sin drenaje venoso profundo.

8.2.6. Factores de riesgo de sangrado en la presentación inicial

Cuando se analizan los factores de riesgo de sangrado en la presentación inicial (tales como la hemorragia en la presentación inicial así como el tamaño pequeño de la MAV),

estos factores sólo reflejan las características presentes en un momento concreto de la historia natural de la MAV y proporcionan una información limitada en términos de resultados. Aunque pueda parecer lógico, los factores asociados con la presentación hemorrágica no necesariamente predicen un posterior riesgo de sangrado. Es decir, el hecho de que un factor o característica concreta se presente de forma frecuente en la presentación clínica inicial, no significa que en un futuro, esos pacientes con esa característica, sean más propensos a presentar hemorragia intracraneal (Duong y cols, 1998). Sólo el análisis de la asociación de las características angiográficas con nuevos eventos durante el seguimiento prospectivo puede responder esta cuestión.

En nuestro estudio, hemos considerado siete factores angioarquitecturales de la MAV como factores de riesgo de sangrado: única vena de drenaje venoso, sólo drenaje profundo, ectasias venosas, estenosis venosas, fístulas intranidales, aneurismas intranidales y aneurismas en arterias nutricias. Ninguno de ellos estuvo asociado con la presentación clínica inicial de hemorragia.

En nuestro estudio no se ha demostrado una asociación significativa entre ectasias venosas con la clínica inicial de hemorragia, similar a otros estudios (Marks y cols, 1990; Turjman y cols, 1995), y fue debido a que no se realizó seguimiento de estos pacientes, ya que en nuestro estudio se trataron todas las MAV. Si hubiéramos realizado seguimiento de las MAV con ectasias venosas (30.2%), probablemente se hubiera demostrado que esta característica es un factor a considerar para determinar el riesgo de nuevos eventos hemorrágicos.

La relación entre la estenosis venosa y escaso número de venas de drenaje con el sangrado de la MAV fue teóricamente estudiado por Hademenos y Massoud (1996) poniendo especial atención a las venas de drenaje con alto flujo. En la serie japonesa de Miyasaka y colaboradores (1992) con 108 MAV, indicaron la importancia del riesgo de sangrado del lado venoso de la MAV. En un análisis realizado por Willinsky y colaboradores (1988), la estenosis venosa fue considerada como un factor significativo para el sangrado inicial de las MAV en un pequeño grupo de mujeres jóvenes en la tercera década de edad de presentación. Turjman y colaboradores (1995) no encontraron ninguna asociación entre la estenosis venosa y el sangrado inicial, así como en el estudio de Stefani y colaboradores (2002), realizando además un análisis multivariante, sin observarla como un rasgo significativo.

Los aneurismas intranidales se han asociado de forma significativa con la clínica inicial de hemorragia (Marks y cols, 1990; Turjman y cols, 1995). En el estudio de Brown y colaboradores (1990), el riesgo de producirse hemorragia intracraneal en aquellos pacientes con MAV con presentación no hemorrágica y aneurisma sacular, fue de un 7.0% por año a los 5 años después del diagnóstico, en comparación con el 1.7% por año para el grupo de pacientes con sólo MAV. Okamoto y colaboradores (1984), en su serie de 154 MAV, también encontraron una mayor incidencia de hemorragia cuando

los aneurismas se asociaban a las MAV, pero sólo identificaron 5 aneurismas en su estudio. Pollock y colaboradores (1996a) tampoco pudieron identificar ninguna relación entre los aneurismas y la presentación hemorrágica inicial en una serie de 313 MAV, así como en otras series de MAV (Redekop y cols, 1998; Stefani y cols, 2002).

En nuestro estudio hubo 11 MAV con aneurismas en arterias nutricias, de las cuales 6 se presentaron con clínica inicial de hemorragia (4 MAV con HIP y 2 con HSA), y hubo 8 MAV con aneurismas intranidales, de las cuales, sólo dos se presentaron con HIP.

La principal controversia sigue siendo si los aspectos específicos angioarquitecturales de la MAV predisponen a cualquier curso clínico posterior, especialmente un riesgo mayor de hemorragia. Estos factores fueron analizados en la presentación inicial, reflejando únicamente las características presentes en un momento concreto de la historia natural de la MAV y proporcionan información poco clara en términos de resultados.

Muchos de los informes reportados en la literatura médica han estudiado esta serie de factores, ya sea simplemente extrapolando las características angiográficas presentes en el primer evento hemorrágico así como su análisis como determinantes de riesgo para un futuro sangrado (Okamoto y cols, 1984; Marks y cols, 1990; Miyasaka y cols, 1992; Duong y cols 1998) o mezclando estos dos aspectos para el análisis del riesgo de sangrado posterior (Graf y cols, 1983; Fults y Kelly, 1984; Crawford y cols, 1986).

La influencia de estos factores presentes en la primera presentación hemorrágica sobre la historia natural requiere un seguimiento prospectivo para poder evaluarlos. Por lo tanto, nuestro estudio, en este aspecto, estaría limitado a la hora de informar acerca de los factores angioarquitecturales asociados en el momento de la presentación clínica, ya que sólo se encuentran en ese momento de la presentación y no en el seguimiento. No es un estudio sobre los factores de riesgo o pronóstico de sangrado, pero puede contribuir a los datos epidemiológicos sobre la presentación clínica de las MAV para aquellos pacientes que sobreviven a los eventos iniciales hemorrágicos referidos a centros de referencia neuroquirúrgicos.

8.3. Complicaciones asociadas con la embolización

Fundamentalmente existen dos tipos de complicaciones relacionadas con la embolización: las hemorrágicas y las isquémicas (Purdy y cols, 1991; Jafar y cols, 1993; Picard y cols, 2001; Taylor y cols, 2004).

Una de las principales causas de la aparición de **hemorragia** es el aumento de la presión intra o perinidal que se produce tras la embolización (Sorimachi y cols, 1995). Este aumento de presión, responsable del sangrado, puede ocurrir en distintas localizaciones: en el interior del nido o en el interior de una de las arterias nutricias, tras una inapropiada o involuntaria oclusión de las venas de drenaje de la MAV; en el interior de las arterias normales adyacentes a la MAV, debido al aumento de la resistencia que se crea en la MAV embolizada, provocando un estado de hiperemia cerebral (denominada "ruptura de la presión de perfusión cerebral normal"); y en el interior de un aneurisma prenatal, tras embolizar el nido o el sistema de drenaje venoso.

Aparte de los mecanismos hemodinámicos relacionadas con el sangrado, hay que tener en cuenta otras causas mecánicas, relacionadas con la técnica de embolización, como puede ser la perforación del vaso durante la embolización (sobre todo por las microguías) y la rotura del nido o de alguna arteria nutricia al retirar el microcatéter tras la inyección del material.

Las dos principales causas de **isquemia** (tanto eventos embólicos o trombóticos) son la oclusión anterógrada y la oclusión retrógrada (Valavanis y Yasargil, 1998). La oclusión anterógrada se produce cuando el material de embolización ocluye una arteria normal distal al nido o por la oclusión de arterias normales que están proximales al nido pero distales a la punta del microcatéter. Un material como el Onyx[®], que emboliza con "efecto lava", se pueden cerrar ramas normales a contracorriente desde el nido. La oclusión retrógrada se produce cuando el material de embolización refluye proximal a la punta del microcatéter ocluyendo ramas arteriales normales. Otro posible mecanismo de oclusión de ramas arteriales normales puede ser debido a la liberación de pequeñas cantidades del material embolizante al retirar el microcatéter (n-BCA, 2002). Tras finalizar la inyección del material, el microcatéter puede quedar retenido o atrapado en el interior de la MAV (Debrun y cols, 1997).

En nuestro trabajo, además de clasificar a las complicaciones en hemorrágicas e isquémicas, hemos creado un apartado específico de complicaciones relacionadas con la técnica de embolización, en las que incluimos el atrapamiento del microcatéter por el material en el interior de la MAV, el paso de material embólico a vena, la perforación del microcatéter, la oclusión de arterias de características normales y la disección de una rama patológica.

En cuanto a las **complicaciones de tipo isquémico**, en nuestro estudio se presentaron en cuatro MAV (3.2%). En nuestro análisis comprobamos una asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones técnicas con las isquémicas (Tabla 64), siendo la más frecuente el atrapamiento del microcatéter por el material en el interior de la MAV, en la que no hubo consecuencias a excepción de dos pacientes que sufrieron un déficit neurológico permanente, a pesar de aplicar un tratamiento fibrinolítico *in situ*. Además en uno de ellos se produjo reflujo del material a ramas distales a la MAV produciéndose un área de infarto en la región occipital y cerebelosa derechas y en el otro caso por un espasmo arterial. En algunos estudios (Kallmes y cols, 1997), se ha demostrado que el microcatéter puede dejarse en el interior del nido, con una medicación adecuada, produciendo en raras ocasiones complicaciones de tipo isquémico. En nuestro estudio se registró otro caso más de atrapamiento del microcatéter que no tuvo consecuencias clínicas.

En este tipo de complicaciones isquémicas, en nuestro estudio tenemos un porcentaje menor (3.2%) comparado con el descrito en otros estudios; por ejemplo en el estudio de Deruty y colaboradores (1996), la tasa de complicaciones isquémicas era del 12.5%. Puede que en nuestro estudio, el porcentaje de complicaciones isquémicas sea mayor ya que, como he comentado anteriormente, las complicaciones técnicas se asociaron de manera significativa con las complicaciones isquémicas.

En nuestro estudio, se registraron **complicaciones hemorrágicas** en otras cuatro MAV (3.2%). No se observó una asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones técnicas con las hemorrágicas. En una de las MAV en la que se produjo sangrado tras la embolización, se observó el paso de material a vena. En las otras tres MAV que sangraron, no se evidenció el origen del sangrado postembolización. A veces, se produce una hemorragia tras embolizar, sin observarse ninguna de las causas anteriormente mencionadas (Skizora, 2005). Hay autores que han descrito que puede que no esté tan claro el mecanismo hemodinámico responsable del sangrado postembolización, es decir, el aumento de la presión intra o perinidal. Henkes y colaboradores (2004) midieron la presión intraarterial en el interior de las arterias nutricias de las MAV embolizadas (201 medidas en 95 pacientes antes y después de la embolización). A pesar de mostrar una relación directa entre los cambios de presión con el grado de embolización, observaron que esos cambios de presión tras la embolización eran muy pequeños, concluyendo que esos cambios de presión no eran una causa directa de la hemorragia postembolización.

La tasa de complicaciones hemorrágicas de nuestro estudio (3.2%), muy similar al resultado de otros estudios, como el de Picard y colaboradores (2001), que en su serie de 492 MAV embolizadas observaron hemorragia postembolización en 15 (3.04%). En su estudio, encontraron tres hallazgos arteriográficos postembolización con alto valor predictivo de sangrado: la embolización venosa por paso de material a vena, la

existencia de elevada cantidad de material inyectado ($>1 \text{ cm}^3$) y el estancamiento del material en el interior del nido o alrededor. Además, estos autores también realizaron una revisión desde 1972 a 1997 de todas las MAV embolizadas (un total de 1 206 MAV), de las cuales 58 (4.8%) presentaron complicaciones hemorrágicas.

En dos MAV de nuestro estudio, la hemorragia postembolización se produjo en las primeras 24 h, mientras que en las otras dos MAV, la hemorragia se produjo a los 3 días, siendo la HIP el tipo más frecuente. La hemorragia en las primeras 24 h tras la embolización se ha observado en otros estudios (Picard y cols, 2001; Meisel y cols, 2002; Steiger y cols, 2004). Tras esas primeras 24 h, la hemorragia puede aparecer tras el 3º día (Picard y cols, 2001), o entre el 2º y el 5º día (Deruty y cols, 1996). Hay estudios en los que la hemorragia apareció durante la embolización (Deruty y cols, 1996) o inmediatamente después (Picard y cols, 2001).

Heidenrich y colaboradores (2006) en su trabajo de 66 MAV embolizadas, hubo complicaciones hemorrágicas relacionadas con la embolización en 6 (9.1%). Estos autores observaron que a las MAV a las que se les había practicado una reducción superior al 60.0% de su volumen en una sola sesión se asociaron de forma significativa con hemorragia tras la embolización (OR=18.8; IC_{95%}: 1.341, límite superior no calculable). A primera vista parece sorprendente, pero ya lo comentaron otros autores como Picard y colaboradores (2001), en una serie con mayor número de MAV (495) y Hauck y colaboradores (2009), donde la reducción del nido tras una sola sesión de embolización era del 75.0%. Este hallazgo podría explicarse por el aumento de la presión en las arterias nutricias tras la embolización intranidal (ya explicado al principio) con el riesgo potencial de la rotura de una arteria nutricia o del nido (Sorimachi y cols, 1995). Tal aumento de la presión, también puede producirse por la trombosis venosa que se puede desarrollar ya sea desde la embolización venosa parcial o por el estasis venoso que se crea tras una reducción considerable del flujo. En nuestro estudio no se observó una asociación significativa entre todos los tipos de complicaciones con la reducción considerable del volumen de las MAV en una sola sesión, es más, el porcentaje de mayor éxito logrado con la embolización se produjo en aquellas MAV en las que hubo una o dos sesiones de embolización únicamente (Tablas 96 y 97). De las cuatro MAV relacionadas con las complicaciones hemorrágicas, únicamente en una de ellas se realizó una sola sesión de embolización en la que se logró una reducción de casi total (91.67%), mientras que a las otras tres MAV se le realizaron entre 2 y 4 sesiones de embolización, con una media de reducción por sesión de aproximadamente el 30.0%.

Heidenrich y colaboradores (2006) también observaron una asociación significativa con la edad. En tres de las complicaciones hemorrágicas los pacientes presentaban una edad superior a 50 años (OR=2.545; IC_{95%}: 1.56, 7.35). Además tiene mucho impacto porque en su serie de 66 pacientes, sólo el 15.0% presentaba una edad mayor de 50 años. En nuestro estudio, de los 125 pacientes con MAV que se embolizaron, sólo el

2.6% del grupo de edad > 45 años presentaron complicaciones hemorrágicas (de un total de 39 pacientes con > 45 años), siendo este resultado no significativo ($p_{RV}=0.826$, Tabla 74). Nosotros encontramos una tendencia a que los pacientes con > 45 años, presentaban una mayor frecuencia de complicaciones isquémicas (Tabla 70). Este hecho se podría explicar porque en MAV de larga evolución en pacientes de edad avanzada (y por tanto con una evolución más crónica) podrían producirse trastornos de la autorregulación con mayor frecuencia.

Así mismo, Heidenrich y colaboradores (2006) también encontraron que todas las complicaciones hemorrágicas se presentaban en MAV pequeñas (< 3 cm), lo que coincide con nuestro estudio en el que se observó una asociación estadísticamente significativa entre la presentación hemorrágica con el tamaño pequeño de las MAV. Pero, el hecho de que se presenten con hemorragia, no quiere decir que sean más propensas a sangrar tras realizar la embolización, como se ha demostrado en nuestro estudio, en el que las MAV que sufrieron hemorragia tras la embolización eran de tamaño mediano o grande (Tabla 75).

Además en nuestro estudio, las complicaciones hemorrágicas se asociaron de forma significativa con morfología irregular y estenosis venosas (Tabla 76 y 76). Sin embargo en otros estudios se ha observado una asociación con estenosis venosas, pero no ha sido significativo (Heidenrich y cols, 2006).

Otra variable importante a considerar relacionada con las complicaciones es el **tipo de material de embolización**. Cuando empleamos el Onyx[®] como material de embolización, se observó que se asociaba de forma significativa con los tres tipos de complicaciones. De las 12 MAV embolizadas con Onyx[®], 4 MAV (33.3%) presentaron complicaciones técnicas, siendo la más frecuente el atrapamiento del microcatéter por el material en 3 MAV y una MAV con paso del materia al sistema venoso profundo. La MAV que presentó paso del material al sistema venoso profundo presentó hemorragia en las primeras 24 h de la embolización, quedando posteriormente con un déficit permanente. De las otras tres complicaciones en las que el microcatéter quedó atrapado por el material, dos de los pacientes quedaron con déficits motores permanentes y en el otro caso, se produjo un pequeño hematoma intraparenquimatoso que posteriormente se reabsorbió.

La explicación de estos dos tipos de complicaciones como son el atrapamiento del microcatéter por el material y el paso al sistema venoso se puede explicar por la propia técnica de administración del Onyx[®] en la embolización de una MAV.

La progresión intranidal del Onyx[®] en la embolización de las MAV se basa en un equilibrio de presiones. Al principio, el material embólico progresa por el nido en su estado líquido (primera fase). Una vez que se emboliza una pequeña porción del nido y el Onyx[®] comienza a solidificarse, este tipo de material tiende a fluir hacia atrás a lo largo del pedículo a través del cual se ha colocado el microcatéter. Al producirse este

reflujo, el pedículo arterial se ocluye debido a la solidificación del Onyx[®], englobando al microcatéter. En ese punto, donde comienza la segunda fase, cuando la resistencia al flujo del Onyx[®] es menor en el interior del nido que el ofrecido por el tapón solidificado en el pedículo aferente.

Por lo general, durante la segunda fase se produce la mayor penetración del Onyx[®] en el interior del nido. En la técnica de inyección única, cuando se logra la afluencia del Onyx durante la segunda fase (debido a la oclusión de la arteria aferente por un tapón solidificado), todavía hay flujo de entrada de sangre directa a través de otros pedículos que nutren al nido. Este flujo de sangre tiende a competir con el Onyx[®] para el llenado intranidal. Esta oposición arterial a la progresión del Onyx[®] puede conducir a que el agente embólico se dirija al lado venoso de la MAV, que es una zona de menor resistencia. Una vez que el Onyx[®] llega a la vena de drenaje, la inyección debe detenerse y reiniciar después de la solidificación del material embólico. En este nuevo equilibrio de presión, con el bloqueo del llenado venoso, la afluencia del Onyx[®] debería redirigirse preferentemente al nido. Sin embargo, esta respuesta hemodinámica a la oclusión venosa no es completamente controlable, y por lo tanto es potencialmente peligrosa, ya que si el nido no está completamente ocluido, con el sistema venoso ocupado por el material, puede existir un alto riesgo de sangrado.

El atrapamiento del microcatéter es un problema común con el uso del Onyx[®] (Mounayer y cols, 2007; van Rooij y cols, 2007; Weber y cols, 2007). Cuando esto ocurre, se rompe el microcatéter y un segmento se deja en el sistema vascular o se puede cortar a nivel de la ingle. En ambos casos, se prescribe un tratamiento con antiplaquetarios y generalmente no hay complicación tromboembólica. En nuestro estudio, en 3 de las 12 MAV embolizadas con Onyx[®], hubo atrapamiento del microcatéter por el material y en las 3 hubo complicación posterior (una hemorrágica y dos isquémicas). La otra complicación hemorrágica se produjo por el paso de material al sistema venoso. Esta extravasación del Onyx[®] probablemente se debió a la falta de experiencia ya que era uno de los primeros procedimientos realizados con Onyx[®].

Para minimizar las complicaciones derivadas del uso del Onyx[®] se propuso la técnica denominada doble cateterización arterial (Abud y cols, 2011), que se basa en cateterizar pedículos de forma simultánea. Así, el reflujo obtenido después de la primera fase tiende a ocluir el principal y el mayor aporte de la MAV. De esta forma, con la oclusión de las aferencias más importantes, sólo permanecerían abiertas pequeñas arterias nutricias y pequeñas arterias colaterales. Con esta reducción directa de la afluencia de sangre en el nido y, por tanto, la reducción de la competencia de flujo con el Onyx[®] penetrando en la segunda fase, el llenado intranidal puede lograrse de manera más eficaz antes de que llegue a la vena. Sin embargo esta técnica solamente se aconseja con intención curativa cuando existan pocas aferencias directas. En las MAV grandes, la inyección simultánea de material a través de dos microcatéteres, puede que no tenga el mismo efecto, ya que muchos otros pedículos

aún permanecen abiertos, compitiendo así con la afluencia del Onyx[®]. Por tanto, esta técnica de doble cateterización tendría sólo utilidad en MAV pequeñas con pocas arterias nutricias o en MAV residuales parcialmente embolizadas con pocos pedículos. Lopes y colaboradores (2010) describieron una técnica de doble cateterismo similar a la técnica de doble cateterización arterial. La principal diferencia entre las dos técnicas es que una vez que se realizaba la doble cateterización, inyectaban Onyx[®] a través de una jeringa al mismo tiempo, mientras que en la técnica de doble cateterismo arterial se prefiere inyectar el material simultáneamente con una jeringa en cada mano (Abud y cols, 2011).

Debido a sus características no adhesivas, el riesgo de tener complicaciones durante la retirada del microcatéter debería ser menor con Onyx[®] que con el uso de los cianoacrilatos, sin embargo, la tortuosidad del acceso y la cantidad de reflujo son todavía factores limitantes, y debe estar controlado antes y durante la inyección. El reflujo del Onyx[®] alrededor del microcatéter sólo se solidifica después de varios minutos. Sin embargo, dependiendo de la extensión del microcatéter que esté impregnado por el Onyx[®], el reflujo puede tener el mismo efecto adhesivo que un microcatéter con cianoacrilatos. Maimon y colaboradores (2010) informaron de una serie que mostró buenos resultados de la embolización de MAV con Onyx[®] usando un microcatéter con la punta desprendible (Sonic[®]), siendo este tipo de microcatéter la solución a este problema. En 2 de las 12 MAV embolizadas con Onyx[®] de nuestro estudio, se empleó el microcatéter Sonic[®]. Una de las MAV sufrió una complicación hemorrágica con pequeño hematoma, que después de reabsorbió. El microcatéter Sonic[®] es una buena solución, pero la tracción necesaria para desprender el fragmento es en ocasiones alta.

En nuestro estudio, 11 pacientes presentaron **déficits neurológicos** (morbilidad del 8.8%), de los cuales 4 (3.2%) fueron permanentes y 7 (5.6%) transitorios. La mayoría de los déficits neurológicos se relacionaron con las complicaciones isquémicas y técnicas. Tan sólo se registró un fallecimiento (0.8%) relacionado con la hemorragia postembolización.

Revisando la literatura acerca de la morbilidad y mortalidad asociada a la embolización, hemos elaborado una tabla cronológica (Tabla 116), especificando en alguno de ellos los déficits permanentes. Nuestra tasa de mortalidad es ligeramente inferior a las series mostradas (que varían entre el 1.0% y el 3.7%), y al igual que la mayoría de los estudios, la principal causa de mortalidad estuvo relacionada con las complicaciones hemorrágicas. Nuestra mortalidad es muy similar al estudio de Picard y colaboradores (2001), que también encontraron un fallecimiento (0.4%) relacionado con la hemorragia. En cuanto a la morbilidad, nuestro valor es similar a lo encontrado (entre las series estudiadas, la morbilidad oscila entre 4.9% y 14.0%). No en todos los estudios diferenciaron los déficits permanentes de los transitorios, pero aun así, nuestro resultado también es bastante similar a lo encontrado.

Tabla 116. Mortalidad y morbilidad asociada a embolización

Autores, año	Nº de pacientes	Mortalidad	Morbilidad*
Frizzel y Fisher, 1995	1246	1.0%	8.0%
Gobin y cols, 1996	125	1.6%	12.8%
Wikholm y cols, 1996	150	1.3%	6.7%
Debrun y cols, 1997	54	3.7%	5.6%
Valavanis y Yasargil, 1998	387	1.3%	5.1%
Hartmann y cols, 2002	233	1.0%	14.0% (2.0%)
Meisel y cols, 2000 y 2002	450	1.1%	7.3% (2.0%)
Taylor y cols, 2004	201	2.0%	12.5% (9.0%)
Haw y cols, 2006	306	2.6%	4.9%
Ledezma y cols, 2006	168	1.2%	16.1% (6.5%)
Jayaraman y cols, 2008	192	1.0%	15.7% (4.2%)
Hauck y cols, 2009	41	0.0%	17.0% (12.2%)
Lv y cols, 2011	147	0.0%	3.4% (0.7%)
Nuestro estudio	125	0.8%	8.8% (3.2%)

* Entre paréntesis, frecuencia de déficits permanentes

El principal motivo de la amplia versatilidad en los resultados, tanto de morbilidad como de mortalidad, se debe a la gran variabilidad en cuanto a la metodología seguida en cada estudio y por los diferentes materiales de embolización empleados. Frizzel y Fisher (1995) revisaron la morbilidad y la mortalidad asociada a la embolización de 1 246 MAV, descritas en 32 informes publicados entre 1969 y 1993. Hubo 9.0% de morbilidad permanente antes de 1990 y 8.0% a partir de 1990. La mortalidad asociada a la embolización era del 2.0% antes de 1990 y del 1.0% después de 1990. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre estas tasas antes y después de 1990, ya que en 35 años de revisión, hubo una gran variación en la clasificación, en la técnica de embolización y en el empleo de materiales.

De igual manera, la mayoría de los estudios incluidos en la Tabla 116 utilizaron Histoacryl[®] o bien Histoacryl[®] y Onyx[®] (Lv y cols, 2011), e incluso Histoacryl[®], Onyx[®] y partículas (Taylor y cols, 2004; Jayaraman y cols, 2008) al igual que nosotros. En esta revisión también encontramos un estudio en el que solo emplearon Onyx[®] (Hauck y cols, 2009).

En el estudio de Taylor y colaboradores (2004) se presentaron un elevado número de complicaciones, cuya explicación podría ser el escaso intervalo de tiempo entre las sesiones de embolización (2 días), siendo la reducción del volumen de la MAV muy agresiva. En nuestra opinión, este escaso intervalo de tiempo podría explicar el alto porcentaje de complicaciones, ya que entre sesión y sesión se debería esperar al

menos entre 1 y 3 meses, en dependencia de la proporción de nido embolizado y del tamaño de las arterias aferentes.

Una vez producida la hemorragia tras la embolización, la craneotomía de urgencia para evacuar el hematoma, con la posibilidad de reseca el nido residual que queda tras la embolización, puede ayudar a minimizar o evitar la morbilidad neurológica (Purdy y cols, 1991; Jafar y cols, 1993; Iwama y cols, 2003, Biondy y cols, 2006). Iwama y colaboradores (2003) en una revisión de 15 años de 605 pacientes con MAV supratentoriales con 1066 sesiones de embolización, encontraron 24 pacientes (4.0%) que presentaron hemorragia tras la embolización, de los cuales, 14 (2.3%) tenían voluminosos hematomas; a 12 (2.0%) de ellos se les realizó una craneotomía de urgencia a los 170 min del diagnóstico de hemorragia, de los cuales a 6 se les extirpó además, de forma total la MAV residual y a 2 de forma parcial. De esos 12 pacientes (2.0%), 9 tuvieron un resultado favorable (4 con un buen pronóstico y 5 con algún déficit moderado), 1 paciente quedó en estado vegetativo permanente y 2 fallecieron. El intervalo de tiempo entre la hemorragia y la craneotomía de urgencia fue significativamente menor en los pacientes que presentaron un buen pronóstico tras la craneotomía. La edad avanzada y un elevado volumen de pérdida sanguínea durante el procedimiento fueron factores de riesgo relevantes. La localización en lóbulo temporal de las MAV así como una embolización parcial o incompleta presentaron una tendencia a correlacionarse con un mal resultado, aunque no fue estadísticamente significativo.

A pesar de los avances en las técnicas, la embolización es una técnica delicada y en continuo cambio. Mirando al futuro, la experiencia y los avances en el conocimiento y esta técnica permitirán de forma más precisa determinar el riesgo real terapéutico en cada caso particular.

8.4. Éxito de la embolización

Las aplicaciones del tratamiento endovascular incluyen la embolización curativa, la reducción del nido antes de la cirugía o la radiocirugía y la embolización paliativa.

8.4.1. Éxito de la embolización curativa

El objetivo de la embolización curativa es la obliteración completa y permanente del nido de la MAV con la restauración del flujo sanguíneo arterial normal y la conservación del drenaje venoso.

El éxito de embolización curativa mediante cianoacrilatos presenta una amplia variabilidad entre los estudios revisados. En la década de los 90, las cifras de éxito variaban entre 5.0 y 15.0% (Fournier y cols, 1991; Deruty y cols, 1993; Hurst y cols, 1995; Wikholm y cols, 1996). A partir del año 2000, la tasa de éxito fue ligeramente mayor, entre el 20.0 y el 30.0% (Richling y Killer, 2000; Yu y cols, 2004).

En cuanto al éxito de curación completa mediante Onyx[®], los porcentajes son bastante similares, ligeramente más altos, entre 20.0 y 27.0% (Mounayer y cols, 2007; Weber y cols, 2007; Katsaridis y cols, 2008; Panagiotopoulos y cols, 2009).

Estos resultados ampliamente divergentes reflejan una serie de problemas metodológicos, ya que el objetivo del tratamiento puede ser diferente, los materiales utilizados pueden no ser comparables y además, la evolución técnica en este campo ha sido enorme. Las variables de estos estudios pueden ser difíciles de definir y la interpretación de los resultados es irregular, particularmente si el equipo médico que lleva a cabo el tratamiento es el mismo que evalúa el resultado del mismo. Como ejemplo tenemos el estudio de Yu y colaboradores (2004), en el que de 27 MAV embolizadas, sólo incluyeron a 10 MAV con intención curativa siempre y cuando cumplieran una serie de requisitos, como tamaño de la MAV <3 cm, menos de tres arterias nutricias y que la MAV fuera accesible con el microcatéter. De esas 10 MAV, hubo éxito de oclusión total en 6 (22.0%), cifra muy alta de éxito en comparación a los trabajos revisados, donde no se introdujo un sesgo de selección tan marcado.

Existen otros estudios donde el porcentaje de obliteración completa es mayor, aproximadamente del 40.0% pero han utilizado técnicas de embolización más agresivas (Yakes y cols, 1997; Valavanis y Yasargil 1998; Do y cols, 2005). Sin embargo hay que tener en cuenta que cuanto más agresivos sean los materiales y las técnicas de embolización, mayores serán los déficits neurológicos. Yakes y colaboradores (1997) y Do y colaboradores (2005) informaron de una frecuencia global de 47.0% de déficits neurológicos en series de pacientes a los que se les había tratado mediante etanol por vía transarterial. Estos resultados fueron muy cuestionados por la comunidad neurorradiológica, ya que un tratamiento tiene que mejorar la evolución

natural y no empeorarla. Este tipo de material produce una reacción citotóxica en el órgano, así como una esclerosis en el vaso inyectado, causando una denudación intimal y desnaturalización de la pared del vaso que resulta en una trombosis. El etanol se ha empleado con buenos resultados en las malformaciones vasculares periféricas, sin embargo es poco frecuente su uso en las MAV debido a su difícil control, toxicidad y alta frecuencia de complicaciones. Además, en estos estudios no se ha realizado un seguimiento a largo plazo, por lo que se cuestiona que la obliteración arteriográfica en el momento de la embolización represente una curación total a largo plazo.

En nuestro estudio no se ha definido ningún criterio de selección a la hora de embolizar, consiguiendo una tasa de éxito del 26.8%, con oclusión completa en 30 MAV. Este resultado de obliteración completa es muy parecido a un estudio realizado a menor escala por Puentes y colaboradores (2005), en el que de 34 MAV embolizadas, se consiguió una curación completa con sólo embolización en el 26.5% de las MAV.

En nuestro trabajo se logró un mayor porcentaje de éxito con sólo embolización cuando las MAV presentaban tamaños pequeños ($p_{RV}=0.046$), con una obliteración completa en el 41.0% de las MAV pequeñas (<3 cm), siendo nulo en las MAV de tamaño grande (>6 cm). Este resultado mejora los obtenidos en el estudio de Gobin y colaboradores (1996), donde el 31.0% de las MAV pequeñas se cerraron por embolización; y en el trabajo de Willinsky y colaboradores (2001), que embolizaron 81 MAV pequeñas (<3 cm), consiguiendo la obliteración completa en 22 (27.0%).

En la serie de 150 MAV de Wickholm y colaboradores (1996), se consiguió una curación completa con sólo embolización en el 13.0%, identificando el tamaño grande de la MAV como un factor predictivo de fallo en el tratamiento. De las 150 MAV, crearon un subgrupo de 34 MAV con un volumen inferior a 8.0 cm³; hubo éxito en el 71.0% de las MAV con volumen <4.0 cm³, mientras que en las MAV entre 4.0 y 8.0 cm³, el éxito fue del 15.0%.

Por lo tanto, cuanto menor sea el tamaño de las MAV, habrá mayor probabilidad de curación completa. Mención aparte merecen las microMAV que son aquellas MAV inferiores a 1 cm (Yasargil, 1987). En el trabajo de Andreou y colaboradores (2008) embolizaron 25 microMAV, consiguiendo un porcentaje de obliteración completa en el 84.6%.

En nuestro trabajo se logró un mayor éxito de curación con una o dos sesiones de embolización, a diferencia de las diversas estrategias de embolización con múltiples sesiones comunicadas en otras series, la mayoría de ellas empleando Histoacryl® (Debrun y cols, 1997; Hartmann y cols, 2002; Meisel y cols, 2002; n-BCA, 2002; Stefani y cols, 2002; Haw y cols, 2006; Jayaraman y cols, 2008; Starke y cols, 2009). A pesar de un número menor de sesiones (media de 1.5 ± 0.6) frente a un rango con

medias de 1.6 a 2.6, se consiguió una oclusión mayor (26.5%) a la registrada en la mayoría de las series (Tabla 117).

Algo similar ocurre cuando se empleó únicamente el Onyx[®] como material de embolización, en el que el número de sesiones también ha sido mayor (rango entre 2.2 a 2.5), con un éxito de obliteración completa entre 4.2 y 27.7% (Tabla 118).

Tabla 117. Obliteración completa con sólo embolización con cianocrilatos y promedio de sesiones realizadas

Referencia	Nº MAV embolizadas	Nº MAV con cierre completo	Promedio de sesiones
Debrun y cols, 1997	54	3 (5.5%)	1.7
Hartmann y cols, 2002	233	NR	2.3
Meisel y cols, 2002	300	48 (16.0%)	2.4
n-BCA, 2002	54	NR	1.6
Taylor y cols, 2004	201	NR	1.7
Haw y cols, 2006	306	NR	1.7
Jayaraman y cols, 2008	192	61 (31.8%)*	2.6
Ledezma y cols, 2006	168	4 (2.4%)	1.8
Nuestro estudio	112	30 (26.8%)	1.5

NR: No registrado

* Se consideró como cierre completo las MAV con porcentaje de obliteración >75%

Tabla 118. Obliteración completa con sólo embolización con Onyx[®] y promedio de sesiones realizadas

Referencia	Nº MAV embolizadas	Nº MAV con cierre completo	Promedio de sesiones
Pérez-Higueras y cols, 2005	45	8 (18.0%)	2.5
Pierot y cols, 2005	48	2 (4.2%)	2.2
Mounayer y cols, 2007	94	26 (27.7%)	2.2
Katsaridis y cols, 2008	101	28 (27.7%)	2.2
Panagiotopoulos y cols, 2009	82	16 (19.5%)	1.5
Nuestro estudio	112	30 (26.8%)	1.5

Así mismo, en nuestro estudio se observó un mayor porcentaje de éxito cuando el número de pedículos embolizados era menor, con una media de 2.5 pedículos frente a las MAV en las que no hubo una curación completa (4.8) (Tabla 97).

Existe un continuo debate en cuanto a qué tipo de agente embólico líquido se debe emplear. En nuestro estudio, no se observaron diferencias significativas entre el material empleado con el éxito de obliteración completa con sólo embolización, observando unas cifras similares de éxito con cada material. La experiencia personal de los autores, así como los datos publicados demuestra un mayor porcentaje de

obliteración completa con el uso del Onyx[®] (40.0-60.0% de obliteración), pero produce un aumento significativo del riesgo de morbilidad permanente y de mortalidad (8.0-12.0%) (Taylor y cols, 2004; Katsaridis y cols, 2008).

8.4.2. Éxito de la embolización adyuvante combinada con radiocirugía

El objetivo de la radiocirugía en MAV es el cierre completo del nido (Lunsford y cols, 1991; Pollock y cols, 1998; Pollock y Flickinger, 2002).

La dosis de tratamiento (denominada dosis mínima en LINAC y dosis periférica en Gamma Knife) se define como la dosis circunscrita en la isodosis más periférica que engloba a toda la lesión, y la discusión sobre cuál es la dosis de tratamiento óptima permanece abierta. En base a los estudios de Steiner y colaboradores (1992) y Karlsson y colaboradores (1997), se ha establecido que la dosis de tratamiento está directamente relacionada con el índice de cierre, por lo que es importante seleccionar la dosis adecuada que consiga cerrar la MAV. El límite superior de esta dosis es 25 Gy, ya que con dosis superiores no se obtienen mejores resultados e incluso aumentan las complicaciones (Flickinger y cols, 1989). Por tanto, la selección de la dosis es el factor más importante en el éxito de la obliteración del nido y se establece en función a criterios clínicos (antecedente de hemorragia), morfológicos (diámetro, volumen y localización del nido) y angioarquitecturales (nido difuso vs compacto; presencia de aneurismas intranidales, fístulas de alto flujo y estenosis venosas).

Así pues la decisión de la dosis de tratamiento es compleja, y por ejemplo, se debe considerar que cada localización neurológica tiene su propio umbral de tolerancia, que las localizaciones no elocuentes permiten dosis más altas y que un nido compacto de la MAV es mejor objetivo que un nido difuso o plexiforme, ya que el nido compacto no tiene tejido neural dentro del nido. De todos estos criterios, el más importante es el volumen de la MAV ya que existe una relación volumen-respuesta, es decir, al incrementarse el volumen, menor es la dosis y por tanto, el índice de cierre disminuye (Karlsson y cols, 1997; Pollock y cols, 1998; Chang y cols, 2000; Flickinger y cols, 2002; Shin y cols, 2004; Liscák y cols, 2007). Otros factores que pueden influir en el éxito de cierre completo son la graduación baja de la MAV en la escala de Spetzler y Martin, el sexo masculino, la ausencia de tratamientos previos y la presentación no hemorrágica (Plasencia y Santillan, 2012).

Sin embargo en los trabajos publicados sobre la radiocirugía de las MAV es difícil analizar el papel de estos factores ya que la información aparece fragmentada y sesgada, debido a que los estudios están diseñados dependiendo de su orientación al estudio de diferentes aspectos como es el índice de cierre del nido, los factores asociados, las complicaciones radioinducidas, el sangrado post-radiocirugía o el fracaso de cierre; y en consecuencia los resultados de cada serie pueden ser difíciles de interpretar y extrapolar a otros contextos.

Por ello, el grado de obliteración completa del nido es muy variable y puede oscilar entre 54.0 y 92.0% de las MAV tras un periodo de latencia de 2 a 3 años (Engenhart y cols, 1994; Friedman y Bova, 2011). Las series de LINAC han mostrado resultados similares a los obtenidos en las series de Gamma Knife (Tabla 23).

Tal y como se demuestra en la Tabla 23, todas las series de radiocirugía bien con Gamma Knife o LINAC identifican una fuerte correlación entre el tamaño de la MAV y el grado de obliteración, consiguiéndose un alto porcentaje de obliteración del nido con volúmenes muy pequeños de la MAV. Así con volúmenes $< 1.0 \text{ cm}^3$, se consiguen obliteraciones prácticamente del 100.0% (Lunsford y cols, 1991), y entre 1.0-4.0 cm^3 aproximadamente el 80.0% de obliteración. A partir de los 10.0 cm^3 de volumen, el grado de obliteración no supera el 60.0%.

Uno de los principales inconvenientes de la radiocirugía es el riesgo de sangrado durante el periodo de latencia, que varía entre 1.8 y 6.5% (Lunsford y cols, 1991; Engenhart y cols, 1994; Pollock y cols, 1996b; Flickinger y cols, 1998; Karlsson y cols, 2001), aunque en otras series (Pollock y cols, 1994; Friedman y cols, 1996; Gobin y cols, 1996) se ha descrito un porcentaje mayor, del 7.7% de sangrado en los 8 primeros meses tras la radiocirugía. En general, se acepta que mientras no se haya logrado el cierre completo del nido persiste el riesgo de sangrado (Steiner y cols, 1992; Engenhart y cols, 1994; Pollock y cols, 1996b; Karlsson y cols, 2001; Nataf y cols, 2004).

Lo que se cuestiona actualmente es si la radiocirugía tiene un efecto protector y si el riesgo de sangrado se modifica durante el periodo de latencia. Por un lado están los autores que indican que el riesgo de sangrado es equivalente al de la historia natural de la propia MAV (Lunsford y cols, 1991; Engenhart y cols, 1994; Pollock y cols, 1996b; Flickinger y cols, 1998; Nataf y cols, 2004), y por otro lado están los grupos que sostienen que la radiocirugía, aunque no protege de la rotura de las MAV que no se han cerrado completamente, podría disminuir el índice de sangrado durante el periodo de latencia (Karlsson y cols, 2001; Maruyama y cols, 2005; Yen y cols, 2011; Kano y cols, 2012). Maruyama y colaboradores (2005) encontraron una reducción del 54.0% en el riesgo de sangrado durante el periodo de latencia. Según Yen y colaboradores (2011), el riesgo de hemorragia anual desde el diagnóstico de la MAV hasta la realización de la radiocirugía es del 6.6%, mientras que una vez realizada la radiocirugía, este riesgo disminuye al 2.5%. En el trabajo de Kano y colaboradores (2012), el riesgo de hemorragia se reducía del 3.9% al 0.6% entre el primer y segundo año tras la radiocirugía.

Se han descrito otros muchos factores de riesgo de sangrado como son los antecedentes de sangrado, la localización ventricular o paraventricular, la elevada presión en las arterias aferentes, la existencia de única vena de drenaje, las estenosis venosas, los aneurismas intranidales, la fistulas de alto flujo, el drenaje venoso

profundo, la utilización de dosis bajas de tratamiento y la edad joven (Colombo y cols, 1994; Pollock y cols, 1996b).

Por todo lo anteriormente descrito, cada vez se está defendiendo más la embolización antes de realizar la radiocirugía pues permite una reducción del volumen de las MAV, lo que hace que una MAV originalmente intratable se convierta en una lesión potencialmente curable.

En nuestro estudio, el volumen medio inicial de las MAV embolizadas antes de la radiocirugía fue de 18.7 cm^3 (rango entre 1.4 a 127.8 cm^3), con un volumen final postembolización de 3.3 cm^3 , lo que resulta en una reducción de la MAV del 77.3% (Tabla 112 y 113). En el trabajo de Gobin y colaboradores (1996) la embolización se empleó para reducir el tamaño de las MAV antes de la radiocirugía, las cuales presentaban un volumen inicial medio de 18.6 cm^3 . Tras la embolización, consiguieron un volumen final de 6.2 cm^3 , siendo el porcentaje de reducción del 76.0%. En el trabajo de Mathis y colaboradores (1995), el volumen de las MAV previo a radiocirugía era de 29.0 cm^3 y el volumen postembolización de 7.2 cm^3 , lo que resultó en una reducción del 37.0%. En el trabajo de Henkes y colaboradores (1998) el volumen inicial medio de 64 MAV parcialmente embolizadas fue de 17.0 cm^3 (rango entre 0.5 a 84.0 cm^3), consiguiendo una reducción del volumen del 63.0%. Se constata que estas reducciones del volumen de las MAV son inferiores a nuestro trabajo.

La embolización combinada con radiocirugía logró la oclusión completa en 38 MAV (69.1%) del total de 55 MAV parcialmente embolizadas. Este éxito aumentó al 79.1% cuando el nido residual postembolización era menor de 5 cm^3 (Tabla 102), siendo del 100.0% en el caso de MAV cuyo volumen inicial era inferior a 5 cm^3 (Tabla 113).

Nuestro porcentaje de éxito es ligeramente superior al de otras series publicadas como el de Mathis y colaboradores (1995), en el que consiguieron un éxito del 50.0% en 24 MAV previamente embolizadas. En el trabajo de Gobin y colaboradores (1996), el éxito fue del 65.0%, porcentaje que aumentó al 79.0% cuando analizaron sólo aquellas MAV con un tamaño residual del nido menor de 2 cm tras la embolización y del 63.0% en el trabajo de Henkes y colaboradores (1998).

En el trabajo de Zabel-Du Boisy y colaboradores (2007), el volumen inicial medio de 54 MAV fue de 4.0 cm^3 , logrando un éxito del 67.0% a los 3 años y del 78.0% a los 4 años.

En el trabajo de Schwyzer y colaboradores (2012), el porcentaje de éxito tras la embolización y radiocirugía de 215 MAV fue bajo (33.0%) en comparación con 729 MAV en las que sólo se empleó la radiocirugía como único tratamiento (60.0%), pero la media del volumen inicial de las MAV embolizadas era mayor que el volumen inicial de las MAV tratadas solo con radiocirugía. Aun así, se observa que el éxito que consiguieron en las MAV con sólo radiocirugía sigue siendo menor que el éxito conseguido en nuestro estudio.

La reducción del volumen de las MAV mediante embolización es un hecho importante, ya que todas las series de radiocirugía publicadas con Gamma Knife o LINAC informan de una fuerte correlación entre el volumen de la MAV y el porcentaje de obliteración completa (Tabla 23), en el que MAV con volúmenes igual o mayores a 10.0 cm³, el éxito de obliteración completa no supera el 60.0%.

Se ha demostrado una disminución significativa de los episodios hemorrágicos en aquellas MAV embolizadas parcialmente con respecto a MAV sin ningún tipo de tratamiento. En 1996, Gobin y colaboradores estudiaron a 125 pacientes a los que se les realizó embolización, observando un 3.0% de hemorragia en el seguimiento de MAV parcialmente embolizadas, afirmando que este riesgo de hemorragia era comparable con la evolución natural de las MAV no tratadas. Posteriormente, Meisel y colaboradores (2000, 2002) estudiaron la incidencia anual de hemorragia tras la embolización y comprobaron que el riesgo de hemorragia era menor con respecto a las MAV que no habían sido tratadas. Así, en las MAV no tratadas, la incidencia de hemorragia fue del 8.9%, mientras que en el grupo de las MAV embolizadas, la incidencia fue del 5.2% en los dos primeros años y del 3.6% tras los dos años de la embolización. Algo similar ocurrió en nuestro estudio, en la que la incidencia de hemorragia de las MAV embolizadas fue del 5.4% (3 MAV) en los dos primeros años de espera tras la radiocirugía. De las 3 MAV que sangraron, todas ellas se habían presentado con hemorragia. Nuestra incidencia de sangrado es significativamente menor con respecto a los estudios publicados acerca de la evolución natural de las MAV que han debutado con sangrado, cuyo riesgo de resangrado es del 6.0 al 18.0% por año (Graf y cols, 1983; Pollock y cols, 1996a).

Estas cifras demuestran el beneficio de la embolización parcial ya que reduce el riesgo de sangrado de la MAV tras la radiocirugía, manteniendo estable la MAV el tiempo necesario hasta que se logre la obliteración completa por la radiocirugía (Pollock y cols, 1998; Back y cols, 2009; Miller y Jankowitz, 2013).

En nuestro estudio, en el tiempo de espera antes de realizar la radiocirugía (media de 151.06 días), no se produjo ningún sangrado.

Otra ventaja adicional es que la embolización también permite erradicar aquellos factores de riesgo de sangrado tales como estenosis venosas, aneurismas o fístulas de alto flujo (Mansmann y cols, 2000; Söderman y cols, 2003; Yuki y cols, 2010). En nuestro trabajo, la embolización consiguió erradicar por completo las estenosis venosas presentes en 3 MAV y los aneurismas intranidales presentes en 2 MAV del total de 55 MAV que se trataron posteriormente con radiocirugía. Aunque al analizar por separado los factores de riesgo de sangrado no se encontraron asociaciones significativas con el éxito del tratamiento (Tabla 104), sí que se observó que aquellas MAV con ninguno o con un solo factor de riesgo tras realizar la embolización, se

consiguieron tasas de éxito muy altas en comparación con aquellas MAV con 2 o más factores de riesgo (Tabla 105).

En cuanto a las características en relación con el paciente, no se halló ninguna asociación significativa del sexo o la edad en el éxito. El estudio de Flickinger y colaboradores (2002) concluyeron que existía una diferencia entre los sexos en la respuesta de la radiocirugía, con un índice de cierre más bajo en la mujer. En nuestro estudio, el índice de cierre en las mujeres fue del 39.3% frente al de los hombres que fue del 60.7%, pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p_F=0.245$).

La localización de la MAV tampoco influyó en el éxito de cierre de las MAV (Tabla 102). Pollock y colaboradores (2004), en un estudio sobre MAV profundas, el índice de cierre obtenido fue más bajo que en otras localizaciones, pero la localización en sí no resultó ser un factor influyente, sino que los factores que resultaron influir fueron el empleo de dosis bajas y la exclusión de una porción del nido durante la definición del volumen de tratamiento.

En cuanto al material empleado para la embolización, no encontramos diferencias significativas entre los cianoacrilatos y el Onyx[®] en cuanto a la reducción del volumen de las MAV conseguido antes de la radiocirugía. Un ensayo multicéntrico prospectivo y aleatorizado realizado en 2010 (Loh y Duckwiler, 2010) acerca de si era más beneficioso el Onyx frente a los cianoacrilatos en la reducción del volumen $\geq 50\%$ de 117 MAV antes del tratamiento quirúrgico, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos materiales, consiguiendo $\geq 50\%$ de reducción del volumen en el 96.0% de las MAV embolizadas con Onyx[®] y en el 85.0% de las MAV embolizadas con cianoacrilatos.

Combinar la embolización con la radiocirugía permite la reducción del volumen y de los factores que pueden aumentar el riesgo de sangrado durante el intervalo de latencia después de la radiocirugía. El beneficio de un aumento del porcentaje de curación y una disminución de la incidencia de hemorragia en el período de latencia puede justificar el riesgo añadido de la embolización.

8.4.3. Éxito de la embolización adyuvante combinada con cirugía

En nuestro estudio, hubo un éxito del 100.0% en el tratamiento de 17 MAV mediante embolización y cirugía.

Desde hace 30 años, se ha aceptado que la embolización pre-quirúrgica de las MAV intracraneales es la responsable de la drástica reducción de la mortalidad quirúrgica pasando del 10.0% al 0.0% (Drake, 1979; Guidetti y Delitala, 1980; Luessenhop y Rosa, 1984; Spetzler y cols, 1987; Viñuela y cols, 1997; Steiger y cols, 2004). En el pasado, se pensó que la embolización en MAV < 3 cm no estaba justificada antes de la

cirugía, porque se asociaba a un mayor riesgo de tratamiento (Sisti y cols, 1993). Pero este concepto ha cambiado, gracias a la mejora en la técnica de la embolización en estos últimos años con microcatéteres más flexibles que realizan una deposición más intranidal del material embólico (Westphal y cols, 1994).

Uno de los objetivos principales de la embolización es reducir el tamaño del nido y ocluir los aportes arteriales inaccesibles o profundos para facilitar su posterior extirpación quirúrgica. En nuestro estudio, tras la embolización de 17 MAV, se consiguió un volumen final medio de 4.6 cm³, consiguiendo un porcentaje de reducción del nido del 73.3%, el cual es muy similar al obtenido por Natajara y colaboradores (2008) que consiguieron un porcentaje de reducción del 74.1% en una serie de 28 MAV, todas ellas embolizadas exclusivamente con Onyx[®] (16 de las 17 MAV de nuestro trabajo, fueron embolizadas con Histoacryl[®], y sólo una MAV se embolizó con Onyx[®]). En otras series publicadas la reducción del tamaño del nido ha sido menor, como el de Steiger y colaboradores (2004), con una reducción media del 40.0% de 38 MAV, las cuales fueron embolizadas con Histoacryl[®].

Otro de los objetivos de la embolización pre-quirúrgica es la oclusión de aneurismas y fistulas de alto flujo para promover progresivamente la trombosis del nido (Liebman y Rosenwasser, 1997). En nuestro estudio hubo 6 MAV de las 17 con factores de riesgo, entre ellos fistulas intranidales, aneurismas (intranidales y en arterias nutricias), ectasias y estenosis venosas. Tras la embolización, desaparecieron los factores en 3 MAV, persistiendo en otras 3, principalmente aneurismas en arterias nutricias.

En cuanto al intervalo de tiempo entre la última sesión de embolización con la cirugía, en nuestro estudio fue de 79.8 días (mínimo de 11 días y máximo de 201 días). Hay estudios en los que la media de tiempo han sido pocos días o pocas semanas como el trabajo de Westphal y colaboradores (1994) y en el de Steiger y colaboradores (2004), cuyo rango fue muy amplio, entre 0 días, es decir, el mismo día de la embolización, hasta 5 años. Este intervalo de tiempo de pocos días o pocas semanas, se basa en el concepto de que un largo intervalo puede abolir el beneficio de la embolización por el problema de la revascularización (Viñuela y cols, 2005). En nuestro trabajo, no hubo ningún caso de revascularización en el tiempo de espera entre la embolización y la cirugía. En el trabajo de Steiger y colaboradores (2004) hubo un caso de revascularización debido a que el tiempo de espera fue demasiado largo (5 años).

Normalmente, el incremento de la presión intranidal se normaliza aproximadamente a la tercera semana de embolizar, pero no antes de la primera o segunda semana, por lo que se recomienda un tiempo de espera de aproximadamente un mes.

El beneficio del enfoque de tratamiento combinado de embolización y cirugía para MAV intracraneales es evidente, ya que acortan los tiempos quirúrgicos siendo los procedimientos más seguros.

8.4.4. Influencia del tiempo de espera entre el debut hemorrágico y el tratamiento

Las MAV pueden presentarse inicialmente con hemorragia entre el 30.0-50.0% de los casos (Crawford y cols, 1986). El resultado tras la hemorragia varía entre los estudios publicados, pero se ha observado que puede producir una mortalidad entre 10.0 y 30.0% y una dependencia funcional a los 2 años en el 25.0% de los supervivientes (van Beijnum y cols, 2009).

El tratamiento de las MAV intracraneales sigue siendo, hasta cierto punto, controvertido debido a las numerosas variables que afectan a los resultados y por la incertidumbre acerca de su curso evolutivo. Esto es cierto no sólo para las MAV que debutan sin hemorragia, sino también para las MAV hemorrágicas. Se han encontrado factores morfológicos asociados a hemorragia como son los aneurismas (intranidales y los relacionados con el flujo), el drenaje venoso profundo, la localización profunda y estenosis venosa, pero el factor que produce el mayor riesgo de sangrado es la propia presentación hemorrágica de la MAV (Hernesniemi y cols, 2008), siendo este resangrado superior al 33.0% en el primer año (Mast y cols, 1997).

Además, la eliminación específica de los factores de riesgo de sangrado o la reducción del flujo a través de la MAV mediante la embolización o cirugía, se cree que reducen la tasa de resangrado y mejora el pronóstico, incluso cuando sólo se logra una obliteración parcial de la MAV (Hademenos y Massoud, 1996; Mansmann y cols, 2000; Stefani y cols, 2002; Alexander y Tolbert, 2006; Katsaridis y cols, 2008; Krings y cols, 2010).

Una vez que existe un amplio consenso sobre la importancia de tratar a las MAV con debut hemorrágico, la pregunta que se plantea es: ¿cuánto tiempo se debe esperar a tratarlas desde que debutan con hemorragia? Sobre esta cuestión, existe una gran controversia (Ogilvy y cols, 2001). El tratamiento de las MAV hemorrágicas en la fase aguda ha sido discutido, ya que se piensa que el hematoma comprime el nido y puede distorsionar la valoración de la MAV.

La resección quirúrgica en la fase aguda de una MAV hemorrágica normalmente se evita debido a que el edema puede limitar la visualización del tamaño real del nido de la MAV requiriendo por tanto, una mayor resección, por lo que aumentaría el riesgo de retracción y perforación (Luessenhop y Rosa, 1984). La cirugía diferida facilitaría la resección porque permite que el paciente se recupere, se resuelva el edema y se lise el hematoma. Además, la cavidad residual del hematoma reabsorbido facilita el acceso quirúrgico. Pero a día de hoy, no hay estudios que justifiquen posponer el tratamiento, ni estudios que comparen los resultados quirúrgicos sobre el éxito de las resecciones realizadas en diferentes periodos de tiempo (Stemer y cols, 2013). Existen pocos estudios que aborden la resección quirúrgica en la fase temprana de MAV con presentación hemorrágica, y concretamente tan sólo existen dos estudios (Kuhmonen

y cols, 2005; Pavesi y cols, 2009). Kuhmonen y colaboradores (2005) trataron 49 MAV hemorrágicas en la fase aguda dentro de los 4 días del sangrado mediante embolización y posterior cirugía. Se analizaron una serie de variables como la edad, sexo, escala de Hunt y Hess, escala de Spetzler y Martin, localización de la MAV, tamaño del hematoma intraparenquimatoso y la presencia de HIV. Se obtuvo un buen resultado funcional tras el tratamiento en el 55.0% de los casos, los cuales se correlacionaron con la escala de Hunt y Hess ($p=0.001$), con la edad ($p=0.006$) y HIV ($p=0.049$). La escala de Spetzler y Martin, la localización de la MAV y el tamaño del hematoma no estuvieron asociados significativamente con el resultado. Como conclusión afirmaron que la cirugía temprana de estas MAV salva vidas en comparación con la decisión de dejar que la MAV siga su evolución natural o con la realización de cirugía diferida; y además, hace que sea posible la rehabilitación más temprana de estos pacientes en el caso de que la necesitaran posteriormente.

Pavesi y colaboradores (2009) trataron quirúrgicamente 27 MAV de grado I y II en la fase aguda de la hemorragia (dentro de los primeros 6 días) realizando la resección de la MAV junto con la evacuación del hematoma. El 62.9% de los pacientes tuvieron unos excelentes resultados con una buena recuperación. La conclusión a la que llegaron fue que la resección temprana de MAV grado I y II era un tratamiento eficaz y definitivo, protegiendo al paciente de un resangrado y reduciendo el tiempo de estancia hospitalaria.

Aunque recientemente se ha propuesto el tratamiento endovascular temprano de las MAV asociadas a aneurismas (Meisel y cols, 2000; Saatci y cols, 2011; van Rooij y cols, 2012), todavía existen reticencias para tratar de forma temprana a las MAV hemorrágicas por sí mismas.

En nuestro estudio, el tiempo de espera para embolizar fue significativamente menor en el grupo de MAV hemorrágicas (media de 78.8 días) con respecto al grupo de MAV no hemorrágicas (media de 162 días). De las 50 MAV con presentación hemorrágica, se logró una obliteración completa con sólo embolización en el 53.3% de las MAV que se embolizaron durante los 7 primeros días tras la hemorragia; y del 25.0% de obliteración completa en el caso de las MAV embolizadas pasados los 30 días de hemorragia. Sin embargo no se logró la obliteración completa con embolización las MAV embolizadas en el periodo comprendido entre 8-30 días, siendo estos resultados significativamente diferentes. Pero al relacionar la eliminación completa de las MAV con cualquiera de los tres tratamientos (es decir, sólo embolización, embolización y cirugía o embolización y radiocirugía), no se encontraron diferencias significativas en relación al tiempo de espera, consiguiéndose unos resultados de éxito similares en todas las categorías de tiempos establecidos en nuestro estudio (Tabla 94). Nuestros resultados no se relacionaron significativamente con las variables estudiadas (sexo, edad, localización, dimensiones de la MAV, escala de Spetzler y Martin y factores de riesgo de sangrado).

Uno de los pocos estudios publicados hasta el momento que ha demostrado la eficacia y efectividad de la embolización en la fase más temprana de la hemorragia, independientemente de los factores de riesgo de sangrado que presenten las MAV, ha sido el de Stemer y colaboradores (2013). Su estudio consistió en la embolización de 21 MAV con presentación hemorrágica con una media de 5.8 días (mediana de 4 días; rango de 0-19 días). A 5 MAV se les realizó una evacuación del hematoma antes de la embolización, a 6 MAV se les realizó una resección quirúrgica tras la embolización (media de 5.3 días entre la embolización y la cirugía) y una MAV recibió radiocirugía mediante Gamma Knife.

En comparación con la historia natural de las MAV hemorrágicas, la cirugía aguda de MAV hemorrágicas y la embolización de MAV tanto hemorrágicas y no hemorrágicas, nuestro estudio, al igual que el de Stemer (2013), obtuvo resultados favorables. La diferencia con el estudio de Stemer es que todas las MAV las trataron con Onyx[®], mientras que en nuestro estudio se emplearon, aparte del Onyx[®], otros tipos de materiales (cianoacrilatos y partículas).

8.4.5. ¿Se deben tratar de forma invasiva las MAV no hemorrágicas?

La actitud terapéutica ante MAV intracraneales sin debut hemorrágico sigue estando en continuo debate. En el pasado, sólo se diagnosticaban a las MAV que debutaban con hemorragia, con una importante morbilidad a largo plazo y una elevada mortalidad (la combinación de la morbimortalidad a 10 años era del 27.0%) (Ondra y cols, 1990). Estas cifras permitirían la justificación de cualquier intento de tratamiento invasivo. Sin embargo, estos supuestos se basan en gran medida en datos anteriores a la aparición de las actuales técnicas de imagen y por tanto, ahora han sido cuestionados por el aumento de la disponibilidad de pruebas de imagen cerebral no invasiva, especialmente la RM, la cual ha incrementado el número de casos diagnosticados de MAV sin presentación hemorrágica, basado en resultados procedentes de series prospectivas poblacionales con un seguimiento sistemático.

El tratamiento de las MAV no hemorrágicas estaría justificado sólo si el resultado del tratamiento es mejor que la historia de la MAV sin tratar, es decir que la morbilidad y la mortalidad del tratamiento debe ser inferior a la morbilidad y mortalidad esperadas en las MAV sin tratar según la expectativa de vida del paciente (Cockroft, 2007).

Durante muchos años, se consideró que las MAV intracraneales conllevaban un riesgo de sangrado anual alrededor del 2.0% para las MAV no hemorrágicas y del 4.0% en las MAV hemorrágicas, y que con cada episodio de sangrado, había una morbilidad neurológica asociada del 20.0 al 30.0% y una mortalidad del 10.0% al 30.0% (Graf y cols, 1983; Fults y Kelly, 1984; Crawford y cols, 1986; Brown y cols, 1988; Ondra y cols, 1990). Pero estos resultados merecen un cuidadoso examen, ya que muchos de ellos se han realizado combinando estudios retrospectivos y prospectivos (Ondra y

cols, 1990), a veces sin una clara distinción entre el primer episodio hemorrágico y el episodio de resangrado (Crawford y cols, 1986; Ondra y cols, 1990) y algunos estudios realizados en la era pre-RM o pre-TAC.

Aunque algunos estudios recientes han encontrado una mortalidad espectacularmente más baja, la tasa de hemorragia anual y la morbilidad no han resultado ser muy diferentes. Stapf y colaboradores registraron una tasa anual de hemorragia del 1.3% en las MAV no hemorrágicas, mientras que en las MAV con debut hemorrágico, la tasa anual de hemorragia era del 5.6%, pero estos resultados los obtuvieron con una media de seguimiento de sólo 102 días (Stapf y cols, 2006a). Si se toma en este estudio el promedio de edad de la población con MAV, que son 34 años, y una esperanza de vida de 44 años adicionales (42.25 años en los hombres y 46.75 años en las mujeres) (Social Security, 2009), el riesgo acumulado de hemorragia de una MAV no hemorrágica es del 44.0%. En el caso de España este riesgo acumulado sería incluso mayor ya que la esperanza de vida supera en 4-5 años a la de EEUU. En términos de resultados, otros autores del mismo grupo han publicado recientemente los resultados clínicos después de la primera hemorragia y de los episodios recurrentes de sangrado de las MAV, informando a 30 días de una tasa de discapacidad de moderada a grave (Choi y cols, 2006). Es evidente que no parece que el riesgo para un paciente joven con una MAV no hemorrágica sea algo insignificante.

Si los datos sobre la historia natural de las MAV no hemorrágicas siguen mostrando un riesgo significativo, entonces, ¿por qué no tratarlas? ¿Es que los riesgos del tratamiento de las MAV han aumentado en los últimos 20 años? Revisando estudios anteriores, se observa que ninguna de las modalidades de tratamiento sugeridas (embolización, cirugía y radiocirugía) han sido estudiados en ensayos clínicos controlados o en estudios basados en la población, y los datos disponibles de los resultados resultan principalmente de cohortes preseleccionadas de un solo centro. La Federación Mundial de Neurorradiología Intervencionista y Terapéutica estableció con bastante precisión en el 2005 que las frecuencias de las complicaciones relacionadas con la embolización se situaba entre 9.1 y 11.9% (Stapf y cols, 2006b). Un metaanálisis de 2 425 pacientes de 25 instituciones individuales sugirió que la mortalidad quirúrgica era del 3.3%, con una morbilidad postoperatoria permanente del 8.6% (Castel y Kantor, 2001). Respecto a la radiocirugía, un análisis multicéntrico de 1 255 pacientes que recibieron radioterapia encontraron que 102 (8.0%) pacientes desarrollaron déficits neurológicos después de la radiación (Flickinger y cols, 1999). Otra serie reciente, en un grupo de 308 pacientes sometidos a radiocirugía y con un seguimiento de más de 2 años, encontraron un 10.0% de déficits relacionados con la radiación y un 9.0% de nuevas hemorragias intracraneales (Pollock y Brown, 2006).

Se analizaron los resultados de 352 pacientes con MAV no hemorrágicas con un seguimiento de 15 años, datos tomados de la base de datos de Columbia (Mohr y cols, 2004) y encontraron que la iniciación de cualquier estrategia de tratamiento

invasivo se asociaba con un incremento significativo del riesgo de hemorragia de hasta 3 veces ($p < 0.0001$; $OR = 3.61$; $IC_{95\%}$: 2.00, 6.50). El tratamiento intervencionista también se asoció con un mayor riesgo de deterioro clínico evaluado mediante la escala de Rankin ($p < 0.0001$; $OR = 8.17$, $IC_{95\%}$: 5.13, 13.01). Estos resultados observacionales plantearon serias dudas acerca del supuesto beneficio clínico de las estrategias del tratamiento invasivo para los pacientes con una MAV no hemorrágica.

También hay que decir que cuando se analiza la morbilidad relacionada con el tratamiento, es importante utilizar los mismos criterios de evaluación que los utilizados cuando se analiza la morbilidad tras la hemorragia. El llamado "examen neurológico independiente" se propone con frecuencia como un requisito fundamental para la evaluación de los efectos del tratamiento, pero sólo rara vez, o nunca, es tan riguroso como el utilizado en el análisis de las consecuencias de la propia historia natural de las MAV. Por lo general, la puntuación de Rankin se utiliza para determinar el resultado funcional después de la hemorragia, por lo que también se debe utilizar al evaluar la morbilidad después de la intervención. A modo de ejemplo, Hartman y colaboradores publicaron en el 2005 los datos de los resultados de 119 pacientes consecutivos con una mezcla de MAV hemorrágicas y no hemorrágicas, sometidas a embolización y posteriormente a cirugía (Hartmann y cols, 2005). En este estudio no hubo muertes relacionadas con el tratamiento y la morbilidad global fue del 9.0%. Entre las 78 MAV sin presentación hemorrágica, la tasa de morbilidad fue sólo del 6.0%. Utilizando el hipotético promedio de 34 años de edad mencionado anteriormente, el riesgo vital de una morbilidad significativa es de aproximadamente el 14.0%, lo que significa que incluso suponiendo una intervención multimodal complicada para tratar una MAV, el resultado global es de una reducción superior al 50.0% del riesgo relativo de morbilidad significativa.

Obviamente, el ejemplo anterior no tiene en cuenta la alta variabilidad de la historia natural y del riesgo del tratamiento que se sabe que existe en relación con el paciente y con los factores de las MAV. El hecho de que exista tal cantidad de variables potencialmente significativas sólo sirve para complicar aún más las decisiones de tratamiento, y hace que sea extremadamente difícil la extrapolación de los datos de los ensayos publicados en pacientes individuales.

El ensayo ARUBA (<http://www.arubastudy.org>) fue financiado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos como un plan pragmático y simple: determinar para aquellas MAV diagnosticadas sin haber sangrado si era más adecuado realizar un tratamiento invasivo (endovascular, quirúrgico y la radioterapia, solos o combinados) o únicamente un tratamiento médico cuando fuera necesario, con un seguimiento mínimo de 5 años. La asignación a los grupos de tratamiento fue realizada al azar. Los requisitos de este ensayo se limitaron a los pacientes con una MAV intracraneal que no había sangrado y que se consideró adecuada para intentar su erradicación en base al criterio y la experiencia de los investigadores del centro clínico local. La asignación

aleatoria se inició el 4 de abril del 2007, y a partir de mediados de junio del 2010 ARUBA ya contaba con 124 pacientes. Los centros organizadores de este ensayo son el Centro de Investigación de la Universidad de Columbia, la Escuela de Medicina del Mont Sinai en Ucahn y el Hospital de Lariboisière en París. En este ensayo han participado treinta y nueve centros en todo el mundo, de forma que cada centro realizó al menos 10 tratamientos invasivos al año. El reclutamiento de pacientes finalizó el 15 de abril de 2013, cuando un grupo control de seguridad designado por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares del Instituto Nacional de la Salud recomendó detenerla, debido a la superioridad del grupo de tratamiento médico. En ese momento, 223 pacientes habían sido inscritos y seguidos durante una media de 33 meses: 114 pacientes asignados al grupo de tratamiento invasivo y 109 pacientes al tratamiento médico. De los 114 asignados al tratamiento invasivo, tres fallecieron (2.6%) y 34 tuvieron un accidente cerebrovascular (29.8%) y de los 109 pacientes asignados al tratamiento médico, dos fallecieron (1.8%) y nueve (8.2%) tuvieron un accidente cerebrovascular.

Según el último estudio publicado sobre los resultados de ARUBA en el 2014 (Mohr y cols, 2014), los pacientes con MAV cerebral no hemorrágica son cuatro veces más propensos a tener un accidente cerebrovascular o fallecer si se les trata de forma invasiva en comparación a con los pacientes que sólo reciben tratamiento médico. Según Mohr y colaboradores (2014), es difícil recomendar el tratamiento invasivo en este momento, ya que en los 3 primeros años de seguimiento (33 meses) no se ha observado el efecto beneficioso de la erradicación invasiva de las MAV. Una de las principales conclusiones de este estudio es que el riesgo de hemorragia y de mortalidad de MAV no hemorrágicas es más bajo de lo que se pensó en un primer momento, es decir, al comienzo de este ensayo se pensaba que el riesgo de hemorragia en las MAV no hemorrágicas no tratadas era del 4.0%, pero según los últimos datos de ARUBA, este riesgo ha disminuido al 1.8%. Estos autores creen que es posible que cuando se aumente el seguimiento, también aumente el número de accidentes cerebrovasculares y muertes en el grupo con tratamiento médico. También esperan que ninguno de los pacientes que han sido tratados de forma invasiva puedan mostrar mejoría clínica. Además opinan que la investigación adicional que se ha hecho en este ensayo, podría llegar a ser útil para identificar las MAV con un alto riesgo de hemorragia que se beneficiarían del tratamiento invasivo. Es decir, sería deseable que las personas que necesiten tratamiento consigan ese tratamiento, pero todavía no saben cómo identificar a esos pacientes, por lo que se ha decidido prorrogar el seguimiento durante 5 años más a los pacientes registrados en el estudio hasta el momento.

Por tanto, ARUBA presenta muchos de los problemas metodológicos comunes a la mayoría de los ensayos prospectivos, aleatorizados y controlados. El sesgo de selección sigue siendo un reto importante y una enfermedad como la MAV cerebral con una larga historia de pautas de tratamiento establecidas. La aleatorización de una representación adecuada de las MAV con perfiles diferentes de riesgo y patrones de tratamiento

multimodal es complicada. Además, el control adecuado de todas estas variables hace probablemente que el análisis estadístico no sea suficiente para detectar una diferencia significativa en sólo 5 años (de ahí que actualmente se haya alargado otros 5 años más). Aunque el uso de un punto final a los 5 años es típico de los estudios prospectivos, aleatorizados y controlados de este tipo, la relevancia de un período de tiempo tan corto para la toma de decisiones clínicas en este tipo de enfermedad que puede manifestarse durante más de 20 años es cuando menos cuestionable. Es importante recordar que 5 años de seguimiento en 1 000 pacientes no es lo mismo que 20 años de seguimiento en 250 pacientes, a pesar de que el número de pacientes-año es el mismo. Dicho de otra manera, un neurocirujano, por muy agresivo que sea, si sabe que el paciente tiene sólo una esperanza de vida de 5 años, es poco probable que trate a un paciente que tenga una MAV no hemorrágica. Al final, ARUBA, sin duda, proporcionará a los médicos información nueva, pero el alcance y la aplicabilidad de esta información será probablemente mucho más limitada de lo previsto.

En nuestro estudio no se definió otro grupo de MAV no hemorrágicas que únicamente tuvieran un tratamiento médico conservador y que su evolución fuera observada a lo largo del tiempo; tenemos 125 MAV a las que se les ha realizado un tratamiento invasivo (bien sólo embolización o embolización como tratamiento adyuvante a la radiocirugía y cirugía).

Si nos fijamos en nuestros resultados, en las 75 MAV no hemorrágicas no registramos ningún fallecimiento en los tres tipos de tratamiento controlados: sólo embolización (con control arteriográfico al 1 año); embolización y radiocirugía (con control arteriográfico a los 3.5 años) y embolización y cirugía (con control arteriográfico a los 3 meses). Si estudiamos la morbilidad centrándonos en los déficits de tipo permanente, en este grupo de MAV se encontraron 3 casos (4.0%) de déficits permanentes relacionados con la embolización. En el ensayo ARUBA, de las 114 MAV no hemorrágicas con tratamiento invasivo, se produjeron 3 fallecimientos y 34 accidentes cerebrovasculares (29.8%) (desconocemos cuáles fueron déficits permanentes). En el grupo de las MAV con presentación hemorrágica de nuestro estudio (50 MAV), hubo un caso con déficit neurológico permanente y 3 fallecimientos: uno de ellos relacionado con la embolización y los otros dos en el periodo de latencia hasta conseguir el cierre completo con la radiocirugía.

En cuanto al éxito de los tratamientos, encontramos que el éxito con sólo embolización es del 26.8%, del 69.1% con embolización y radiocirugía y un éxito del 100.0% en las MAV con embolización y cirugía. Si nos centramos en las MAV no hemorrágicas, el éxito de cierre completo con sólo la embolización, se registró en el 25.4% de las MAV no hemorrágicas (en las MAV hemorrágicas fue del 28.9%, sin diferencias significativas entre ambos grupos). En cuanto al éxito de embolización y radiocirugía, en el grupo de las MAV no hemorrágicas fue del 71.4%, porcentaje superior al del grupo de las MAV hemorrágicas con el 65.0% (aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas). En el grupo de MAV con embolización y cirugía, hubo éxito en todas ellas.

9. Conclusiones



9. Conclusiones

En base a las condiciones de nuestro estudio hemos alcanzado las siguientes conclusiones:

PRIMERA: En el Hospital Universitario Miguel Servet, y por tanto en la Comunidad Autónoma de Aragón, el tratamiento multidisciplinar de las MAV intracraneales presenta unos resultados excelentes, ya que se ha obtenido una elevada tasa de cierre completo que se encuentra dentro de los mejores resultados publicados.

SEGUNDA: La embolización se puede utilizar como único tratamiento curativo de las MAV, lográndose el cierre completo la cuarta parte de los casos con una escasa morbimortalidad, siendo el porcentaje de reducción del nido tras la embolización similar o mayor al publicado en otros trabajos. Los mejores resultados se lograron en las MAV de pequeño tamaño y con drenaje superficial.

TERCERA: En las MAV localizadas en áreas no elocuentes se recomendaría la embolización combinada con cirugía ya que ha permitido el cierre completo en todos de los casos.

CUARTA: La embolización combinada con radiocirugía ha tenido menor éxito del esperado y el cierre completo sólo se alcanzó en el 69.1% de las MAV, lo que puede deberse a la necesidad de remitir a los pacientes a otros centros para realizar la radiocirugía lo que retrasó su inicio. Sin embargo se han logrado buenos resultados con la radiocirugía cuando la embolización eliminó factores de riesgo de sangrado, redujo significativamente el tamaño de la MAV, y minimizó el volumen a irradiar.

QUINTA: Los buenos resultados obtenidos en nuestro estudio pueden ser mejorados en la actualidad ya que el periodo de estudio ha sido muy amplio y ha incluido un gran número de casos con los primeros aparatos de angiografía digital, sin microcatéteres de punta desprendible y sin los actuales agentes de embolización.

SEXTA: El éxito de tratamiento de las MAV no dependió de la clínica de presentación, pero en el caso de MAV que debutaron con hemorragia se obtuvieron mejores resultados cuando fueron embolizadas en los primeros días del sangrado.

SÉPTIMA: No ha sido el objetivo de nuestro trabajo el estudiar la evolución de MAV no hemorrágicas sin tratar, pero los resultados obtenidos en nuestra muestra, con un largo seguimiento y con bajas complicaciones, apoyarían la decisión de aplicar a todas las MAV intracraneales un tratamiento multidisciplinar activo.

10. Bibliografía



10. Bibliografía

1. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1999;44:280-288.
2. Abud DG, Riva R, Nakiri GS, Padovani F, Khawaldeh M, Mounayer C. Treatment of brain arteriovenous malformations by double arterial catheterization with simultaneous injection of Onyx: retrospective series of 17 patients. *Am J Neuroradiol* 2011;32:152-158.
3. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, Zou Y, Kudoh S, Tanaka M, et al. Oxidative stress activates extracellular signal-regulated kinases through Src and Ras in cultured cardiac myocytes of neonatal rats. *J Clin Invest* 1997;100:1813-1821.
4. Al Shahi R, Warlow CP. Cochrane Stroke Group. Interventions for treating brain arteriovenous malformations in adults. *Cochrane Database of Systematic Review* 2004.
5. Albert P. Personal experience in the treatment of 178 cases of arteriovenous malformations of the brain. *Acta Neurochir* 1982;61:207-226.
6. Alexander MJ, Tolbert ME. Targeting cerebral arteriovenous malformations for minimally invasive therapy. *Neurosurgery* 2006;59(5):178-183.
7. Alkadhi H, Kollias SS, Crelier G, Golay X, Hepp-Raymond M-C, Valavanis A. Plasticity in the human motor cortex in patients with arteriovenous malformations: a fMRI study. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1423-1433.
8. al-Rodhan NR, Sundt TM, Peipgras DG, Nichols DA, Rüfenacht D, Stevens LN. Occlusive hyperemia: a theory for the hemodynamic complications following resection of intracerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993;78:167-175.
9. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP; Scottish Intracranial Vascular Malformation Study Collaborators. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003;34:1163-1169.
10. Al-Shahi R, Fang JSY, Lewis SC, Warlow CP. Prevalence of adults with brain arteriovenous malformations: a community based study in Scotland using capture-recapture analysis. *J Neurol Neurosurg Ps* 2002;73:547-551.
11. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain* 2001;124:1900-1926.
12. Andeweg J. The anatomy of collateral venous flow from the brain and its value in aetiological interpretation of intracranial pathology. *Neuroradiology* 1996;8:621-628.
13. 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;56:56-63.
14. Andreou A, Ioannidis I, Lalloo S, Nickolaos N, Byrne JV. Endovascular treatment of intracranial microarteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2008;109:1091-1097.
15. Angulo E, Crespo AM, Guillén ME, Izquierdo MR, Barrena MR, Guelbenzu S. Evolución tras la embolización de 100 malformaciones arteriovenosas intracraneales. *Rev Neurología* 2006;42(1):8-16.

16. ApSimon HT, Reef H, Phadke RV, Popovic EA. A population based study of brain arteriovenous malformation. Long-term treatment outcomes. *Stroke* 2002;33:2794-800.
17. Atlas SW, Sheppard L, Goldberg HI, Hurst RW, Listerud J, Flamm E. Intracranial aneurysms: detection and characterization with MR angiography with use of an advanced post processing technique in a blinded reader study. *Radiology* 1997;203:807-814.
18. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, Melinda LE. Mixed vascular malformation of the brain: clinical and pathogenic considerations. *Neurosurgery* 1993;33:179-188.
19. Awad IA. Radiosurgery and venous malformations. *J Neurosurg* 1994;80:171-175.
20. Axel L. Blood flow effects in magnetic resonance imaging. *Am J Roentgenol* 1984;143:1157-1166.
21. Ayad M, Viñuela F, Rubinstein EH. The suboccipital carrefour: cervical and vertebral arterial anastomosis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:925-931.
22. Back AG, Zeck O, Shkedy C, Shedden PM. Staged embolization with gammaknife radiosurgery to treat a large AVM. *Can J Neurol Sci* 2009;36:500-503.
23. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community: the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Ps* 1990;53:16-22.
24. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, Jones SC, Friel HT. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. *Neurosurgery* 1987;20:836-842.
25. Barr WB, Jaffe J, Wasserstein J, Michelson WJ, Stein B. Regional distribution of cerebral arteriovenous malformations. Interactions with sex and handedness. *Arch Neurol* 1989;46:410-412.
26. Barre RG, Suter CG, Rosenblum WI. Familial vascular malformation or chance occurrence? Case report of two affected family members. *Neurology* 1978;28(1):98-100.
27. Barrow DL. Unruptured cerebral arteriovenous malformations presenting with intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1988;23:484-489.
28. Bartolomei J, Wecht DA, Chaloupka J, Fayad P, Awad IA. Occipital lobe vascular malformations: Prevalence of visual field deficits and prognosis after therapeutic intervention. *Neurosurgery* 1998;43:415-423.
29. Batjer H, Samson D. Arteriovenous malformations of the posterior fossa: clinical presentation, diagnostic evaluation and surgical treatment. *Neurosurg Rev* 1986;9:287-296.
30. Batjer HH, Devous MD, Meyer YJ, Purdy PD, Samson DS. Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. *Neurosurgery* 1988;22:503-559.
31. Batjer HH, Suss RA, Samson D. Intracranial arteriovenous malformations associated with aneurysms. *Neurosurgery* 1986;18:29-35.
32. Beigelman C, Mowrey-Gerosa I, Gamsu G, Renier P. New morphologic approach to the classification of anomalies of the aortic arch. *Eur Radiol* 1995;5:435-442.

33. Benedict SH, Bova FJ, Clarck B, Goetsch SJ, Hinson WH, Leavitt DD, et al. The role of medical physicist in developing stereotactic radiosurgery. *Med Phys* 2008;35:4262-7277.
34. Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf Ch, Connolly ES, Mohr JP. The epidemiology of brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;47:389-397.
35. Betti OO, Derechinsky VE. Hyperselective encephalic irradiation with linear accelerator. *Acta Neurochir (Wien)* 1984;33:385-390.
36. Bing F, Doucet R, Lacroix F, Bahary JP, Darsaut T, Roy D, et al. Liquid embolization material reduces the delivered radiation dose: Clinical myth or reality? *Am J Neuroradiol* 2012;33:320-322.
37. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1.000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
38. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery* 1996;38:425-433.
39. Boyd MC, Steinbok P, Paty DW. Familial arteriovenous malformations. Report of four cases in one family. *J Neurosurg* 1985;62(4):597-599.
40. Brilli RJ, Sacchetti A, Neff S. Familial arteriovenous malformations in children. *Pediatr Emerg Care* 1995; 11(6):376-378.
41. Broderick JP, Phillips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Bergstralh EJ. Incidence rates of stroke in the eighties: the end of the decline in stroke? *Stroke* 1989;20:577-582.
42. Brooks PC. Role of integrins in angiogenesis. *Eur J Cancer* 1996;32:2423-2429.
43. Brothers MF, Kaufmann JC, Fox AJ, Deveikis JP. n-Butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies. *Am J Neuroradiol* 1989;10:777-786.
44. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes GS, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1988;68:352-357.
45. Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes GS. Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: Frequency of intracranial hemorrhage and relationship of lesions. *J Neurosurg* 1990;73:859-863.
46. 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* 1996b;85 29-32.
47. 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* 1996a;46:949-952.
48. Brown RD Jr. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage (Letter). *Neurosurgery* 2000;46:1024.
49. Brunelle F. Arteriovenous malformation of the vein of Galen in children. *Pediatr Radiol* 1997;27:501-513.

50. 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* 2005;62:246-252.
51. Bulsara K, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C. De novo cerebral arteriovenous malformation. Case report. *Neurosurgery* 2002;50:1137-1141.
52. Burrows PE, Mason KP. Percutaneous treatment of low flow vascular malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:431-445.
53. Camarata PJ, Heros RC. Arteriovenous malformations of the brain. En: Youmans JR (ed). *Neurological Surgery* (4^a ed). Philadelphia: WB Saunders 1996; 1372-1404.
54. Campi A, Cotti G, Filippi M, Gerevini S, Strigimi F, Lasjaunias P, et al. Antenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: MR study of fetal brain and postnatal follow-up. *Neuroradiology* 1996;38:87-90.
55. Capo H, Kupersmith MJ, Berenstein A, Choi IS, Diamond GA. The clinical importance of the inferolateral trunk of the internal carotid artery. *Neurosurgery* 1991;28:773-778.
56. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-936.
57. Castel JP, Kantor G. Postoperative morbidity and mortality after microsurgical exclusion of cerebral arteriovenous malformations. Current data and analysis of recent literature. *Neurochirurgie* 2001;47:369-383.
58. Celli P, Ferrante L, Palma L, Cavedon G. Cerebral arteriovenous malformations in children: clinical features and outcome of treatment in children and in adults. *Surg Neurol* 1984;22:43-49.
59. Chang JH, Chang JW, Park YG, Chung SS. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2000;93(3):96-101.
60. Chiang V, Awad IA, Berenstein A, Scott M, Spetzler R, Alexander MJ. Neonatal galenic arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1999;44:847-854.
61. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2006; 37(5):1243-1247.
62. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005;4:299-308.
63. Chung WY, Shiao CY, Wu HM, Liu KD, Guo WY, Wang LW, et al. Staged radiosurgery for extra-large cerebral arteriovenous malformations: Method, implementation, and results. *J Neurosurg* 2008;109:65-72.
64. Churchyard A, Khangure M, Grainger K. Cerebral cavernous angioma: a potentially benign condition? Successful treatment in 16 cases. *J Neurol Neurosurg Ps* 1992;55:1040-1045.
65. Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F, Mestice A, Pasculli G, Gallitelli M, et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol-Basel* 2003;110:29-32.
66. Cockroft KM, Hwang SK, Rosenwasser RH. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: indications, techniques, outcome, and complications. *Neurosurg Clin N Am* 2005;16:367-380.

67. Cockroft KM, Thompson RC, Steinberg GK. Aneurysms and arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 1998;9:565-576.
68. Cockroft KM. Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: No. *Stroke* 2007;38:3310-3311.
69. Coffin JD, Poole TJ. Embryonic vascular development: immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordial in quail embryos. *Development* 1988;102:735-748.
70. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Zanardo A, Avanzo RC, Chiarego G, et al. Stereotactic radiosurgery utilizing a linear accelerator. *Appl Neurophysiol* 1985;48:133-145.
71. Colombo F, Pozza F, Chiarego G, Casentini L, De Luca G, Francescon P. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery* 1994;34:14-20.
72. Conforti P. Spontaneous disappearance of cerebral arteriovenous angioma. Case report. *J Neurosurg* 1971;34:432-434.
73. Connors JJ, Wojak JC. Intracranial arteriovenous malformations: general considerations. En: Connors JJ, Wojak JC (eds). *Interventional neuroradiology (strategies and practical techniques)*. Philadelphia: WB Saunders 1999; 227-240.
74. Courville CB. *Pathology of the central nervous system: a study based upon a survey of lesions found in a series of forty thousand autopsies (3^a ed)*. Mountain View, CA: Pacific Press Publishing Association 1950; 142-152.
75. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Ps* 1986;49:1-10.
76. Crespo AM. *Estudio comparativo clinico-morfológico de las fistulas arteriovenosas intracraneales. Diferencias en el tratamiento endovascular (Tesis Doctoral)*. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2007.
77. Crocco A. Arteriovenous malformations in the basal ganglia region: Gamma Knife radiosurgery as first choice treatment in selected cases. *J Neurosurg Sci* 2002;46:43-54.
78. Cromwell LD, Harris AB. Treatment of cerebral arteriovenous malformations: combined neurosurgical and neuroradiologic approach. *Am J Neuroradiol* 1983;4:366-368.
79. Cunha e Sa MJ, Stein BM, Solomon RA, McCormick PC. The treatment of associated intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:853-859.
80. Curé JK, Van Tassel P, Smith MT. Normal and variant anatomy of the dural venous sinuses. *Semin Ultrasound CT* 1994;15:499-519.
81. Cushing H, Bailey P. *Tumors arising from the blood vessels of the brain: angiomatous malformations and hemangioblastomas*. Springfield, IL, Baltimore, MD: CC Thomas 1928;219 pp.
82. Cymerman U, Vera S, Pece-Barbara N, Bourdeau A, White RI, Dunn J, et al. Identification of hereditary hemorrhagic telangiectasia type I in newborns by protein expression and mutation analysis of endoglin. *Pediatr Res* 2000;47:24-35.
83. D'Aliberti G, Talamonti G, Versari PP, Todaro C, Bizzozero L, Arena O, et al. Comparison of pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg Sci* 1997;41:331-336.

84. Da Costa L, Wallace C, ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2009;40:100-105.
85. Daniel WW. *Biostatistics: a foundation for analysis in the health sciences* (7^a ed). Delhi: John Wiley & Sons Ltd 2000;755 pp.
86. Dawson RC 3rd, Tarr RW, Hecht ST, Jungreis CA, Lunsford LD, Coffey R, et al. Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: Results after 1 and 2 years. *Am J Neuroradiol* 1990;11:857-864.
87. De Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res* 1998;20:673-683.
88. De Vries C, Escobedo JA, Ueno H, Houck K, Ferrara N, Williams LT. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-991.
89. Debrun GM, Aletich V, Ausman JL, Charbel F, Dujovny M. Embolization of the nidus of brain arteriovenous malformations with n-butyl cyanoacrylate. *Neurosurgery* 1997;40:112-121.
90. Dejana E, Lampugnani MG, Giorgi M, Gaboli M, Marchisio PC. Fibrogen induces endothelial cell adhesion and spreading via the release of endogenous matrix proteins and the recruitment of more than one integrin receptor. *Blood* 1990;75:1509-1517.
91. Del Curling O, Kelly DL, Elster AD, Craven TE. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991;75:702-708.
92. Delitala A, Delfini R, Vagnozzi R, Esposito S. Increase in size of cerebral angiomas. Case report. *J Neurosurg* 1982;57:556-558.
93. DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Mast H, Moohan N, Lu DC, Young WL, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1801-1807.
94. Deruty R, Pelissou-Guyonnet I, Amat D, Mottolese C, Bascoulergue Y, Turjman F, et al. Complications after multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:119-131.
95. Deveikis J. Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations. Material and methods. *Neuroimag Clin N Am* 1998;8:401-424.
96. Do YS, Yakes WF, Shin SW, Lee BB, Kim DI, Liu WC, et al. Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results. *Radiology* 2005;235:674-682.
97. 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;109:51-56.
98. Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neur* 1979;26:145-208.
99. Duckett S. The establishment of internal vascularization in the human telencephalon. *Acta Anat* 1971;80:107-113.
100. Ducreux D, Trystram D, Oppenheim C, Godon-Hardy S, Missir O, Meder JF. Imagerie diagnostique des malformations artério-veineuses cérébrales. *Neurochirurgie* 2001;47:190-200.

101. Dumont DJ, Fong GH, Puri MC, Gradwohl G, Alitalo K, Beitman ML. Vascularization of the mouse embryo: a study of flk-1, tek, tie, and vascular endothelial growth factor expression during development. *Dev Dynam* 1995;203:80-92.
102. Dumont DJ, Gradwohl G, Fong GH, Puri C, Gertsenstein M, Auerbach A, Breitman ML. Dominant-negative and targeted null mutations in the endothelial receptor tyrosine kinase, tek, reveal a critical role in vasculogenesis of the embryo. *Gene Dev* 1994;8:1897-1909.
103. Dumoulin CL, Hart HR. Magnetic resonance angiography. *Radiology* 1986;161:717-720.
104. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997;120(2):339-377.
105. Duong DH, Young WL, Vang MC, Sciacca RR, Mast H, Koennecke H, et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1998;29:1167-1176.
106. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005;3:1835-1842.
107. Earnest F, Forbes GS, Sandok BA, Piepgras DG, Faust RF, Ilstrup DM, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *Am J Roentgenol* 1984;142(2):247-253.
108. Eisenman JI, Alekoumbides A, Pribram H. Spontaneous thrombosis of vascular malformations of the brain. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1972;13:77-85.
109. Enam SA, Malik GM. Association of cerebral arteriovenous malformations and spontaneous occlusion of major feeding arteries: clinical and therapeutic implications. *Neurosurgery* 1999;45:1105-1111.
110. Engenhart R, Wowra B, Debus J, Kimmig BN, Hover KH, Lorenz W, et al. The role of high-dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol* 1994;30:521-529.
111. Ezura M, Takahashi A, Jokura H, Shirane R, Yoshimoto T. Endovascular treatment of aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: Experiences after the introduction of Guglielmi detachable coils. *J Clin Neurosci* 2000;7(1):14-18.
112. Fernandes C, Siva A, Coelho A, Campos M, Pontes F. Blue rubber bleb naevus: case report and literature review. *Eur J Gastroen Hepat* 1999;11:455-457.
113. Fernández-Melo R, López-Flores G, Cruz-García O, Bouza-Molina W, Felipe-Morán A, Mosquera-Betancourt G, Benavides-Barbosa J. Diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. *Rev Neurologia* 2003;37(9):870-878.
114. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29:10-14.
115. Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Invest Med* 2003;51:295-300.
116. Fleetwood I, Hamilton M, Flemming K, Brown RD Jr, Morgan M, Setton A. True arteriovenous malformations. En: Winn HR (ed). *Youmans Neurological Surgery* (5^a ed). Philadelphia: WB Saunders 2004;2137-2291.
117. Flemming KD, Brown RD Jr. Natural history of intracranial vascular malformations. En: Winn HR (ed). *Youmans Neurological Surgery*. (5^a ed). Philadelphia: WB Saunders 2004;2159-2180.

118. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 1999;44:67-74.
119. 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;63:347-354.
120. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD. Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. *Int J Radiat Oncol* 1998;40:273-278.
121. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 1996;36(4):873-879.
122. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 1989;17:879-885.
123. Fogarty TJ, Cranley JJ, Krause RJ, Strasser ES, Hafner CD. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *Surg Gynecol Obstet* 1963;116:241-244.
124. Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-447.
125. Foote KD, Friedman WA, Ellis TL, Bova FJ, Buatti JM, Meeks SL. Salvage retreatment after failure of radiosurgery in patients with arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2003;98:337-341.
126. Foroni R, Gerosa M, Pasqualin, Hoch J, Giri G, Pasoli A, et al. Shape recovery and volume calculation from biplane angiography in the stereotactic radiosurgical treatment of arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol* 1996;35(3):565-577.
127. Forsgren L. Prospective incidence study and clinical characterization of seizures in newly referred adults. *Epilepsia* 1990;31:292-301.
128. Forster DM, Steiner L, Hakanson S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. *J Neurosurg* 1972;37(5):562-570.
129. Fournier D, TerBrugge KG, Willinsky R, Lasjaunias P, Montanera W. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: Experience in 49 cases. *J Neurosurg* 1991;75:228-233.
130. Fox AJ, Girvin JP, Viñuela F, Drake CG. Rolandic arteriovenous malformations: Improvement in limb function by IBC embolization. *Am J Neuroradiol* 1985;6:575-582.
131. Fox AJ, Pelz DM, Lee DH. Arteriovenous malformations of the brain: recent results of endovascular therapy. *Radiology* 1990;177:51-57.
132. Freed K, Low VHS. The aberrant subclavian artery. *Am J Roentgenol* 1997;166:481-484.
133. Friedlander RM. Clinical practice: arteriovenous malformations of the brain. *New Engl J Med* 2007;356:2704-2712.
134. Friedman DP. Abnormalities of the deep medullary white matter veins: MR imaging findings. *Am J Roentgenol* 1997;168:1103-1108.

135. Friedman JA, Pollock BE, Nichols DA. Spontaneous development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. Case report. *J Neurosurg* 2000;93:1058-1061.
136. Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, Buatti JM, Mendenhall WM, Kubilis PS. The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1996;84:912-919.
137. Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 1995;82:180-189.
138. Friedman WA, Bova FJ, Spiegelmann R. Linear accelerator radiosurgery at the University of Florida. *Neurosurg Clin N Am* 1992;3:140-166.
139. Friedman WA, Bova FJ. Radiosurgery for arteriovenous malformations. *Neurol Res* 2011;33:803-819.
140. Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. *Neurology* 1994;44:1191-1197.
141. Frizzel RT, Fisher 3rd WS. Cure, morbidity and mortality associated with embolization of brain arteriovenous malformations. A review of 1246 patients in 32 series over a 35-year period. *Neurosurgery* 1995;37:1031-1040.
142. Fults D, Kelly DL Jr. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 1984;15:658-662.
143. Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol* 1979;5:367-373.
144. Gabriel EM, Sampson JH, Wilkins RH. Recurrence of a cerebral arteriovenous malformation after surgical excision. *J Neurosurg* 1996;84:879-882.
145. Garbisa S, Negro A. Macromolecular organization and functional architecture of basement membranes. *Appl Pathol* 1984;2:217-222.
146. Garretson HD. Vascular malformations and fistulas. En: Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill 1985; 120-150.
147. Gault J, Sarin H, Awadallah NA, Shenkar R, Awad IA. Pathobiology of human cerebrovascular malformations: basic mechanisms and clinical relevance. *Neurosurgery* 2004;55:1-17.
148. Geibprasert S, Pongpech S, Jiarakongmun P, Shroff MM, Armstrong DC, Krings T. Radiologic assessment of brain arteriovenous malformations: what clinicians need to know. *Radiographics* 2010;30:483-501.
149. Gerber CJ, Neil-Dwyer G, Evans BT. An alternative surgical approach to aneurysms of the posterior cerebral artery. *Neurosurgery* 1994;32:928-931.
150. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology. I: A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985a;42:428-459.
151. Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization: Biological mechanisms associations and pathology. II: A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985b;42:521-522.

152. Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, Bergwerff M, Poelmann RE. Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease. *Arterioscl Throm Vasc* 1999;19:1589-1594.
153. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996;85:19-28.
154. Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res* 2000;871:57-65.
155. Graf C J, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 1983;58:331-337.
156. Griffiths PD, Hoggard N, Warren DJ, Wilkinson ID, Anderson B, Romanowski CA. Brain arteriovenous malformations: assessment with dynamic MR digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1892-1899.
157. Grosskreutz CL, Anand-Apte B, Dupla C, Quinn TP, Terman BI, Zetter B, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor-induced migration of vascular smooth muscle cells in vitro. *Microvasc Res* 1999;58:128-136.
158. Guidetti B, Delitala A. Intracranial arteriovenous malformations: conservative and surgical treatment. *J Neurosurg* 1980;53:149-152.
159. Guo WY, Wikholm G, Karlsson B, Lindquist C, Svendsen P, Ericson K. Combined embolization and gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Acta Radiol* 1993;34:600-606.
160. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Review). *New Engl J Med* 1995;333:918-924.
161. Ha JK, Choi SK, Kim TS, Rhee BA, Lim YJ. Multi-modality treatment for intracranial arteriovenous malformation associated with arterial aneurysm. *J Korean Neurosurg Soc* 2009;46:116-122.
162. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment. A theoretical analysis. *Stroke* 1996;27:1072-1083.
163. Hadjipanayis CG, Levy EI, Niranjana A, Firlik AD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2001;48:70-76.
164. Halim AX, Jonston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al. Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformations of the brain within a defined population. *Stroke* 2004;35:1697-1702.
165. Hamada J, Yonekawa Y. Spontaneous disappearance of a cerebral arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery* 1994;34:171-173.
166. Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:2-7.
167. 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;98:3-7.

168. Hansen JT, Koeppen BM, Craig JA. Atlas of neuroanatomy and neurophysiology: selections from the Netter collection of medical illustrations. Teterboro, NJ: Icon Custom Communications 2002;92 pp.
169. Hartmann A, Mast H, Mohr J, Pile-Spellman J, Connolly E, Sciacca R, Khaw A, Staph C. Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2005;36:2431-2435.
170. Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke HC, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1998;29:931-934.
171. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. Risk of endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2002;33:1816-1820.
172. Hashimoto H, Iida J, Kawaguchi S, Sakaki T. Clinical features of brain arteriovenous malformations in elderly patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:1091-1098.
173. Hashimoto N, Nozaki K. Do cerebral arteriovenous malformations recur after angiographically confirmed total extirpation. *Crit Rev Neurosurg* 1999;9:141-146.
174. Hashimoto T, Mesa-Tejada R, Quick CM, Bollen AW, Joshi S, Pile-Spellman J, et al. Evidence of increased endothelial cell turnover in brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2001;49:124-131.
175. Hashimoto T, Wen G, Lawton MT, Boudreau NJ, Bollen AW, Yang GY. Abnormal expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2003;34:925-931.
176. Hassler W, Steinmetz H. Cerebral hemodynamics in angioma patients: an intraoperative study. *J Neurosurg* 1987;67:822-831.
177. Hatva E, Jääskeläinen J, Hirvonen H, Alitalo K, Haltia M. Tie endothelial cell-specific receptor tyrosine kinase is upregulated in the vasculature of arteriovenous malformations. *J Neuropath Exp Neur* 1996;55:1124-1133.
178. Hauck EF, Welch BG, White JA, Purdy PD, Pride LG, Samson D. Preoperative Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations with Onyx. *Am J Neuroradiol* 2009;30:492-495.
179. Hauswald H, Milker-Zabel S, Sterzing F, Schlegel W, Debus J, Zabel-du Bois A. Repeated linac-based radiosurgery in high-grade cerebral arteriovenous-malformations (AVM) Spetzler-Martin grade III to IV previously treated with radiosurgery. *Radiother Oncol* 2011;98:217-222.
180. Haw CS, TerBrugge K, Willinsky R, Tomlinson G. Complications of embolization of arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 2006;104:226-232.
181. Hayreh SS. The ophthalmic artery. En: Newton TH, Potts DG (eds). *Radiology of the skull and brain: angiography*. St. Louis: Mosby 1974; 1333-1390.
182. Heidenreich JO, Hartlieb S, Stendel R, Pietilä TA, Schlattmann P, Wolf KJ, et al. Bleeding complications after Endovascular Therapy of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Am J Neuroradiol* 2006;27:313-316.
183. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA. Neurologic complications of cerebral angiography. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1401-1407.
184. Henderson WR, Gomez RRL. Natural history of cerebral angiomas. *Brit Med J* 1967;4:571-574.

185. Henkes H, Gotwald TF, Brew S, Kaemmerer F, Miloslavski E, Kuehne D. Pressure measurements in arterial feeders of brain arteriovenous malformations before and after endovascular embolization. *Neuroradiology* 2004;46:673-677.
186. Henkes H, Nahser HC, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kuhne D. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. *Neurol Res* 1998;20:479-492.
187. Herman IM. Endothelial cell matrices modulate smooth muscle cell growth, contractile phenotype and sensitivity to heparin. *Haemostasis* 1990;20:166-177.
188. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery* 2008;63(5):823-829.
189. Heros RC, Korosue K, Dibiold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery* 1990;26:570-578.
190. Higgs ZC, Macafee DA, Braithwaite BD, Maxwell-Armstrong CA. The Seldinger technique: 50 years on. *Lancet* 2005;366:1407-1409.
191. Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 2001;95:633-637.
192. Hodgson TJ, Kemeny AA, Gholkar A, Deasy N. Embolization of residual fistula following stereotactic radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations. *Am J Neuroradiol* 2009;30:109-110.
193. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, TerBrugge K, Lasjaunias P, Mohr JP, Mast H, Meisel J. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1.289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2000;31:1307-1310.
194. Holland M, Holland EC, Martin NA. Chapter 142: Clinical presentation and diagnostic evaluation of intracranial arteriovenous malformation. En: Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (eds). *Practice of Neurosurgery*. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 315-360.
195. Höök O, Johanson C. Intracranial arteriovenous aneurysms. *Arch Neuro Psychiatr* 1958;80:39-54.
196. Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kjellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1990;27:867-871.
197. Hoya K, Asai A, Sasaki T, Kimura K, Kirino T. Expression of smooth muscle proteins in cavernous and arteriovenous malformations. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;102:257-263.
198. Humphreys RP, Hoffman HJ, Drake JM, Rutka JK. Choices in the 1990s for the management of pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Pediatr Neurosurg* 1996;25:277-285.
199. Hurst RW, Berenstein A, Kupersmith MJ, Madrid M, Flamm ES. Deep central arteriovenous malformations of the brain: the role of endovascular treatment. *J Neurosurg* 1995;82:190-195.
200. Iizuka Y, Rodesch G, Garcia-Monaco R, Alvarez H, Burrows P, Hui F, Lasjaunias P. Multiple cerebral arteriovenous shunt in children: report of 13 cases. *Child Nerv Syst* 1992;8:437-444.
201. Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, Kuratsu JI, Nonaka N, Wada H, et al. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. *J Neurosurg* 1989;71:805-809.

202. Iwama T, Yoshimura K, Keller E, Imhof HG, Khan N, Leblebicioglu-Könu D, et al. Emergency craniotomy for intraparenchymal massive hematoma after embolization of supratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2003;53:1251-1258.
203. Jafar JJ, Awad IA, Robert H, Rosenwasser E. *Vascular Malformations of the Central Nervous System*. New York: Lippincott Williams and Wilkins 1999;540 pp.
204. 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;78:60-69.
205. Jaffe RB. Radiographic manifestations of congenital anomalies of the aortic arch. *Radiol Clin N Am* 1991;29:319-334.
206. Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: clinopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 2001;48:984-995.
207. Jakeman LB, Winer J, Bennett GL, Altar CA, Ferrara N. Binding sites for vascular endothelial growth factor are localized on endothelial cells in adult rat tissues. *J Clin Invest* 1992;89:244-253.
208. Jayaraman MV, Marcellus ML, Hamilton S, Do HM, Campbell D, Chang SD, et al. Neurologic complications of arteriovenous malformation embolization using liquid embolic agents. *Am J Neuroradiol* 2008;29(2):242-246.
209. Jellinger K. Vascular malformations of the central nervous system: a morphological overview. *Neurosurg Rev* 1986;9:177-216.
210. Jessurum GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, Nossent JC. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles: high prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:193-198.
211. Joint Writing Group. Reporting terminology for brain arteriovenous malformation clinical and radiographic features for use in clinical trials. *Stroke* 2001;32(6):1430-1442.
212. Jomin M, Lesoin F, Lozes G. Prognosis for arteriovenous malformations of the brain in adults based on 150 cases. *Surg Neurol* 1985;23:362-366.
213. Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW, Michelsen WJ. Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. *J Neurosurg* 1996;1996:14-18.
214. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:801-807.
215. Kahl W, Kessel G, Schwarz M, Voth D. Arterio-venous malformations in childhood: clinical presentation, results after operative treatment and long-term followup. *Neurosurg Rev* 1989;12:165-171.
216. Kallmes DF, McGraw JK, Evans AJ, Mathis JM, Hergenrother RW, Jensen ME, et al. Thrombogenicity of hydrophilic and nonhydrophilic microcatheters and guiding catheter. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1243-1251.

217. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Parry PV, Yang HC, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: Multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2012;116:54-65.
218. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Park KJ, Flannery TJ, et al. Aneurysms increase the risk of rebleeding after stereotactic radiosurgery for hemorrhagic arteriovenous malformations. *Stroke* 2012;43:2586-2591.
219. Kaplan HA, Aronson SM, Browder EJ. Vascular malformations of the brain. An anatomical study. *J Neurosurg* 1961;27:630-635.
220. Karlsson B, Jokura H, Yamamoto M, Söderman M, Lax I. Is repeated radiosurgery an alternative to staged radiosurgery for very large brain arteriovenous malformations? *J Neurosurg* 2007;107:740-744.
221. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *Int Radiat Oncol* 2001;49:1045-1051.
222. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Effect of gamma knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg* 1996;39:21-27.
223. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997;40:425-430.
224. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. *Neuroradiology* 2008;50:589-597.
225. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. Embolization of brain arteriovenous malformations for cure: because we could and because we should (carta). *Am J Neuroradiol* 2009;30:E67.
226. Kearney JBAC, Monaco KA, Johnson N, Rapoport RG, Bautch VL. Vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 negatively regulates developmental blood vessel formation by modulating endothelial cell division. *Blood* 2002;99:2397-2407.
227. Keep RF, Jones HC. Cortical microvessels during brain development: a morphometric study in the rat. *Microvasc Res* 1990;40:412-426.
228. Kerber CH. Balloon catheter with a calibrated leak. A new system for superselective angiography and occlusive catheter therapy. *Radiology* 1976;120:547-550.
229. Kilic T, Pamir MN, Küllü S, Eren F, Ozek MM, Black PM. Expression of structural proteins and angiogenic factors in cerebrovascular anomalies. *Neurosurgery* 2000;46:1179-1192.
230. Kim J, Albuquerque FC, Spetzler RF, McDougall CG. Postembolization neurological deficits in cerebral arteriovenous malformations: stratification by arteriovenous malformation grade. *Neurosurgery* 2006;59:53-59.
231. Kim J, Kim OH, Suh JH, Lew HM. Wyburn-Mason syndrome: an unusual presentation of bilateral orbital and unilateral brain arteriovenous malformations. *Pediatr Radiol* 1998;28:161.
232. 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;151:1575-1582.

233. Kittelberger R, Davis PF, Stehbins WE. Distribution of type IV collagen, laminin, nidogen and fibronectin in the haemodynamically stressed vascular wall. *Histol Histopathol* 1990;5:161-167.
234. Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD. Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *New Engl J Med* 1983;309:269-274.
235. Klingebiel R, Zimmer C, Rogalla P, Kivelitz D, Bohner G, Gotze R, et al. Assessment of the arteriovenous cerebrovascular system by multi-slice CT. A single-bolus, monophasic protocol. *Acta Radiol* 2001;42:560-562.
236. Kloster R. Subarachnoid hemorrhage in Vestfold country. Occurrence and prognosis. *Tidsskr Norske Laege* 1997;117(13):1879-1882.
237. 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;50(1):117-124.
238. Kondziolka D, Humphreys RP, Hoffman HJ, Hendrick EB, Drake JM. Arteriovenous malformations of the brain in children: a forty-year experience. *Can J Neurol Sci* 1992;19:40-45.
239. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Bojssonette DJ, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indication and preliminary experience. *Neurosurgery* 1990;27:892-900.
240. Kondziolka D, Lunsford LD, Kestle JR. The natural history of cerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 1995a;83:820-824.
241. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JR. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery* 1995b;37:851-855.
242. Kondziolka D, Nixon BJ, Lasjaunias P, Tucker WS, TerBrugge K, Spiegel SM. Cerebral arteriovenous malformations with associated arterial aneurysms: hemodynamic and therapeutic considerations. *Can J Neurol Sci* 1988;15:130-134.
243. Kontos CD, Annex BH. Angiogenesis. *Curr Atheroscler Rep* 1999; 1:165-171.
244. Krabbé-Hartkamp MJ, van der Grond J, de Leeuw FE, de Groot JC, Algra A, Hillen B, et al. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology* 1998;207:103-111.
245. Krapf H, Siekmann R, Freudenstein D, Küker W, Skalej M. Spontaneous occlusion of a cerebral arteriovenous malformation: angiography and MR imaging follow-up and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1556-1560.
246. Krayenbühl HA, Yasargil MG. *Cerebral angiography* (2^a ed). New York: Thieme Medical 1979; 264-272.
247. Krayenbühl HA. Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 1977;36:215-242.
248. Krings T, Hans FJ, Geibprasert S, TerBrugge K. Partial "targeted" embolisation of brain arteriovenous malformations. *Eur Radiol* 2010;20:2723-2731.
249. Krisht A, Barnett DW, Barrow DL, Bonner G. The blood supply of the intracavernous cranial nerves: an anatomic study. *Neurosurgery* 1994;34:275-279.

250. Krum JM, More NS, Rosenstein JM. Brain angiogenesis: variations in vascular basement membrane glycoprotein immunoreactivity. *Exp Neurol* 1991;111:152-165.
251. Kuhmonen J, Piippo A, Väärt K, Karatas A, Ishii K, Winkler P, et al. Early surgery for ruptured cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 2005;94:111-114.
252. Kusske JA, Kelly WA. Embolization and reduction of the "steal" syndrome in cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1974;40:313-321.
253. Kwon Y, Jeon SR, Kim JH, Lee JK, Ra DS, Lee DJ, et al. Analysis of the causes of treatment failure in gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2000;93(3):104-106.
254. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemelä M, Hernesniemi J. Risk of hemorrhage in patients with untreated Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a long-term follow-up study in 63 patients. *Neurosurgery* 2011;68(2):372-377.
255. Laakso A, Dashti R, Seppänen J, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, et al. Long-term excess mortality in 623 patients with brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2008;63:244-255.
256. Lakke JPWF. Regression of an arteriovenous malformation of the brain. *J Neurol Sci* 1970;11:489-496.
257. Langer DJ, Lasner TM, Hurst RW, Flamm ES, Zager EL, King JT. Hypertension, small size, and deep venous drainage are associated with risk of hemorrhagic presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1998;42:481-489.
258. Larsen PD, Hellbusch LC, Lefkowitz DM, Schaefer GB. Cerebral arteriovenous malformation in three successive generations. *Pediatr Neurol* 1997;17(1):74-76.
259. Larsson DA, Gutin PH. Introduction to radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1990;1:897-908.
260. Lasjaunias P, Choi IS. The external carotid artery: functional anatomy. *Riv Neuroradiol* 1991;4:39-45.
261. Lasjaunias P, Piske R, TerBrugge K, Willinsky R. Cerebral arteriovenous malformations (C. AVM) and associated arterial aneurysms (AA). Analysis of 101 c. Avm cases, with 37 AA in 23 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;91:29-36.
262. Lasjaunias P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol* 1997;3:275-281.
263. Lawton MT, Jacobowitz R, Spetzler RF. Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1997;87:267-274.
264. Lawton MT. Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003;52:740-749.
265. Lazar RM, Marshall RS, Pile-Apellman J, Hacin-Bey L, Young WL, Mohr JP, et al. Anterior translocation of language in patients with left cerebral arteriovenous malformation. *Neurology* 1997;49:802-808.
266. Leblanc E, Meyer E, Zatorre R, Tampieri D, Evans A. Functional PET scanning in the preoperative assessment of cerebral arteriovenous malformations. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;65:60-64.

267. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, Pryor JC, Putman CM, Ogilvy CS et al. Complications of cerebral arteriovenous malformations embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery* 2006;58:602-611.
268. Lee SH, Lim YJ, Choi SK, Kim TS, Rhee BA. Radiosurgical Considerations in the Treatment of Large Cerebral Arteriovenous Malformations. *J Korean Neurosurg S* 2009;46(4):378-384.
269. Lee SW, Reece WD. Dose calculation of 142 Pr microspheres as a potential treatment for arteriovenous malformations. *Phys Med Biol* 2005;50:151-166.
270. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand* 1951;102:316-319.
271. Lemme-Plaghos L, Schonholz C, Willis R. Combination of embolization and radiosurgery in the treatment of arteriovenous malformations. En: Steiner L (ed). *Radiosurgery: Baseline and trends*. New York: Raven Press 1992; 195 pp.
272. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989;246:1306-1309.
273. Levine J, Misko JC, Seres JL, Snodgrass RG. Spontaneous angiographic disappearance of a cerebral arteriovenous malformation. Third reported case. *Arch Neurol* 1973;28:195-196.
274. Liakka A, Apaja-Sarkkinen M, Karttunen T, Autio-Harmainen H. Distribution of laminin and types IV and III collagen in fetal, infant and adult human spleens. *Cell Tissue Res* 1991;263:245-252.
275. Liebman KM, Rosenwasser RH. The hemodynamic changes measured in cerebral arteriovenous malformations following endovascular treatment. *J Neurovasc Dis* 1997;2:112-116.
276. Lim M, Cheshier S, Steinberg GK. New vessel formation in the central nervous system during tumor growth, vascular malformations and Moyamoya. *Curr Neurovasc Res* 2006;3:237-245.
277. Lindqvist M, Karlsson B, Guo WY, Kihlström L, Lippitz B, Yamamoto M. Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformations previously proven to be obliterated after gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery* 2000;46(4):803-810.
278. Liscák R, Vladyka V, Simonová G, Urgosik D, Novotný J Jr, Janouskováš L, et al. Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: Rate of obliteration and complications. *Neurosurgery* 2007;60:1005-1014.
279. Lister JR, Rhoton AL Jr, Matososhima T, Peace DA. Microsurgical anatomy of the posterior inferior cerebellar artery. *Neurosurgery* 1982;10:170-199.
280. Little JR, Awad IA, Jones SC, Ebrahim ZY. Vascular pressures and cortical blood flow in cavernous angioma of the brain. *J Neurosurg* 1990;73:555-559.
281. Little JR, Furlan AJ, Modic MT, Weinstein MA: Digital subtraction angiography in cerebrovascular disease. *Stroke* 1982;13:557-566.
282. Loh Y, Duckwiler GR. A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2010;113:733-741.
283. Long J, Kageyama I. The ophthalmic artery and its branches, measurements and clinical importance. *Surg Radiol Anat* 1990;12:83-90.

284. Lopes DK, Bagan B, Wells K. Onyx embolization of arteriovenous malformations using 2 microcatheters. *Neurosurgery* 2010;66:616-618.
285. Luessenhop AJ, Mujica PH. Embolization of segments of the circle of Willis and adjacent branches for management of certain inoperable cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1981;54:573-582.
286. Luessenhop AJ, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformations: indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg* 1984;60:14-22.
287. Luessenhop AJ, Spence WT. Artificial embolization of cerebral arteries. Report of use in a case of arteriovenous malformation. *JAMA* 1960;172:1153-1155.
288. Luessenhop AJ, Velasquez AC. Observations on the tolerance of the intracranial arteries to catheterization. *J Neurosurg* 1964;21:85-91.
289. Lundqvist C, Wikholm G, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part 1 – Aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery* 1996;39:460-467.
290. Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maitz AH. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurgery* 1989;24:151-159.
291. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis DA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 1991;75:512-524.
292. Lv X, Wu Z, Jiang C, Li Y, Yang X, Zhang Y, et al. Complication risk of endovascular embolization for cerebral arteriovenous malformation. *Eur J Neuroradiol* 2011;80:776-779.
293. Lv X, Wu Z, Jiang C, Li Y, Yang X, Zhang Y, et al. Endovascular treatment accounts for a change in brain arteriovenous malformation natural history risk. *Interv Neuroradiol* 2010;16(2):127-132.
294. Maesawa S, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2000;92:961-970.
295. Maimon S, Strauss I, Frolov V, Margalit N, Ram Z. Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter SONIC: short-term results. *Am J Neuroradiol* 2010;31:947-954.
296. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
297. Malik GM, Pasqualin A, Ausman JI. A new grading system for cerebral arteriovenous malformations. En: Pasqualin A, DaPian R (eds). *New Trends in Management of Cerebro-Vascular Malformations*. New York, NY: Springer-Verlag 1994;328-332.
298. Malik GM, Sadasivan B, Knighton RS, Ausman JI. The management of arteriovenous malformations in children. *Child Nerv Syst* 1991;7:43-47.
299. Manchola IF, De Salles AA, Foo TK, Ackerman RH, Candia GT, Kiellbberg RN, et al. Arteriovenous malformation hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Neurosurgery* 1996;33:556-562.

300. Mandybur TI, Nazek M. Cerebral arteriovenous malformations a detailed morphological and immunohistochemical study using actin. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:970-973.
301. Mani RL, Eisenberg RL. Complications of catheter cerebral arteriography: analysis of 5000 procedures. II. Relation of complication rates to clinical and arteriographic diagnoses. *Am J Roentgenol* 1978;131(5):861-865.
302. Mansmann U, Meisel J, Brock M, Rodesch G, Alvarez H, Lasjaunias P. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 2000;46:272-279.
303. Marchal G, Bosmans H, Van Faeyenhoven, Wilms G, Van Hecke P, Plets C, et al. Intracranial vascular lesions: optimization and clinical evaluation of three-dimensional time-on-flight MR angiography. *Radiology* 1990;175:443-448.
304. Margolis MT, Newton TH, Hoyt WF. Cortical branches of the posterior cerebral artery. Anatomic-radiologic correlation. *Neuroradiology* 1971;2:127-135.
305. Marks MP, Bracci P, Steinberg GK. Natural history of cerebral AVMs correlated with angiographic risk factors of hemorrhage. American Society of Neuroradiology 31st Annual Meeting, May 16-20, 1993; Vancouver, BC, Canada, 1993; 75 pp.
306. Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Chang PG. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology* 1990;176:807-813.
307. Martin NA, Khanna R, Doberstein C, Bentson J. Therapeutic embolization of arteriovenous malformations: The case for and against. *Clin Neur* 2000;46:295-318.
308. 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;102:49-52.
309. Massager N, Regis J, Kondziolka D, Njee T, Levivier M. Gamma knife radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: Preliminary results. *J Neurosurg* 2000;93(3):102-103.
310. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998;67:753-791.
311. Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, et al. "Steal" is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1995;26:1215-1220.
312. Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet* 1997;350:1065-1068.
313. Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *Am J Neuroradiol* 1995;16:299-306.
314. McCormick WF, Schochet SS Jr. Atlas of Cerebrovascular Disease. Philadelphia: WB Saunders 1976;422 pp.
315. McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain. En: Wilson CB, Stein BM (eds). Intracranial arteriovenous malformations. Baltimore: Williams and Wilkins 1984;44-66.
316. McCormick WF. The pathology of vascular (arteriovenous) malformations. *J Neurosurg* 1966;24:807-816.

317. McLone D, Naiditch T. Embryology of the cerebral vascular system in children. En: Edwards MSB, Hoffmann HJ (eds). Cerebral vascular disease in children and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins 1989;10-60.
318. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Cerebral arteriovenous malformations and associated aneurysms: analysis of 305 cases from series of 662 patients. *Neurosurgery* 2000;46:793-800.
319. Meisel HJ, Mansmann U, Alvarez H, Rodesch G, Brock M, Lasjaunias P. Effect of partial targeted N-butyl-cyano-acrylate embolization in brain AVM. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:879-887.
320. Meng JS, Okeda R. Histopathological structure of the pial arteriovenous malformation in adults: observation by reconstruction of serial sections of four surgical specimens. *Acta Neuropathol* 2001;102:63-68.
321. Michelson WJ. Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin Neur* 1978;26:307-313.
322. Millar C, Bissonnette B, Humphreys RP. Cerebral arteriovenous malformation in children. *Can J Anaesth* 1994;4:321-331.
323. Miller RA, Jankowitz B. Endovascular embolization in combination with radiosurgery for treatment of arteriovenous malformations. *Prog Neurol* 2013;27:81-88.
324. Miyasaka Y, Kurata A, Tanaka R, Nagai S, Yamada M, Irikura K, Fujii K. Mass effect caused by clinically unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997;41:1060-1064.
325. Miyasaka Y, Yada K, Kurata A, Tokiwa K, Irikura K, Tanaka R. Correlation between intravascular pressure and risk of hemorrhage due to arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1993;39:370-373.
326. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;76:239-243.
327. Mizutani T, Tanak H, Aruga T. Total recanalization of a spontaneously thrombosed arteriovenous malformation: case report. *J Neurosurg* 1995;82:506-508.
328. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet* 2014;383(9917):614-621.
329. Mohr JP, Stapf C, Sciacca RR, Khaw AV, Mast H, Connolly ES, Pile-Spellman J. Treatment outcome versus natural history risk in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2004;62(5):A101.
330. Moniz E. Lencéphalographie artérielle son importance dans la localisation des tumeurs cérébrales. *Rev Neurologia (Paris)* 1927;2:72-90.
331. Morello G, Borghi GP. Cerebral angiomas. A report of 154 personal cases and a comparison between the results of surgical excision and conservative management. *Acta Neurochir* 1973;28:135-155.

332. Morgan MK, Rochford AM, Tsachtsarlis A, Little N, Faulder KC. Surgical risks associated with the management of grade i and ii brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004;54:832-837.
333. Morgan MK, Sundt TM. The case against staged operative resection of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;25:429-435.
334. Morioka T, Nishio S, Hikita T, Chung L, Soejima T. Marked growth of an angiographically occult arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery* 1988;23:101-103.
335. 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. *Am J Neuroradiol* 2007;28:518-523.
336. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 1996;85:1-8.
337. Muller HR, Brunholz CHR, Radu EW, Buser M. Sex and side differences of cerebral anterior caliber. *Neuroradiology* 1991;33:212-216.
338. Myoken Y, Kayada Y, Okamoto T, Kan M, Sato JD. Vascular endothelial cell growth factor (VEGF) produced by A-431 human epidermoid carcinoma cells and identification of VEGF membrane binding sites. *P Natl Acad Sci USA* 1991;88:5819-5823.
339. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder JF, Roux FX. Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004;55:298-306.
340. Nataf F, Meder JF, Merienne L, Roux FX, Merland JJ, Chodkiewicz JP. Stratégie thérapeutique des malformations artérioveineuses cérébrales. *Neurochirurgie* 1998;44:83-93.
341. Nataf F, Meder JF, Roux FX, Blustajn J, Merienne L, Schlienger M, et al. Angioarchitecture associated with hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations: a prognostic statistical model. *Neuroradiology* 1997;39:52-58.
342. Natarajan SK, Born D, Ghodk e B, Britz GW, Sekhar LN. Histopathological changes in brain arteriovenous malformations after embolization using Onyx or N-butyl cyanoacrylate. *J Neurosurg* 2009;111:105-113.
343. Navaratnam V. Organisation and reorganization of blood vessels in embryonic development. *Eye* 1991;5:147-150.
344. nBCA Trial Investigators. N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Am J Neuroradiol* 2002;23:748-755.
345. Nelson MD Jr, Gonzalez-Gomez, Gilles FH. The search for human telencephalic ventriculofugal arteries. *Am J Neuroradiol* 1991;12:215-222.
346. Nishida E, Gotoh Y. The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *Trends Biochem Sci* 1993;18:128-131.
347. Nukui H, Miyagi O, Tamada J, Mitsuka S, Kawafuchi J. Long-term follow-up study by cerebral angiography in cases with arteriovenous malformation of the brain. With special reference to spontaneous disappearance of arteriovenous malformation in cerebral angiography. *Neurol Med-Chir* 1982;22:125-132.

348. Ogilvy C, Stieg P, Awad IA, Brown R. Recommendation for the management of intracranial AVM's. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Stroke Association. *Stroke* 2001;32:1458-1471.
349. Ogilvy CS. Radiation therapy for arteriovenous malformations: a review. *Neurosurgery* 1990;26:725-735.
350. Okamoto S, Handa H, Hashimoto N. Location of intracranial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformation: statistical analysis. *Surg Neurol* 1984;22:335-340.
351. Okazaki H. Cerebrovascular disease. En: *Fundamentals of neuropathology* (2^a ed). New York: Igaku Shoin Medical 1989;27-94.
352. Olivecrona H, Ladenheim J. Congenital arteriovenous aneurysms of the carotid and vertebral arterial system. Berlin, Germany: Springer-Verlag 1957;91 pp.
353. Olivecrona H, Riives J. Arteriovenous aneurysms of the brain: their diagnosis and treatment. *Arch Neuro Psychiatr* 1948;59:567-603.
354. Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Comprehensive management of arteriovenous malformations. *Neurol Res* 1998;20:673-683.
355. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 4-year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1990;73:387-391.
356. Orio P, Stelzer KJ, Goodkin R, Douglas JG. Treatment of arteriovenous malformations with linear accelerator-based radiosurgery compared with Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 2006;105:58-63.
357. Osborn AG. *Angiografía cerebral* (2^a ed). Madrid: Marban Libros 2000;462 pp.
358. Osborn AG. *Diagnostic cerebral angiography* (2^a ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999;405-433.
359. Osborn AG. *Introduction to cerebral angiography*. Hagerstown, MD: Harper and Row 1980;436 pp.
360. Panagiotopoulos V, Gizewski E, Asgari S, Regel J, Forsting M, Wanke I. Embolization of intracranial arteriovenous malformations with ethylene-vinil alcohol copolymer (Onyx). *Am J Neuroradiol* 2009;30:99-106.
361. Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 1980;53:285-299.
362. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1991;28(3):370-379.
363. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Foster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. *Am J Neuroradiol* 2001;22:531-536.
364. Paullus WS, Pait TG, Rhoton AL Jr. Microsurgical exposure of the petrous portion of the carotid artery. *J Neurosurg* 1977;47:713-726.
365. Paulus W, Grothe C, Sensebrenner M, Janet T, Baur I, Graf M, et al. Localization of basic fibroblast growth factor, a mitogen and angiogenic factor in human brain tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990;79:418-423.

366. Pavesi G, Rustemi O, Berlucchi S, Frigo AC, Gerunda V, Scienza R. Acute surgical removal of low-grade (Spetzler-Martin I-II) bleeding arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 2009;72:662-667.
367. Perata HJ, Tomsick TA, Tew JM Jr. Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformation of the brain. *J Neurosurg* 1994;80:631-634.
368. Pérez-Higueras A, López RR, Tapia DQ. Endovascular treatment of cerebral AVM: our experience with Onyx. *Interv Neuroradiol* 2005;11(1):141-157.
369. Perini S, Zampieri P, Rosta L, Piovan E, Micheli ED, Nicolato A, et al. Endovascular treatment of pial AVMs: technical options, indications and limits in pediatric age patients. *J Neurosurg Sci* 1997;41:325-330.
370. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section VI. Arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg* 1966;25:467-490.
371. Peters KR, Quisling RG, Gilmore R, Mickle P, Kuperus JH. Intraarterial use of sodium methohexital for provocative testing during brain embolotherapy. *Am J Neuroradiol* 1993;14:171-174.
372. Picard L, Da Costa E, Anxionnat R, Macho J, Bracard S, Per A, et al. Acute spontaneous hemorrhage after embolization of brain arteriovenous malformation with N-butyl cyanoacrylate. *J Neuroradiol* 2001;28:147-165.
373. Pierot L, Januel AC, Herbreteau D, Barreau X, Drouineau J, Berge J, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using onyx: preliminary results of a prospective multicenter study. *Interv Neuroradiol* 2005;11(1):159-164.
374. Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE. Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 1998;88:641-646.
375. Pile-Spellman J, Baker K, Liszczak T, Sandrew B, Oot R, Debrun G, et al. High-flow angiopathy: cerebral blood vessel changes in experimental chronic arteriovenous fistula. *Am J Neuroradiol* 1986;7:811-815.
376. Plotin M, Ross IB, Weill A, Kothimbakam R, Moret J. Intracranial arterial aneurysms associated with arteriovenous malformations: Endovascular treatment. *Radiology* 2001;220:506-513.
377. Plasencia AR, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. *Surg Neurol Int* 2012;3(2):90-104.
378. Pollock BE, Brown RD Jr. Use of modified Rankin Scale to assess outcome after arteriovenous malformation surgery. *Neurology* 2006;67:1630-1634.
379. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1996a;27:1-6.
380. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1996b;38:652-659.

381. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42:1239-1244.
382. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2002;96:79-85.
383. Pollock BE, Gorman DA, Brown PD. Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *J Neurosurg* 2004;100:210-214.
384. 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;52:1291-1297.
385. Pollock BE, Kline RW, Stafford SL, Foote RL, Schomberg PJ. The rationale and technique of staged-volume arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 2000;48:817-824.
386. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC. Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with incomplete obliteration. *Neurosurgery* 1996c;38:318-324.
387. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Flickinger JC. Patient outcomes after stereotactic radiosurgery for "operable" arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;35:1-7.
388. Porter PJ, Willinsky RA, Harper W, Wallace MC. Cerebral cavernous malformations: natural history and prognosis after clinical deterioration with or without hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87:190-197.
389. Price RJ, Owens GK, Skalak TC. Immunohistochemical identification of arteriolar development using markers of smooth muscle differentiation. Evidence that capillary arterializations proceeds from terminal arterioles. *Circ Res* 1994;75:520-527.
390. Puentes JC, Ruales F, Restrepo H. Tratamiento endovascular de las malformaciones arteriovenosas cerebrales y de las malformaciones arteriovenosas dures. *Rev Colomb Radiol* 2011;22(2):3150-3157.
391. Purdy PD, Batjer HH, Samson DS. Management of hemorrhagic complications from preoperative embolization of arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1991;74:205-211.
392. Putman CM, Chaloupka JC, Fulbright RK, Awad IA, White RI, Fayad PB. Exceptional multiplicity of cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Am J Neuroradiol* 1996;17:1733-1742.
393. Quisling RG, Mickle JP, Ballinger WB, Carver cC, Kaplan B. Histopathologic analysis of intra-arterial polyvinyl alcohol microemboli in rat cerebral cortex. *Am J Neuroradiol* 1984;5:101-104.
394. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Stroke in the young: incidence and pattern in Benghazi, Libya. *Acta Neurol Scand* 1986;73:434-438.
395. Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: Classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg* 1998;89:539-546.
396. Reynolds AF Jr, Stovring J, Turner PT. Persistent otic artery. *Surg Neurol* 1980;13:115-117.

397. Richling B, Killer M. Endovascular management of patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:123-145.
398. Rifkin DB, Moscatelli D. Recent developments in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol* 1989;109:1-6.
399. Rigamonti D, Spetzler D. The association of venous and cavernous malformations: report of form cases and discussions of the pathophysiological, diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien)* 1988;92:100-105.
400. Risau W, Lemmon V. Changes in the vascular extracellular matrix during embryonic vasculogenesis and angiogenesis. *Dev Biol* 1988;125:441-450.
401. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog Growth Factor Res* 1990;2:71-79.
402. Riva D, Pantaleoni C, Devoti M, Lindquist C, Steiner L, Giorgi C. Radiosurgery for cerebral AVMs in children and adolescents: the neurobehavioral outcome. *J Neurosurg* 1997;86:207-2010.
403. Robinson JL, Hall CS, Sedzimir CB. Arteriovenous malformations, aneurysms, and pregnancy. *J Neurosurg* 1974;41:63-70.
404. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991;75:709-714.
405. Robinson JR, Awad IA, Magdinec M, Paranandi L. Factors predisposing to clinical disability in patients with cavernous malformations of the brain. *Neurosurgery* 1993;32:730-736.
406. Rothbart D, Awad IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformation. *Neurosurgery* 1996;38:915-925.
407. Rowbotham GF, Little E. A new concept of the circulation and the circulation of the brain. The discovery of surface arteriovenous shunts. *Brit J Surg* 1965;52:539-542.
408. Ruiz-Sandoval JL, Cantú C, Barinagarrementeria F. Intracerebral hemorrhage in young people: análisis of risk factors, location, causes, and prognosis. *Stroke* 1999;30:537-541.
409. Rupp PA, Little CD. Integrins in vascular development. *Circ Res* 2001 89:566-572.
410. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of tumours of the nervous system* (3^a ed). London: Edward Arnold 1971;429 pp.
411. Rutka JT, Apodaca G, Stern R, Rosenblum M. The extracellular matrix of the central and peripheral nervous systems: structure ad function. *J Neurosurg* 1988;69:155-170.
412. Saatci I, Geyk S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg* 2011;115:78-88.
413. Saeki N, Rhoton Al Jr. Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *J Neurosurg* 1977;46:563-578.
414. Santos ML, Demartini Junior Z, Matos LA, Spotti AR, Tognola WA, Sousa A, et al. Angioarchitecture and clinical presentation of brain arteriovenous malformations. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:316-321.

415. Sarwar M, McCormick WF. Intracerebral venous angioma. Case report and review. *Arch Neurol* 1978;35:323-325.
416. Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M, et al. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases tie-1 and tie-2 in blood vessel formation. *Nature* 1995;376:70-74.
417. Schlienger M, Atlan D, Lefkopoulos D, Merienne L, Touboul E, Missir O, et al. Linac radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: results in 169 patients. *Int J Radiat Oncol* 2000;46:1135-1142.
418. Schneider BF, Eberhand DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 1997;87:352-357.
419. Schwartz ED, Hurst RW, Sinson G, Bagley LJ. Complete regression of intracranial arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 2002;58:139-147.
420. Schweigerer L, Neufeld G, Friedman J, Abraham JA, Fiddes JC, Gospodarowicz D. Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature* 1987;325:257-259.
421. Schweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-845.
422. Schwyzer L, Yen CP, Evans A, Zavoian S, Steiner L. Long-term results of gamma knife surgery for partially embolized arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2012;71(6):1139-1147.
423. Seidenwurm D, Berenstein A, Hyman A, Kowalska H. Vein of Galen malformation: correlation of clinical presentation, arteriography and MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1991;12:347-345.
424. Seker A, Yildirim O, Kurtkaya O, Sav A, Gunel M, Pamir MN, et al. Expression of integrins in cerebral arteriovenous and cavernous malformations. *Neurosurgery* 2006;58:159-168.
425. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953;39:368-376.
426. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 1974;41:125-145.
427. Shi YQ, Chen XC. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:484-489.
428. Shin M, Kawamoto S, Kurita H, Tago M, Sasaki T, Morita A, et al. Retrospective analysis of a 10-year experience of stereotactic radio surgery for arteriovenous malformations in children and adolescents. *J Neurosurg* 2002;97:779-784.
429. 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;101:18-24.
430. Shtraus N, Schifter D, Corn BW, Maimon S, Alani S, Frolov V, et al. Radiosurgical treatment planning of AVM following embolization with Onyx: Possible dosage error in treatment planning can be averted. *J Neuro-Oncol* 2010;98:271-276.

431. 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* 2008;62(2):744-754.
432. Sisti MB, Kader A, Stein BM. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg* 1993;79:653-660.
433. Social Security. Actuarial Life Table. 2009. Disponible en URL: <http://www.ssa.gov/OACT/STATS/table4c6.html>.
434. Söderman M, Andersson T, Karlsson B, Wallace MC, Edner G. Management of patients with brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol* 2003;46:195-205.
435. Söderman M, Karlsson B, Launnay L, Thuresson B, Ericson K. Volume measurement of cerebral arteriovenous malformations from angiography. *Neuroradiology* 2000;42:697-702.
436. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell* 1998;92:735-745.
437. Song JK, Eskridge JM, Chung EC, Blake LC, Elliott JP, Finch L, Niakan C, Maravilla KR, Winn HR: Preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations with silk sutures: Analysis and clinical correlation of complications revealed on computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 2000;92:955-960.
438. Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llena JF, Hirano A, Casper D. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. *J Neurosurg* 1996;85:838-845.
439. Sorgo W. Klinik, Histologie und Operation eines Angioma arteriovenosum congenitale der Arteria cerebri posterior. *Zbl Neurochir* 1949;9:108-114.
440. Sorgo W. Weitere Mitteilungen über Klinik und Histologie des kongenitalen arteriovenösen Aneurysmas des Gehirns. *Zbl Neurochir* 1938;2:64-87.
441. Sorimachi T, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Abe H, Tanaka R. Blood pressure monitoring in feeding arteries of cerebral arteriovenous malformations during embolization: a preventive role in hemodynamic complications. *Neurosurgery* 1995;37:1041-1047.
442. 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;76:918-923.
443. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg* 1987;67:17-28.
444. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-483.
445. Spetzler RF, Ponce FA. A 3-tier classification of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2011;114:842-849.
446. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsed J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neur* 1978; 25: 651-672.

447. Spetzler RF, Wilson CB. Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. Case report. *J Neurosurg* 1975;43:767-769.
448. Spetzler RF, Wilson CB. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neur* 1979;25:651-672.
449. Spiegel SM, Viñuela F, Goldwasser MJ, Fox AJ, Pelz DM. Adjusting polymerization time of isobutyl-2-cyanoacrylate. *Am J Neuroradiol* 1986;7:109-112.
450. Standard SC, Guterman LR, Chavis TD, Hopkins LN: Delayed recanalization of a cerebral arteriovenous malformation following angiographic obliteration with polyvinyl alcohol embolization. *Surg Neurol* 1995;44:109-113.
451. Stapf C, Khaw AV, Sciacca RR, Hofmeister C, Schumacher HC, Pile-Spellman J, et al. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2003b;34:2664-2670.
452. Stapf C, Labovitz DL, Sciacca RR, Mast H, Mohr JP, Sacco RL. Incidence of adult brain arteriovenous malformation haemorrhage in a prospective population-based stroke survey. *Cerebrovasc Dis* 2002a;13:43-46.
453. 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* 2006a;66:1350-1355.
454. Stapf C, Mast H, Sciacca RR. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke* 2003a;34:29-33.
455. Stapf C, Mohr JP, Choi JH, Hartmann A, Mast H. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol* 2006b;19:63-68.
456. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Sciacca RR, Hartmann A, Schumacher HC, Mast H. Concurrent arterial aneurysms in brain arteriovenous malformations with haemorrhagic presentation. *J Neurol Neurosur Ps* 2002b;73:294-298.
457. Stapf C, Mohr JP, Pile-Spellman J, Solomon RA, Sacco RL, Sander Connolly Jr. MSE. Epidemiology and Natural History of Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 2001;11(5):e1.
458. Stapf C, Mohr JP. New concepts in adult brain arteriovenous malformation. *Curr Opin Neurol* 2000;13:63-67.
459. Stapf C, Mohr JP. Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: Yes. *Stroke* 2007;38:3308-3309.
460. Stapf C. The rationale behind "A Randomized Trial of Unruptured Brain AVMs" (ARUBA). *Acta Neurochir* 2010;107:83-85.
461. Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang BY, et al. Adjuvant embolization with N-butyl cyanoacrylate in the treatment of cerebral arteriovenous malformations: outcomes, complications, and predictors of neurologic deficits. *Stroke* 2009;40:2783-2790.
462. Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD. Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells. Synergistic interaction with hypoxia. *Circulation* 1995;92:11-14.

463. Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Headache* 1993;33:145-148.
464. 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;33:920-924.
465. Stehbens W, Jones G. Arteriovenous malformations and endothelin-1. *J Neurosurg* 1999;90:605-606.
466. Stehbens W. Telangiectasias, hemangiomas, arteriovenous malformations and allied disorders. En: Stehbens W (ed). *Pathology of the cerebral blood vessels*. St. Louis: Mosby 1972;471-558.
467. Steiger HJ, Brückmann H, Mayer T, Schmid-Elsaesser R, Zausinger S. Congested residual nidus after preoperative intranidal embolization in midsize cerebral arteriovenous malformations of 3-6 cm in diameter. *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146:649-657.
468. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
469. Steinmeier R, Schramm J, Muller HG, Fahlbusch R. Evaluation of prognostic factors in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:193-200.
470. Stemer AB, Bank WO, Armonda RA, Liu A-H, Herzig DW, Bell RS. Acute embolization of ruptured brain arteriovenous malformations. *J Neurointervent Surg* 2013;5:196-200.
471. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:463-516.
472. Stiefel MF, Al-Okaili R, Weigele JB, Hurst RW. De novo aneurysm formation and regression after brain arteriovenous malformation embolization: Case report. *Surg Neurol* 2007;67:99-101.
473. Stone J, Itin A, Alon T, Peér J, Gnessin H, Chan-Ling T, Keshet E. Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *J Neurosci* 1995;15:4738-4747.
474. Strugar JG, Criscuolo GR, Rothbart D, Harrington W. Vascular endothelial growth/permeability factor expression in human glioma specimens: correlation with vasogenic brain edema and tumor-associated cysts. *J Neurosurg* 1995;83:682-689.
475. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, Wakat JP, Mennel HD, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 2001;94:972-977.
476. Svien H J, McRae JA. Arteriovenous anomalies of the brain. Fate of patients not having definitive surgery. *J Neurosurg* 1965;23:23-28.
477. Svien H J, Olive I, Angulo-Rivero P. The fate of patients who have cerebral arteriovenous anomalies without definitive surgical treatments. *J Neurosurg* 1956;13:381-387.
478. Szabo MD, Crosby G, Sundaram P, Dodson BA, Kjellberg RN. Hypertension does not cause spontaneous hemorrhage of intracranial arteriovenous malformations. *Anesthesiology* 1989;70:761-763.
479. Szikora I. Endovascular therapy of pial arteriovenous malformations: an overview of techniques, indication and results. *Riv Neuroradiol* 2005;18:19-38.

480. Takagi Y, Hattori I, Nozaki K, Ishikawa M, Hashimoto N. DNA fragmentation in central nervous system vascular malformations. *Acta Neurochir (Wien)* 2000;142:987-994.
481. Takagi Y, Kikuta K, Nozaki K, Fujimoto M, Hayashi J, Hashimoto N. Neuronal expression of Fas-associated death domain protein and caspase 8 in the perinidal parenchyma of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2007;106:275-282.
482. Takagi Y, Kikuta K, Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N. Proliferative activity through extracellular signal-regulated kinase of smooth muscle cells in vascular walls of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2006;58:740-748.
483. Takahashi S, Suga T, Kawata Y, Sakamoto K. Anterior choroidal artery: angiographic analysis of variations and anomalies. *Am J Neuroradiol* 1990;11:719-729.
484. Takasahi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-2364.
485. Taylor CL, Dutton K, Rappard G, Pride GL, Reploge R, Purdy PD, et al. Complications of preoperative embolization of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2004;100:810-812.
486. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *New Engl J Med* 1999;340:1812-1818.
487. Tischer E, Mitchell R, Hartmann T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor: multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-11954.
488. Troost BT, Newton TH. Occipital lobe arteriovenous malformations. Clinical and radiological features in 26 cases with comment on differentiation and migraine. *Arch Ophthalmol-Chic* 1956;93:250-256.
489. Troupp H. Arteriovenous malformations of the brain: prognosis without operation. *Acta Neurologica Scandinavica* 1965;41:39-42.
490. Truitt CL. Embryology of the cerebral vasculature. *Neuroimag Clin N Am* 1994;4:663-689.
491. Trumpy JH, Eldevik P. Intracranial arteriovenous malformations: conservative or surgical treatment? *Surg Neurol* 1977;8:171-175.
492. Tsuboi R, Sato Y, Rifkin DB. Correlation of cell migration, cell invasion, receptor number, proteinase production and basic fibroblast growth factor levels in endothelial cells. *J Cell Biol* 1990;110:511-517.
493. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 1995;37:856-860.
494. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Aneurysms related to cerebral arteriovenous malformations: Superselective angiographic assessment in 58 patients. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1601-1605.
495. Uranishi R, Baev NI, Ng P-Y, Kim JH, Awad IA. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 2001;48:359-368.
496. Valavanis A, Wellauer J, Yasargil MG. The radiological diagnosis of cerebral venous angioma: cerebral angiography and computed tomography. *Neuroradiology* 1983;24:193-199.

497. Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998;24:131-214.
498. Valavanis A. New techniques and results in treatment of vascular malformations. En: *The Neuroradiology Education and Research Foundation Symposium 2003: Vascular Disease-Diagnosis, therapy and controversies*. Syllabus ASNR 2003;97-99.
499. Valavanis A. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations. *Neuroimag Clin N Am* 1996;3:679-704.
500. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi R. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain* 2009;132:537-543.
501. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Al-Shahi Salman R, Kappelle LJ, Rinkel GJ, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:2011-2019.
502. van der Loop FT, Schaart G, Timmer ED, Ramaekers FC, van Eys GJ. Smoothelin, a novel cytoskeletal protein specific for smooth muscle cells. *J Cell Biol* 1996;134:401-411.
503. van Rooij WJ, Jacobs S, Sluzewski M, Beute GN, van der Pol B. Endovascular treatment of ruptured brain AVMs in the acute phase of hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1162-1166.
504. van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN. Brain AVM embolization with Onyx. *Am J Neuroradiol* 2007;28:172-178.
505. Veikkola T, Karkkainen M, Cleasson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60:203-212.
506. Veznedaroglu E, Andrews DW, Benitez RP, Downes MB, Werner-Wasik M, Rosenstock J, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of large arteriovenous malformations with or without previous partial embolization. *Neurosurgery* 2008;62(2):763-675.
507. Vinas FC, Zamorano L, Mueller RA, Jiang Z, Chugani H, Fuerst D, et al. (15O)-water PET and intraoperative brain mapping: a comparison in the localization of eloquent cortex. *Neurol Res* 1997;19:601-608.
508. Vinters HV, Lundie MJ, Kaufmann JC. Long-term pathological follow-up of cerebral arteriovenous malformations treated by embolization with bucrylate. *New Engl J Med* 1986;314:477-483.
509. Viñuela F, Duckwiler G, Guglielmi G. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;6:268-271.
510. Viñuela F, Duckwiler G, Jahan R, Murayama Y. Therapeutic management of cerebral arteriovenous malformations. Present role of interventional neuroradiology. *Interventional Neuroradiology* 2005;11:13-29.
511. Vlodavsky I, Fuks Z, Ishai MR, Bashkin P, Levi E, Korner G, et al. Extracellular matrix-resident basic fibroblast growth factor: implication for the control of angiogenesis. *J Cell Biochem* 1991;45:167-176.

512. Walker EJ, Su H, Shen F, Choi EJ, Oh SP, Chen G, et al. Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease. *Ann Neurol* 2001;69:954-962.
513. Waltimo O. The change in size of intracranial arteriovenous malformations. *J Neurol Sci* 1973;19:21-27.
514. Wang H, Keiser JA. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells: role of flt-1. *Circ Res* 1998;83:832-840.
515. Warren DJ, Hoggard N, Walton L, Radatz MWR, Kemeny AA, Forster DMC, et al. Cerebral arteriovenous malformations: comparison of novel magnetic resonance angiographic techniques and conventional catheter angiography. *Neurosurgery* 2001;48:973-983.
516. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* 1992;182:243-246.
517. Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernet N, Merland JJ, et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. *Blood* 1999;94:2020-2028.
518. Weber W, Kis B, Siekmann R, Jans P, Laumer R, Kuhne D. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurgery* 2007;61:244-252.
519. Wedderburn CJ, van Beijnum J, Bhattacharya JJ, Counsel CE, Papanastassiou V, Ritchie V, et al. Outcome after interventional or conservative management of unruptured brain arteriovenous malformations: a prospective, population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2008;7:223-230.
520. Wedeen VJ, Rosen BR, Chesler D, Brady TJ. MR velocity imaging by phase display. *J Comput Assist Tomo* 1985;9:530-536.
521. Westphal M, Cristante L, Grzyska U, Freckmann N, Zanella F, Zeumer H, et al. Treatment of cerebral arteriovenous malformations by neuroradiological intervention and surgical resection. *Acta Neurochir (Wien)* 1994;130:20-27.
522. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I- Technique, morphology and complications. *Neurosurgery* 1996;39:448-457.
523. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations. A review. *Neurosurgery* 1986;16:421-430.
524. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtoom TT, Mauser H, Wolbers JG. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-784.
525. Williams L. Embryonic circulation. En: *Gray's anatomy* (38^a ed). New York: Churchill Livingstone 1995;310-315.
526. Willinsky R, Goyal M, TerBrugge K, Montanera W, Wallace MC, Tymianski M. Embolisation of small (<3 cm) brain arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol* 2001;7:19-27.
527. Willinsky R, Lasjaunias P, TerBrugge K, Pruvost P. Malformations arterio-veineuses cerebrales; analyse de l'angio-architecture chez des patients ayant presente un accident hemorragique. *J Neuroradiology* 1988;15:225-237.

528. 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;32:207-210.
529. Willinsky RA, Taylor SM, TerBrugge K, Farb RI, Tomlinson G, Montanera W. Neurologic complications of cerebral angiography: prospective analysis of 2.899 procedures and review of the literature. *Radiology* 2003;227:522-528.
530. Willinsky RA, TerBrugge K, Montanera W, Wallace C, Aggarwal S. Micro-arteriovenous malformations of the brain: superselective angiography in diagnosis and treatment. *Am J Neuroradiol* 1992;13:325-330.
531. Wilson CB, Hieshima G. Occlusive hyperemia: a new way to think about an old problem. *J Neurosurg* 1993;78:165-166.
532. Wilson CB, Hoi Sang U, Domingue J. Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. *J Neurosurg* 1979;51:446-454.
533. Wilson CB. Cryptic vascular malformations. *Clin Neur* 1992;38:49-84.
534. Wirth JA, Pollack JS, White RIJ. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Resp Crit Care* 1996;17:272-274.
535. Yakes WF, Krauth L, Ecklund J, Swengle R, Dreisbach JN, Seibert CE, et al. Ethanol endovascular management of brain arteriovenous malformations: initial results. *Neurosurgery* 1997;40:1145-1152.
536. 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;38:906-914.
537. Yasargil MG. AVM of the brain: clinical considerations, general and special operative techniques, surgical results, nonoperated cases, cavernous and venous angiomas. *Microneurosurgery Vol IIIB*. Stuttgart, Alemania: George Thieme Verlag 1988;479 pp.
538. Yasargil MG. AVM of the brain: history, embryology, pathologic considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy. *Microneurosurgery Vol IIIA*. Stuttgart, Alemania: George Thieme Verlag 1987;366 pp.
539. Yashar P, Amar AP, Giannotta SL, Yu C, Pagnini PG, Liu CY, et al. Cerebral arteriovenous malformations: Issues of the interplay between stereotactic radiosurgery and endovascular surgical therapy. *World Neurosurg* 2011;75:638-647.
540. Yen CP, Sheehan JP, Schwyzer L, Schlesinger D. Hemorrhage risk of cerebral arteriovenous malformations before and during the latency period after gamma knife radiosurgery. *Stroke* 2001;42:1691-1696.
541. Yen CP, Steiner L. Gamma knife surgery for brainstem arteriovenous malformations. *World Neurosurg* 2011;76:87-95.
542. Young WL, Kader A, Pile-Spellman J, Ornstein E, Stein BM. Arteriovenous malformation draining vein physiology and determinants of transnidial pressure gradients. The Columbia University AVM study project. *Neurosurgery* 1994a;35:389-395.
543. Young WL, Kader A, Prohovnik I, Ornstein E, Fleischer LH, Ostapkovich N, et al. Pressure autoregulation is intact after arteriovenous malformation resection. *Neurosurgery* 1993;32:491-496.

544. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A, Stein BM. Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994b;34:601-611.
545. Yu SC, Chan MS, Lam JM, Tam PH, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1139-1143.
546. Yuki I, Kim RH, Duckwiler G, Jahan R, Tatehima S, Gonzalez N, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations with high-flow arteriovenous fistulas: Risk and complications associated with endovascular embolization in multimodality treatment. *J Neurosurg* 2010;113:715-722.
547. Yuval Y, Lerner A, Lipitz S. Prenatal diagnosis of vein of Galen aneurismal malformation: report of two cases with proposal for prognostic indices. *Prenatal Diag* 1997;17:972-977.
548. Zabel-du Bois A, Milker-Zabel S, Huber P, Schlegel W, Debus J. Risk of hemorrhage and obliteration rates of LINAC-based radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations treated after prior partial embolization. *Int J Radiat Oncol* 2007;68:999-1003.
549. Zamir M, Sinclair P. Origin of the brachiocephalic trunk, left carotid and left subclavian arteries from the arch of the human aorta. *Invest Radiol* 1991;26:128-133.
550. Zeal AA, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery. *J Neurosurg* 1978;48:534-559.
551. Zipfel GJ, Bradshaw P, Bova FJ, Friedman WA. Do the morphological characteristics of arteriovenous malformations affect the results of radiosurgery? *J Neurosurg* 2004;101:393-401.
552. Ziyeh S, Strecker R, Berlis A, Weber J, Klisch J, Mader I. Dynamic 3D MR angiography of intra- and extracranial vascular malformations at 3T: a technical note. *Am J Neuroradiol* 2005;26:630-634.

Anexos



I. Ficha de datos del paciente

Datos del paciente	ID paciente:	<input type="text"/>
Apellidos:	<input type="text"/>	
Nombre:	<input type="text"/>	
Sexo: <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer	Fecha de nacimiento:	<input type="text"/> (dd/mm/aaaa)
CA de Procedencia: <input type="checkbox"/> Aragón <input type="checkbox"/> La Rioja <input type="checkbox"/> Otra:	<input type="text"/>	

II. Ficha de datos de la MAV

Datos de la MAV		ID MAV: <input type="text"/>
Fecha de diagnóstico:	<input type="text"/>	(dd/mm/aaaa)
Presentación clínica:		
<input type="checkbox"/> Hemorrágica	<input type="checkbox"/> No hemorrágica	
<input type="checkbox"/> Intraparenquimatosa (HIP)	<input type="checkbox"/> Cefaleas	
<input type="checkbox"/> Intraventricular (HIV)	<input type="checkbox"/> Convulsiones	
<input type="checkbox"/> Subaracnoidea (HSA)	<input type="checkbox"/> Déficits neurológicos	
	<input type="checkbox"/> Hallazgo casual	
	<input type="checkbox"/> Otros: _____	
Fecha de arteriografía diagnóstica:	<input type="text"/>	(dd/mm/aaaa)
Localización hemisférica: <input type="checkbox"/> Izquierda <input type="checkbox"/> Interhemisférica <input type="checkbox"/> Derecha		
Localización anatómica:		
<input type="checkbox"/> Lobar	<input type="checkbox"/> Infratentorial	<input type="checkbox"/> Profunda
<input type="checkbox"/> Frontal	<input type="checkbox"/> Cerebelo	<input type="checkbox"/> Cuerpo calloso
<input type="checkbox"/> Parietal	<input type="checkbox"/> Tronco encéfalo	<input type="checkbox"/> Tálamo
<input type="checkbox"/> Temporal		<input type="checkbox"/> Cápsula interna
<input type="checkbox"/> Occipital		<input type="checkbox"/> Ganglios basales
Tipo de MAV: <input type="checkbox"/> Pial pura <input type="checkbox"/> Mixta <input type="checkbox"/> Compleja		
Dimensiones iniciales (cm): Eje x: <input type="text"/> Eje y: <input type="text"/> Eje z: <input type="text"/>		
Elocuencia: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Drenaje venoso: <input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Profundo <input type="checkbox"/> Mixto		
Escala de Spetzler y Martin:		Escala de Lawton:
<input type="checkbox"/> Grado I		<input type="checkbox"/> III- (S ₁ E ₁ V ₁)
<input type="checkbox"/> Grado II		<input type="checkbox"/> III+ (S ₂ E ₁ V ₀)
<input type="checkbox"/> Grado III		<input type="checkbox"/> III (S ₂ E ₀ V ₁)
<input type="checkbox"/> Grado IV		<input type="checkbox"/> III* (S ₃ E ₀ V ₀)
<input type="checkbox"/> Grado V		
<input type="checkbox"/> Grado VI		
Factores angioarquitecturales de riesgo sangrado		
<input type="checkbox"/> Vena única de drenaje	<input type="checkbox"/> Fístulas intranidales	
<input type="checkbox"/> Sólo drenaje profundo	<input type="checkbox"/> Aneurismas intranidales	
<input type="checkbox"/> Ectasias venosas	<input type="checkbox"/> Aneurismas en arterias nutricias	
<input type="checkbox"/> Estenosis venosas		

III. Ficha de datos de cada sesión de embolización

Datos de sesión de embolización		Nº: <input type="text"/>	ID MAV: <input type="text"/>
Fecha de embolización: <input type="text"/>		(dd/mm/aaaa)	
Objetivo: <input type="checkbox"/> Paliativa <input type="checkbox"/> Curativa <input type="checkbox"/> Adyuvante			
Material de embolización: <input type="checkbox"/> PVA <input type="checkbox"/> Histoacryl® <input type="checkbox"/> Glubran 2® <input type="checkbox"/> Onyx®			
Microcatéteres:			
Requieren microguía		Flujodependientes	
<input type="checkbox"/> Rapidtransit®		<input type="checkbox"/> Magic® 1.2F	
<input type="checkbox"/> Prowler® 10		<input type="checkbox"/> Magic® 1.5F	
<input type="checkbox"/> Prowler® 14		<input type="checkbox"/> Magic® 1.8F	
<input type="checkbox"/> Tracker® 14		<input type="checkbox"/> Elite®	
<input type="checkbox"/> Tracker® 16		<input type="checkbox"/> Spinnaker Elite® 1.8F	
<input type="checkbox"/> Tracker® 18		<input type="checkbox"/> Flowrider®	
<input type="checkbox"/> Pursil®		<input type="checkbox"/> Marathon®	
		<input type="checkbox"/> Sonic®	
Nº de pedículos embolizados: <input type="text"/>			
Complicaciones: <input type="checkbox"/> Técnicas <input type="checkbox"/> Isquémicas <input type="checkbox"/> Hemorrágicas			
Déficits neurológicos: <input type="checkbox"/> Permanentes <input type="checkbox"/> Transitorios <input type="checkbox"/> No			
Dimensiones finales (cm): Eje x: <input type="text"/> Eje y: <input type="text"/> Eje z: <input type="text"/>			
Factores angioarquitecturales de riesgo sangrado post-embolización			
<input type="checkbox"/> Vena única de drenaje		<input type="checkbox"/> Fístulas intranidales	
<input type="checkbox"/> Sólo drenaje profundo		<input type="checkbox"/> Aneurismas intranidales	
<input type="checkbox"/> Ectasias venosas		<input type="checkbox"/> Aneurismas en arterias nutricias	
<input type="checkbox"/> Estenosis venosas			
Resultado: <input type="checkbox"/> Cierre completo <input type="checkbox"/> Cierre parcial			
Fechas de control arteriográfico: <input type="text"/>		<input type="text"/> (dd/mm/aaaa)	
Siguiendo procedimiento:			
<input type="checkbox"/> Continúa embolización			
<input type="checkbox"/> Radiocirugía			
<input type="checkbox"/> Cirugía			
<input type="checkbox"/> Renuncia			

IV. Ficha de datos de tratamiento no embolizante

Datos de tratamiento no embolizante	Nº: <input type="text"/>	ID MAV: <input type="text"/>
Fecha de tratamiento:	<input type="text"/>	(dd/mm/aaaa)
Tipo de tratamiento:	<input type="checkbox"/> Radiocirugía	<input type="checkbox"/> Cirugía
Sangrado en periodo de latencia (en Radiocirugía):	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Resultado:	<input type="checkbox"/> Cierre completo	<input type="checkbox"/> Cierre parcial
Fecha de control arteriográfico:	<input type="text"/>	(dd/mm/aaaa)