

11262
16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
SEDE CIUDAD UNIVERSITARIA

"RIESGOS Y BENEFICIOS EN LA EVOLUCIÓN
NEUROLÓGICA DEL PACIENTE CON MALFORMACIÓN
ARTERIOVENOSA CEREBRAL TRATADA EN FORMA
INVASIVA, EN COMPARACIÓN A LA EVOLUCIÓN
NEUROLÓGICA POR SU HISTORIA NATURAL"

T E S I S

QUE PARA OPTAR AL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

P R E S E N T A :

MARÍA DEL CARMEN LARIOS FORTE

A handwritten signature in cursive script, appearing to read 'M. del C. Larios'.

TUTOR ACADÉMICO:
DR. CARLOS G. CANTÚ BRITO

MÉXICO, D.F.

2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
SEDE CIUDAD UNIVERSITARIA

Tesis de Maestría en Ciencias Médicas.

***"RIESGOS Y BENEFICIOS EN LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA DEL
PACIENTE CON MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA CEREBRAL
TRATADA EN FORMA INVASIVA, EN COMPARACIÓN A LA
EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA POR SU HISTORIA NATURAL "***

Alumna: Dra. María del Carmen Larios Forte.

Tutor Académico:

Dr. Carlos G. Cantú Brito. Servicio de Enfermedad Vasculare Cerebral, del INN y N

Cotutores:

Dr. Marco Antonio Zenteno C. Departamento de Neuroimagen y Terapia Endovascular del INNN.

Dr. Roberto A. Suástegui Román. Servicio de Epilepsia del INNN.

Dr. Antonio R. Villa Romero. Investigación y Enseñanza INNutrición.

Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez. Servicio de Imagenología C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE.

Dr. Hermenegildo Ramírez Jiménez. Servicio de Imagenología C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE.

Institución:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

México, D.F., a 15 de Octubre del 2002.

A mis padres Francisco Carlos (finado) y María Antonieta siempre amados.

A mi esposo Miguel Ángel gracias mi amor.....

***A mis queridos hijos Miguel Ángel, María del Carmen y Fernando Miguel
los motivos de mi existencia.***

Y a mis Hermanos Totony, Mago, Pancho, Diana y mi entrañable Maribel.

Y sobre todo GRACIAS A TU MI SEÑOR.....

CONTENIDO

Página:

RESUMEN	4
1.0 INTRODUCCIÓN	6
2.0 ANTECEDENTES	7
2.1 Concepto de Malformación Arteriovenosa (MAV)	7
2.2 Presentación Clínica de las MAVs	9
2.3 Evaluación Diagnóstica de las MAVs	11
2.4 Escala de Spetzler y Martin (Clasificación de las MAVs)	12
2.5 Tratamiento y Evolución de las MAVs	14
3.0 JUSTIFICACIÓN	17
4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5.0 HIPÓTESIS	18
6.0 OBJETIVOS	19
6.1 Objetivo General	
6.2 Objetivos Específicos	
7.0 METODOLOGÍA	19
7.1 Tipo de Estudio	19
7.2 Pacientes	19
Criterios de Inclusión y de Exclusión	20
7.3 Método	21
Escala de Rankin (modificada)	23
7.4 Tamaño de muestra	23
7.5 Análisis Estadístico	24
7.6 Consideraciones Generales	27
8.0 RESULTADOS	27
8.1 Análisis Descriptivo de la Cohorte de Pacientes con MAV	27
8.2 Comparación del Grupo Tratado en forma Invasiva con el Tratado de Manera Conservadora	41
8.3 Análisis de la Cohorte de 265 Pacientes de Acuerdo a la Evolución Clínica Final y el Tratamiento Recibido	43
9.0 DISCUSIÓN	49
10.0 CONCLUSIONES, PROPUESTAS	54
11.0 AGRADECIMIENTOS	55
12.0 BIBLIOGRAFÍA	56

PALABRAS CLAVE:

Malformación Arteriovenosa cerebral, Hemorragia, Escala Neurológica de Rankin, Neurocirugía, Terapia Endovascular, Radiocirugía

RESUMEN

El estudio de las Malformaciones arteriovenosas (MAVs) cerebrales constituye un reto constante y actual. Las MAVs son anomalías congénitas del desarrollo de los vasos intracerebrales que aparecen como un "nido" vascular conectado por múltiples arteriolas y vénulas en cortocircuito, con una prevalencia posible de hasta 0.1% en una población en Estados Unidos, llegando a ser sintomáticas menos del 12% de ellas durante el transcurso de la vida del paciente. Su manifestación clínica más frecuente y temida es la **hemorragia**, con un riesgo de presentación entre 42-50% de los casos y asociada hasta en un 10% de mortalidad en algunas series. El diagnóstico más preciso se hace por angiografía y tomografía computada (TC), y la clasificación más aceptada para su valoración, decisión quirúrgica y posible pronóstico es la de Spetzler y Martin, quienes las dividen según el tamaño del nido malformado, su localización topográfica o zona funcional cerebral y el tipo de drenaje venoso. El **tratamiento** puede ser de dos maneras, la conservadora y la invasiva (en tres modalidades diferentes por neurocirugía, terapia endovascular y/o por radioterapia).

En la última década el manejo invasivo ha mostrado constante avance, sin haberse evaluado el beneficio neurológico real por no intervenir invasivamente, (permitiendo el curso natural de la enfermedad con el manejo conservador) al realizar juicios por la intervención sin haberse comprobado el curso de su evolución natural en forma suficiente. Por lo que nos hemos hecho la pregunta siguiente: **¿Existen realmente los beneficios neurológicos por la intervención al compararla con la evolución neurológica de su curso natural?** Se estudiaron 265 casos entre 15 y 73 (media \pm DE=31.2 \pm 13) años de edad (150 del género masculino y 115 del femenino) existentes en la última década del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de nuestro país, formando dos grupos de pacientes con MAV cerebral, el de los tratados en forma invasiva y el de los tratados en forma conservadora; la evaluación neurológica final postratamiento se realizó por medio de la **Escala Neurológica de Rankin** modificada, obteniendo dos subgrupos más en relación a la evaluación neurológica final alcanzada por cada paciente (buena R=0-2 o mala R=3-6).

Al comparar la Evolución con el Tratamiento recibido (conservador Vs invasivo) no hubo diferencia significativa, con una Razón de Momios OR = 0.71 (IC 95% 0.39 -1.3; p = 0.26); se observó una asociación entre la presencia de hemorragia cerebral y el desarrollo de evolución desfavorable, con OR = de 3.3 (IC 95% 1.7 - 6.5; p <0.001); en relación a las características morfológicas de las MAVs y la evolución clínica final, se encontró que las mayores de 3 cm, con drenaje venoso profundo y situadas en áreas elocuentes (Grados IV y V) son las de peor evolución, independiente del tratamiento recibido. La mortalidad asociada a la ruptura de la MAV fue del 10% y las secuelas incapacitantes del 18%, mientras que el 72% tuvieron una evolución favorable con una vida independiente. **Concluimos** que la edad y el género no muestran diferencias significativas en relación a la evolución de una MAV cerebral (p=0.4 y p=0.5); que la hemorragia es el factor más determinante, y la manifestación clínica más frecuente (p<0.001) en la evolución de la MAV; que las MAVs en zonas elocuentes neurológicas son significativas para la evolución clínica final (p=0.02); que las calificadas como pequeñas (<3cm) sangran más que las mayores (>3cm) p=0.004; que las MAVs grado Spetzler y Martin IV y V tienen mala evolución y que al comparar la evolución final con el tratamiento recibido (conservador o invasivo) no se encontraron diferencias significativas (p=0.26); observando finalmente que el comportamiento de la *Evolución de la MAV cerebral en la población mexicana no es diferente a la reportada por la literatura internacional.*

SUMMARY

The cerebral Arteriovenous Malformations (AVMs) study, constitutes a constant and current challenge. AVMs are congenital abnormalities from intracerebral vessels development, that appear as a capillary "bed" connected by multiple shunting arterioles and small veins, with a probable prevalence up than 0.1% in a given population in United States, and being symptomatic just 12% of them during the course patient's life. Hemorrhage is the most frequent and feared clinical manifestation, with a risk among 42-50% in all cases and associated to mortality in 10% in some series. The most accuracy diagnostic imaging studies are, the angiography and computed tomography (CT), and the most accepted assessment and surgical decision classification with most favorable prognosis is the Spetzler & Martin grading scale, they classified according to five points, with its 3 elements of: "capillary bed" size, venous drainage pattern and cerebral location (functionally important so-called eloquent brain regions). Therapeutic decision were based on natural course risk (conservatively management) from invasive intervention risk (could underwent three different modalities: neurosurgery, endovascular therapy and/or radiotherapy).

Surgical invasive management has been in constant advances this last decade, without giving a real deep assessment of neurological benefits or risks if surgical excision isn't done, and just making a trial for intervention therapeutic decision (surgery, endovascular occlusion or radiotherapy) without being proven enough information allowing natural history with conservatively management. So we sought to assess this following question **¿Do neurological profits really exist in surgery or endovascular occlusion, comparing with the neurological status by natural history?** We studied 265 cases ranged in age from 15 to 73 years (mean \pm DE 31.2 ± 13), 150 were male and 115 female, from our Mexican National Institute in Neurology and Neurosurgery between 1991 and 2001; constituted two patients groups with brain AVM, first treated by invasive management and second by conservatively clinical management; the functional neurological status was classified by the modified **Neurological Rankin Scale**, obtaining two more groups classified as "non-disabling" when Rankin scores were 0,1, or 2 and "disabling" when Rankin scores were 3,4,5 or 6.

Comparing therapeutic decision between clinical conservative against surgical invasive techniques, there was no significant difference, with OR = 0.71 (95% CI, 0.39 to 1.3; $p = 0.26$); the observed risk of AVM hemorrhage an assumption on disabling Ranking score was OR = 3.3 (95% CI, 1.7 to 6.5; $p < 0.001$); in the relationship between morphological AVMs characteristics and its neurological final status, we found that those bigger than 3 cm, with deep venous drainage and located in eloquent areas (Grades IV and V), had worse Rankin score whatever management received. The Mortality Index associated to AVM rupture was until 10%, and the morbidity was 18% with established permanent deficits, while 72% had no permanent neurological deficits with an independent good life. **Conclusions:** age and gender had no significant differences in relation to neurological status ($p=0.4$ and $p=0.5$); hemorrhage is the most decisive clinical factor and the most frequent clinical manifestation ($p < 0.001$) in neurological status; brain eloquent areas are significant for worse neurological status ($p=0.02$); smaller AVM (<3cm) tend to bleed more often than do large AVM (>3cm) $p=0.004$; AVMs size with grade IV-V Spetzler-Martin scale had worsened neurological deficits, whatever management received, with no significant differences ($p=0.26$); finally behavior in neurological status of cerebral AVMs in Mexican population whatever management they received, is not different with previous outcome reported by the international literature.

1.0 INTRODUCCIÓN

El Estudio de las **Malformaciones Arteriovenosas (MAVs)** cerebrales representa un desafío constante y actual, ya que muchas de sus observaciones son aún enigmáticas (como su etiología primaria, hemodinamia molecular o los mecanismos que influyen en su posible crecimiento). Las MAVs son anomalías congénitas en el desarrollo de los vasos cerebrales, formadas por una conexión anómala de múltiples vasos arteriales y venosos de pequeño calibre, donde la sangre arteriolar drena directamente a las vénulas sin pasar por lechos capilares como ocurre normalmente. Aparecen como un "nido" vascular que constituye múltiples cortocircuitos arteriovenosos. En una población de 300,000 personas de Estados Unidos la prevalencia posible de MAVs es del 0.1%; y por autopsias se sugiere que hasta el 88% de ellas llegan a ser asintomáticas en el transcurso de la vida.

Clinicamente las MAVs se pueden presentar por hemorragia, crisis epilépticas, cefalea y déficit neurológico. La hemorragia es la manifestación clínica más frecuente y temida de las MAVs y puede asociarse hasta en un 10% de mortalidad. Específicamente se conoce que la frecuencia de ruptura de una MAV en alguna época de la vida del paciente es del 39-50%, con un riesgo de sangrado espontáneo por primera vez del 2 a 4% anual, una incidencia de resangrado de 6.9% en el primer año y del 1.91% por año después de 5 años.

Para el **tratamiento** de las Malformaciones Vasculares Cerebrales (MVCs) se puede optar por un manejo conservador (manejo sintomático) que no modifica la historia natural de las MAVs o por los procedimientos invasivos como la neurocirugía, la terapia endovascular, y la radiocirugía estereotáctica, que intentan eliminar los riesgos inherentes a las MAVs, en particular la hemorragia cerebral. En los últimos años los procedimientos invasivos han mostrado un rápido avance provocando un gran optimismo en el manejo agresivo de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. Sin embargo no es posible evaluar el beneficio neurológico real de cualquiera de estos procedimientos sin evaluar también el beneficio neurológico por no intervenir invasivamente, realizando un juicio por la intervención sin haberse comprobado el curso de su evolución natural. En la actualidad se carece de ensayos clínicos controlados que comparen los beneficios del tratamiento invasivo contra la historia natural de las MAVs. Recientemente se ha postulado que la frecuencia de secuelas neurológicas asociadas a la hemorragia por una MAV con tratamiento conservador es de hasta un 14% y de un 26% en el resangrado (mortalidad del 0-10%); mientras que la morbi-mortalidad de las MAVs al ser tratada invasivamente (por cirugía, terapia endovascular y/o radiocirugía) se estima en un 8-15.3% en las mejores manos.

La presencia de una MAV cerebral provoca intensa angustia tanto al paciente como al médico cuando se diagnostica, siendo el principal motivo el riesgo de muerte por sangrado, por lo que en la actualidad el manejo más recomendado es el tratamiento invasivo en la mayoría de los casos, independientemente de las posibles secuelas o deficiencias neurológicas asociadas con el tratamiento invasivo. Lo anterior nos ha llevado a considerar si existe o no un motivo clínico real de indicar generalmente la intervención, cuando no se cuenta con suficientes elementos que permitan comparar los riesgos y bondades de los procedimientos invasivos frente a los riesgos y beneficios de permitir la historia natural de la MAV entonces: **¿cuál es el beneficio de tomar una u otra decisión siempre que se diagnostica una MAV cerebral de cualquier característica, si prácticamente tanto la intervención invasiva como la no intervención tienen las mismas frecuencias de morbilidad-mortalidad y por lo tanto de pronóstico? ¿Existen realmente los beneficios neurológicos por la intervención al compararla con la evolución neurológica de su curso natural?**

Con base en lo anterior, decidimos analizar de manera independiente los casos existentes en la última década en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", que es el Instituto mexicano con mayor captación y manejo de este padecimiento en nuestro país. Los médicos participantes del presente trabajo no tienen participación directa con el tratamiento invasivo de los pacientes con MAV. Se evalúa y compara la evolución neurológica del paciente sometido al tratamiento invasivo de su MAV, contra la evolución neurológica del que no es sometido al procedimiento invasivo y sólo se mantiene con tratamiento conservador a expensas de su curso natural.

2.0 ANTECEDENTES

2.1 CONCEPTO DE MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA (MAV)

Los egipcios (1500 AC) identificaron por primera vez a las **Malformaciones Vasculares Cerebrales (MVC)**, pero no fue sino hasta 1863 que Virchow reportó los primeros trabajos sobre sus características patológicas, y hasta 1895 que Steinhil realizó el primer diagnóstico clínico de MAV cerebral¹. Las Malformaciones vasculares constituyen un grupo de anomalías congénitas del desarrollo de los vasos cerebrales entre la cuarta y la octava

semanas de vida intrauterina del embrión. Las malformaciones vasculares cerebrales se clasifican en 4 tipos de lesiones: telangiectasias, angiomas venosos, angiomas cavernosos y las malformaciones arteriovenosas. Por su frecuencia y complejidad las malformaciones arteriovenosas son las más importantes en la práctica clínica y motivo de estudio del presente trabajo².

Las **Malformaciones Arteriovenosas (MAVs)** se caracterizan por estar constituidas de una conexión anómala de múltiples vasos arteriales y venosos pequeños, donde la sangre arterial drena directamente a las venas sin pasar por lechos capilares como ocurre normalmente, y apareciendo como un "nido" vascular inmaduro, con trayectos arteriolares y venulares que se comunican entre sí, alimentándose de una arteria "nutricia" aferente que entra en el "nido" vascular y sale por una vena eferente de drenaje^{2,3}. Este "nido" malformado está hecho por múltiples cortocircuitos arteriovenosos que corresponden a una "masa" de capilares anómalos con flujo vascular que circula en tiempos muy cortos de tránsito arteriovenoso, y cuya localización exacta ha sido controversial ya que pueden ser intrapiales o subpiales en relación a la comunicación con los vasos de la piamadre o los vasos corticales (por lo tanto extraparenquimatosos). Debido a la topografía de los vasos corticales a veces es difícil diferenciar los cortocircuitos puros corticales de los intraparenquimatosos, pero el concepto de localización intra vs extracerebral se refiere sólo al manejo neuroquirúrgico de estas lesiones^{4,5}. La localización de las **MAVs** en el 86% de los casos es supratentorial, siendo la arteria cerebral media la principal alimentadora en la mayoría de los casos, continuando por orden de frecuencia la cerebral anterior y la cerebral posterior⁵.

En una población de 300,000 personas en Estados Unidos la **prevalencia** posible de las MAVs es del 0.1%; y por autopsias se sugiere que menos del 12% de ellas son sintomáticas durante la vida del portador⁶. En diferentes series de autopsias reportadas por Garrelson⁶ y Jellinger⁷ entre el 1.4 y el 8% de la población general padece de malformaciones arteriovenosas cerebrales y hasta un 10% en ciertas poblaciones de adultos; Yasargil⁸ reportó una frecuencia en población general entre 0.59 y 7.9%, analizando las localizaciones anatómicas y los tipos de malformaciones vasculares cerebrales. (Ver **Cuadro No.1** sobre la incidencia de las malformaciones vasculares cerebrales). Con base en estudios de autopsia, las MAVs representan entre el 17 y 57% de las malformaciones vasculares cerebrales (Jellinger⁷; McCormick⁹). En relación a la distribución de las MAVs, el 70 al 76% se localizan a nivel supratentorial y el 24 al 30% son infratentoriales (Jellinger⁷; McCormick and

Rosenfield¹⁰). Por otro lado se ha descrito de manera ocasional una incidencia familiar, pero en las grandes series no se observa ninguna predisposición genética^{3,11}. El tamaño de una MAV cerebral es variable en el tiempo y tiende a crecer con la edad¹², a menudo progresa de una lesión de bajo flujo al nacimiento hacia una de alto gasto en la edad adulta, habiéndose observado aumentos principalmente en sujetos jóvenes o incluso disminuciones y hasta desapariciones espontáneas^{13,14,15}.

Cuadro No. 1:

<u>Incidencia de Malformaciones Vasculares Cerebrales (Jellinger 1986):</u>		
	Serie de Autopsias (n=45464)	Autopsias por hemorragia cerebral (n=1529)
Malformación vascular cerebral.....	6%	7%
Malformación arteriovenosa (MAV):...	0.15%.....	3%
Hemangiomas Cavernosos.....	0.05%.....	0.5%
Angiomas Venosos.....	0.25%.....	0.8%
Telangiectasias.....	0.15%.....	2.7%

2.2 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LAS MAVs:

La ruptura de cualquiera de las MVCs es de sólo 2% de todos los eventos cerebrales vasculares. La hemorragia es la presentación clínica más frecuente, reportada con una frecuencia entre 30 a 82% de los casos. Las MAVs cerebrales típicamente se manifiestan antes de los 40 años, con una afección proporcional casi igual en ambos géneros, con leve predominio masculino. Clínicamente las MAVs se pueden presentar por: hemorragia (1er evento entre la 3era y la 4ta décadas de la vida), crisis epilépticas, cefalea y déficit neurológico (que pueden a su vez ser progresivos y/o asociarse a deterioro intelectual)¹⁶.

La **Hemorragia** tiene un riesgo de 42 a 50%. La *Clinica Mayo* (Minnesota)¹⁷, estimó un rango de incidencia de hemorragia del 2.2 al 4% anual en su serie de 114 pacientes con MAVs cerebrales intratables seguidos por 24 años. Si la MAV nunca había sangrado, la probabilidad de que lo hiciera dentro de los siguientes 15 años fue del 25%; cuando la MAV había sangrado una vez, el riesgo fue del 25% a los 5 años, pero alcanzó el 25% anual cuando había sangrado varias veces. Los factores que aumentaron el riesgo del primer incidente

hemorrágico fueron: MAVs pequeñas (menores de 3cm de diámetro mayor), con drenaje venoso profundo exclusivamente y presión intranidal elevada que se reflejó en las altas presiones de las arterias nutricias o por restricción del flujo de las venas de drenaje^{11,18,19}.

En un estudio multidisciplinario de seis hospitales de los departamentos de neurocirugía en Japón²⁰, dentro de una cohorte de 50 pacientes con MAV y hemorragia, la probabilidad de resangrado en el 1er año fue de 6.9%, de 1.91% por año después de los primeros 5 años y de 0.92% después de los 15 años con un total de incidencia de resangrado de 34.5%. El 74% de los pacientes tuvieron evolución favorable para su trabajo y vida diaria, 8% tuvieron evolución regular, el otro 8% mala evolución y cinco pacientes murieron. Otro estudio de la *Clinica Mayo*²¹ de una cohorte de 168 pacientes (seguidos hasta su muerte), reportó un riesgo de muerte por primera hemorragia de 29% y del 23% de los pacientes que sobrevivieron al primer evento. En otra serie de 92 pacientes con MAV cerebral en Phoenix, Arizona²² se observó que las MAVs pequeñas (menores de 3 cm) tienden a sangrar con más frecuencia que las grandes MAVs (mayores de 6 cm), de tal forma que de 44 pacientes con pequeñas MAVs sangraron el 84%; 32 pacientes presentaron MAVs medianas y sangraron el 29%; y 17 tenían MAVs grandes tuvieron hemorragia en el 12%. El tamaño del hematoma durante la hemorragia aguda fue inversamente proporcional al tamaño de la MAV (los mayores hematomas se apreciaron en las MAVs menores). Lo anterior en relación con la medición de las presiones de las arterias nutricias. En las MAVs pequeñas fue de 66 ± 12 mmHg, en las medianas fue de 47 ± 17 mmHg, y en las MAVs grandes de 35 ± 17 mmHg. El riesgo de resangrado fue de 52% en las MAVs pequeñas a 5 años^{22,23}.

La Epilepsia se presenta en el 17-47% de las MAVs y en el 16-53% puede ser la primer manifestación de una MAV^{24,25}. Las lesiones vasculares que causan epilepsia pueden ocurrir a cualquier edad, causando una crisis epiléptica única o crisis recurrentes; su inicio representa un desequilibrio en la "complacencia" de las funciones cerebrales en relación a la MAV: El desarrollo de estas crisis focales o generalizadas se origina por el área cerebral afectada ya sea relacionada con hemorragia antigua, isquemia o disgenesia cerebral asociada a la MAV. La crisis puede ocurrir al momento del proceso hemorrágico cerebral agudo; pero también pueden ser debidas a lesiones crónicas causadas por la isquemia secundaria. Entre el 8 y 40% de las MAVs se manifiestan con una crisis epiléptica que no está necesariamente en relación con su localización (Amacher AL et al²⁶, Aminoff MJ et al²⁷, Luessenhop AJ et al²⁸). Las MAVs de gran tamaño producen síntomas variables debido a atrofia cerebral y

gliosis progresivas²⁵. El sitio más frecuente de aparición de las crisis son en el lóbulo temporal, en el territorio de la arteria cerebral media (Edgar et al²⁹). Pocos estudios han reportado la frecuencia de las crisis, pero la medicación antiepiléptica ha mostrado adecuada eficacia y control de estas¹⁰.

La **Cefalea** tiene una incidencia del 9% en las MAVs. Se explica por la irritación o dilatación de los vasos meníngeos. En ocasiones es intensa y llega a considerarse de tipo migrañosa episódica o tensional constante, hasta que un estudio de neuroimagen permite el diagnóstico correcto^{3,16}.

El **Déficit Neurológico** se desarrolla en el 27% de los casos. Se presenta con una frecuencia de 1-3% por año, aumentado a 10% por episodio hemorrágico¹¹. En algunos casos se desarrolla un déficit neurológico progresivo que se atribuye a un fenómeno de "robo" circulatorio arterial al parénquima cerebral normal, por las arterias que nutren a la malformación, con la consecuente isquemia local³⁰. Pasqualin et al³¹ evaluaron el volumen de las MAVs en sus series y encontraron que a mayor volumen de las MAVs localizadas en una **zona elocuente** (o zona funcional primaria: como el área de lenguaje, visual, talámica, etc) la frecuencia de déficit neurológico progresivo era significativamente mayor³. En otro estudio *Morgan et al*³² con 112 pacientes encontró asociación entre MAVs mayores de 4 cm de diámetro y el desarrollo de déficit neurológico. Por otro lado la resección de una MAV en "zona elocuente" comparada con una resección en zona "no elocuente" se asoció significativamente a una morbilidad más grave (con un mayor riesgo de déficit neurológico permanente); se encontró una correlación entre la localización en una "zona elocuente" de la MAV y la morbilidad quirúrgica del 20.2% contra 8.2% cuando la localización no fue en una "zona elocuente".

2.3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS MAVs:

La valoración de los pacientes con MAV tratada y no tratada y sus controles en el tiempo se realizan a través de estudios de Neuroimagen: Angiografía Digital, Tomografía Computada (TC), Imagen de Resonancia Magnética (IRM) y Doppler Transcraneal (DTC)^{33,34}.

La **Angiografía Digital Cerebral** permite la identificación anatómica y localización de los trayectos vasculares, permite la visualización de las arterias nutricias cerebrales, del nido malformado y del drenaje venoso. Caracteriza con exactitud la angioarquitectura de la MAV,

para permitir el análisis morfológico y anatómico-funcional en forma detallada, así mismo para la detección oportuna de las variantes anatómicas vasculares posiblemente asociadas^{34,35}.

La Imagen de Resonancia Magnética (RM) es el método de imagen con mayor caracterización tisular para el sistema nervioso central que existe en la actualidad, permitiendo visualizar en detalle las características de las MAVs^{34,36}.

La imagen por Tomografía Computada (TC) también ayuda a determinar la topografía de las lesiones intracerebrales como la MAV con visualización adecuada del hematoma en la etapa hiperaguda (esto es desde las primeras 4 hrs); La RM permite evidenciar claramente la posibilidad de sangrado antiguo alrededor de la malformación, o la formación y evolución de los hematomas o sangre con flujo lento dentro una MAV rota; pero la TC permite determinar el sangrado agudo mientras que la RM no lo hace, además de que puede determinar la posible existencia de microcalcificaciones granulares en el centro o periferia de la lesión (por hemorragias repetitivas) que la IRM no evidencia^{34,35,36}.

El Ultrasonido Doppler Transcraneal (DTC) permite la evaluación no invasiva de la circulación cerebral en tiempo real y determina diversos parámetros fisiológicos del flujo sanguíneo en las principales arterias intracraneales (cerebrales anteriores, medias, posteriores, vertebrales y basilar)³⁷. El DTC valora la dirección de flujo, y las velocidades de flujo sistólico, la velocidad final diastólica y la velocidad media, así como los índices de pulsatilidad y de resistencia^{37,38}.

En un estudio de la Universidad de Columbia, NY, de 449 pacientes, se valoró la influencia hemodinámica y los factores anatómicos en la hemorragia cerebral por MAV. se encontró que la velocidad es directamente proporcional al tamaño de ésta (la velocidad de la MAV pequeña fue de 53 ± 15 cm/seg, de la mediana de 105 ± 29 cm/seg y de la grande de 129 ± 33 cm/seg) y al comparar el grupo de MAVs hemorrágicas (27 pacientes) contra las no hemorrágicas (50 pacientes) las velocidades fueron mayores en las no hemorrágicas. Lo que permitió inferir que las velocidades detectadas por US DTC no son un predictor independiente para la hemorragia de la malformación, sino que se asoció claramente al tamaño de la MAV, y las malformaciones pequeñas muestran velocidades de flujo más lentas al compararlas con las medianas y las grandes³⁷.

2.4 ESCALA DE SPETZLER Y MARTÍN (CLASIFICACIÓN DE LAS MAVs)

Debido a la complejidad de su manejo diversos autores han intentado correlacionar las diversas características anatómicas de las MAVs. con la severidad, pronóstico y planeación de

estrategias terapéuticas (Drake³⁹; Foster et al⁴⁰; Luessenhop⁴¹; Wilson et al⁴²; Parkinson & Bachers⁴³; Shi and Chen⁴⁴; Spetzler y Martin⁴⁵). La clasificación más usada actualmente a nivel mundial para evaluar la morbi-mortalidad en relación al tratamiento quirúrgico, y poder suponer su posible pronóstico, es la de **Spetzler y Martin**⁴⁵. Es una escala que clasifica a las MAVs con orientación técnico-quirúrgica, más que una clasificación fisiopatológica o epidemiológica de las MAVs. Se clasifican en 5 grados de acuerdo a la suma de puntos de tres variables de la malformación: (1) Tamaño, (2) Zonas funcionales primarias (elocuentes), y (3) Tipo de drenaje venoso^{34,46}. Ver Cuadro No. 2:

Escala de Spetzler y Martin (1986)

TAMAÑO:	Menor de 3 cm	= 1 punto.
	Entre 3-6 cm	= 2 puntos.
	Mayor 6 cm	= 3 puntos.
ELOCUENCIA:	Zona elocuente	= 1 punto.
	Zona no elocuente	= 0 puntos.
DRENAJES VENOSOS:	Superficial	= 0 puntos.
	Profundo	= 1 punto.

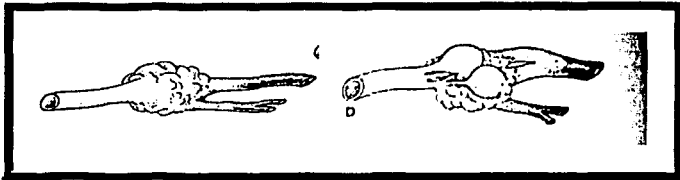
En el **Grado I**, las MAVs son pequeñas (menores de 3 cm de diámetro mayor), superficiales y situadas en el área cortical no elocuente. El **Grado II** tiene nido malformativo de 3-6 cm en área no elocuente y con drenaje superficial. En el **Grado III** el nido entre 3-6 cm en área no elocuente y drenaje superficial o viceversa. El **Grado IV** se caracteriza por tamaño entre 3-6 cm en área elocuente y drenaje profundo. En el **Grado V** las lesiones son grandes (mayores de 6 cm), profundas y situadas en áreas críticas elocuentes. Existe quienes consideran el **Grado VI** en las MAVs que son esencialmente inoperables al involucrar casi totalmente un hemisferio, y con drenaje superficial y profundo^{34,46}.

En relación al **Tamaño** de la MAV cerca del 40% de las MAVs tienen un tamaño inferior a 2.5 cm, 50% están entre 2.5 y 5 cm, y sólo un 10% son superiores a los 5 cm de diámetro mayor¹⁹.

El área **Elocuente** está representada por territorios con función neurológica conocida, como la corteza motora primaria, corteza sensitiva primaria, del lenguaje articulado, comprensión del lenguaje, corteza visual y la auditiva, así como la del hipotálamo, el tálamo, la

cápsula interna, el tallo cerebral, los pedúnculos y núcleos cerebelosos profundos. Las áreas con función neurológica más sutil o silenciosa que no manifiestan daño o déficit permanente las constituyen la porción más anterior o rostral del lóbulo frontal, los lóbulos temporales y la corteza cerebelosa.

El **Drenaje Venoso** es "superficial" cuando el drenaje se dirige al sistema venoso cortical (seno longitudinal superior, o senos transversos) y "profundo" cuando drena hacia las venas cerebrales internas, venas basales de Rosenthal, gran vena de Galeno, seno recto, venas precentrales, talamoestriadas, etc.^{1,34,47}. Pueden también asociarse a dilataciones aneurismáticas de los pedículos arteriales entre un 7-17% de las ocasiones⁴⁸. Ver **Cuadro No.3**:



2.5 TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LAS MAVS

Los primeros intentos quirúrgicos para la obliteración de los pedículos arteriales nutricios se realizaron en 1908 por Krause⁴⁹, pero fueron fallidos, y en 1928 Dandy⁵⁰ reporta los efectos de la coagulación de los pedículos nutricios en 9 pacientes, con lo que logró la disminución parcial del nido malformado, pero no disminuyó la probabilidad de sangrado.

La mayoría de los estudios publicados contienen análisis retrospectivos por hemorragias cerebrales en sus registros hospitalarios, mezclando la información tanto de sangrados por aneurismas como por hipertensión, y son escasos los reportes de la morbilidad específica por la hemorragia intracraneal secundaria a MAV. Así la decisión del tratamiento invasivo de las MAVs frecuentemente se basa en el riesgo natural del curso de la enfermedad para la hemorragia "per se" y lo que se presupone de morbilidad en las hemorragias cerebrales en general^{13,47}.

Para el tratamiento de las Malformaciones Vasculares Cerebrales existen procedimientos conservadores (manejo médico sintomático) que no modifica la historia natural de las MAVs, y los procedimientos invasivos: técnicas neuroquirúrgicas, terapia endovascular y radiocirugía estereotáctica⁵¹.

Se ha descrito un total estimado de morbi-mortalidad del 8-15.3% post-cirugía, terapia endovascular y/o radiocirugía, y las complicaciones inmediatas postratamiento invasivo pueden ser el vasoespasmo, el edema cerebral, la hemorragia o una respuesta anómala neurogénica de vasodilatación al aumentar o normalizar la presión vascular intranidal que previamente se mantenía baja^{52,53}. Por otro lado, se ha reportado que los tratamientos que logran la obliteración parcial o total de las MAVs ya sea por radioterapia (gamma knife, radiación protónica o acelerador lineal), por procedimientos neuroquirúrgicos o por embolización (terapia endovascular), no tienen total validez en relación al grado de seguridad que pueden ofrecer ^{46,51,54}. Además, el riesgo de morbilidad permanente asociada a la MAV tratada en pacientes que no presentaron el evento hemorrágico fue del 7%, y todos fueron capaces de cuidarse por sí solos seguidos en el tiempo por 8.2 años en promedio⁴⁶.

El rápido avance en las técnicas microneuroquirúrgicas, así como la terapia endovascular y la radiocirugía estereotáctica han provocado un gran optimismo en el manejo agresivo de las malformaciones vasculares cerebrales en los años recientes; sin embargo no es posible evaluar el beneficio terapéutico de cualquiera de estos procedimientos sin evaluar el beneficio de no intervenir invasivamente; al no entender con mayor claridad la historia natural de la MAV cerebral^{15,35,49}.

Un estudio reportado en *Marzo de 1998 en la Universidad de Bonn, Alemania*⁴⁷: la morbilidad quirúrgica en cirugía selectiva de MAVs fue del 15.3% por complicaciones neurológicas (como colecciones subgaleales de líquido cefalorraquídeo, neuroinfecciones, meningitis, hidrocefalia, hemotimpano, higromas, retracción parenquimatosa cerebral severa secundaria al manejo del edema, y sangrado venoso, entre otras) y no neurológicas (como: osteomielitis de la calota, tromboembolia pulmonar, infecciones de vías urinarias, úlceras gástricas, neumonía, distress respiratorio, etc). El déficit neurológico temprano fue del 39.9%, y permanente (primeros 6 meses postquirúrgicos) del 10.6%. El desarrollo de déficit neurológico permanente se correlacionó significativamente con el tamaño, profundidad del drenaje venoso, y grado de la escala de Spetzler-Martin⁴⁵.

Sobre estudios llevados a cabo en el Stroke Center, *Presbyterian Hosp*¹¹, y de 16 trabajos publicados a partir de 1990, se analizaron 1510 pacientes con MAVs tratadas invasivamente obteniendo: una frecuencia del 8% de morbilidad y 1% de mortalidad para los tratados quirúrgicamente; una frecuencia con 13% de morbilidad y 4% de mortalidad para los tratados con embolización; otra con 9% de morbilidad y 4% de mortalidad en los tratados con

ambos métodos, y una última con 3% de morbilidad para los tratados con radiocirugía concomitantemente. Por otro lado en relación a la radioterapia (con estereotaxia) por sí sola, según una revisión reciente de 2000 pacientes y 3000 pacientes-año de Pollok BE⁵⁶ se tiene un riesgo persistente para el resangrado durante las sesiones mientras la lesión no desaparezca, los autores supusieron que el riesgo de sangrado aumenta con la radiocirugía, además de que también existe el riesgo por la posible complicación del procedimiento en sí mismo, como la extensión del área de radionecrosis, formaciones quísticas, estenosis arteriales cerebrales, y lesión de los nervios craneales, que aumentan con las dosis repetidas^{57,58,59}.

En otro estudio del *Centro Médico Prebisteriano de Columbia*⁵³, la distribución de 119 hemorragias cerebrales por MAV no tratadas (de Enero 1987 a Agosto de 1996) incluyó 34 (30%) pacientes con hemorragias subaracnoideas, 27 (23%) parenquimatosas, 18 (16%) intraventriculares y 36 (31%) combinadas. En un período de observación promedio de 16.2 meses, de los 119 pacientes, 54 (47%) pacientes no presentaron déficit neurológico posthemorragia, 43 (37%) pudieron realizar sus actividades diarias en forma independiente, 15 (13%) quedaron con moderada discapacidad y 3 (3%) quedaron con discapacidad severa. En este mismo período, 27 (23.4%) de los 119 pacientes presentaron resangrados, de los cuales 7 (26%) quedaron con secuelas neurológicas permanentes, ninguno falleció y en la mayoría de los pacientes (84%) no se presentó déficit neurológico⁵³.

Así la hemorragia por MAV pequeña (menor 3 cm) es la manifestación clínica más frecuente según las series de estudios reportados, y la epilepsia la segunda manifestación^{46,60}. En un estudio de 100 casos de MAVs, del Centro Médico de UCLA²⁵, referidos para terapia endovascular al hospital entre 1987 y 1990, la manifestación clínica más frecuente fue la epilepsia con un 47%, con hemorragia un 40% y el restante 13% incluyó la cefalea y el déficit neurológico. El predominio de las crisis sobre la hemorragia en las MAVs se consideró como dato sesgado por ser pacientes referidos. El tipo más frecuente de crisis fue la tónico-clónico generalizada (17 pacientes de los 47 y 3 pacientes debutaron con epilepsia y sangrado). Al valorar la angioarquitectura de la MAV en relación a las crisis, se encontró que los datos más predictivos para epilepsia son: que la MAV sea cortical, alimentada por la arteria cerebral media y su tamaño; mientras que el sitio afectado y los trayectos venosos grandes o con estenosis no se correlacionaron con epilepsia. Se concluyó que la decisión del tratamiento epileptogénico en la MAV no rota es controversial, y el análisis de la angioarquitectura puede ayudar a identificar este tratamiento.

3.0 JUSTIFICACIÓN

La frecuencia de ruptura de una MAV en alguna época de la vida del paciente es del 39-50%, con un riesgo de sangrado espontáneo por primera vez del 2 a 4% anual, y por autopsias se sugiere que menos del 12% de ellas son sintomáticas durante la vida del portador. La hemorragia es la manifestación clínica más frecuente y temida de las MAVs según las series de estudios reportados, y la frecuencia de secuelas neurológicas posthemorragia con tratamiento conservador es hasta del 14%; con un 0-10% de mortalidad en diferentes series. Por otra parte, la morbi-mortalidad de las MAVs tratadas invasivamente (por cirugía, terapia endovascular y/o radiocirugía) es del 8-15% en las mejores manos. Curiosamente, hay quienes prefieren la exéresis del nido malformativo antes de que sangre, mientras que otros expertos prefieren esperar a que lo haga^{18,34}, dando la impresión que para unos expertos la MAV puede ser o no tratada antes de sangrar. La evolución neurológica de acuerdo a las frecuencias reportadas no muestra diferencias evidentes independientemente del manejo invasivo del paciente. Así en la actualidad el pronóstico clínico de una MAV cerebral al ser diagnosticada causa incertidumbre y aunque el manejo es controversial, el tratamiento invasivo es cada vez más frecuente, con el concomitante alto costo económico que genera^{34,61}, sin que se considere generalmente con suficiente profundidad el riesgo de secuelas o de una evolución neurológica desfavorable implicada para cada paciente en particular. Tampoco se cuenta hasta el momento con criterios de tratamiento para decidir la mejor terapéutica que se pueda ofrecer a cada paciente en forma individual^{62,63,64}. "¿CUALES SON LOS RIESGOS Y BENEFICIOS EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL PACIENTE CON MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA CEREBRAL TRATADA EN FORMA INVASIVA, EN COMPARACIÓN CON SU HISTORIA NATURAL?" Hasta la actualidad se carece de Ensayos Clínicos Controlados que permitan responder a esta pregunta, incluso en México o en Latinoamérica no ha habido estudios reportados que hayan investigado sobre el tema. Lo anterior nos hace considerar que el motivo real que nos lleva a indicar y/o someter a tratamiento invasivo a todo sujeto que se le diagnostica una MAV cerebral es la angustia que provoca tanto al médico como al paciente cuando se diagnostica su existencia en el cerebro, sobre todo por la principal suposición de evitar su muerte como consecuencia de la hemorragia por la ruptura de la MAV, pero: ¿Existen realmente los beneficios en la mejor evolución clínica neurológica del paciente por la intervención al compararla con la evolución neurológica si se permite el curso natural de la MAV^{17,64,65,66}?

Con base en lo antes expuesto se justifican plenamente los estudios encaminados a comparar la evolución clínica de los pacientes sometidos a procedimientos invasivos contra la evolución natural de las MAVs. Como un primer paso en el conocimiento de este complejo problema neurológico, se decidió realizar el presente estudio observacional en la institución con mayor captación y manejo de este padecimiento en nuestro país.

4.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la evolución clínica neurológica del paciente con MAV cerebral tratada invasivamente (en cualquiera de sus modalidades) y cuál la del paciente con el curso natural de la MAV?

¿Existen diferencias en la evolución neurológica por la baja frecuencia de riesgos desfavorables y mejores beneficios en el tratamiento invasivo de la MAV cerebral si se compara con los riesgos y beneficios de su curso natural?

5.0 HIPÓTESIS

La evolución neurológica (medida en Escala Neurológica de Rankin) del paciente con MAV cerebral tratada invasivamente es mejor en un 25% al compararla con la evolución clínica neurológica del paciente que ha sido tratado en forma sintomática y, por lo tanto, a expensas de su curso natural.

El paciente con MAV cerebral tratada invasivamente (independientemente del tamaño, localización y forma de presentación clínica), tiene menor riesgo de permanecer en mal estado neurológico y un beneficio clínico mayor en su evolución clínica (con Escala de Rankin =0-2), en comparación a los posibles riesgos mayores y menores beneficios (con Escala de Rankin=3-6) en la evolución clínica neurológica al permitir su evolución natural.

6.0 OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Investigar a todos los pacientes con MAVs cerebrales, tanto a los tratados invasivamente como a los tratados en forma conservadora, que fueron admitidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en los últimos 10 años y evaluar en cada grupo su evolución clínica neurológica (por Escala Neurológica de Rankin) resultante, y comparar los riesgos y los beneficios clínicos de los dos métodos de tratamiento. A su vez, sería de gran utilidad tratar de determinar los mejores factores clínicos y de gabinete que nos permitieran identificar a los candidatos más idóneos para el tratamiento invasivo de la MAV, con lo que pensamos se incidirá en pronóstico general más favorable de los pacientes a los que se les diagnostica una MAV cerebral en algún momento de su vida.

6.2 Objetivos Específicos

1. Obtener y clasificar todos los expedientes clínicos de los pacientes con MAVs cerebrales y formar los dos grupos (tratados invasivamente y en forma conservadora).
2. Determinar la última Escala de Rankin de cada paciente, dividiendo a los pacientes de cada grupo en Escala de Rankin=0-2 (con buena evolución clínica neurológica) de los que tienen Escala de Rankin=3-6 (con mala evolución clínica neurológica).
3. Determinar y comparar los riesgos y los beneficios clínicos de cada uno de los pacientes.

7.0 METODOLOGÍA

7.1 Tipo de Estudio:

Diseño observacional tipo casos y controles anidado en una cohorte, ambispectivo, encaminado a comparar la evolución neurológica de los pacientes con malformación arteriovenosa cerebral que son tratadas por procedimientos invasivos en relación con las que reciben manejo conservador.

7.2 Pacientes:

Los primeros procedimientos de terapia endovascular en pacientes con MAVs atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se realizaron en 1988. Desde entonces el Instituto se ha convertido en centro de referencia de este tipo de malformación vascular cerebral. De manera concomitante todos los pacientes con enfermedad vascular

cerebral son evaluados en forma prospectiva en la clínica de EVC (Evento Cerebral Vascular) del Instituto. La información de todos los pacientes es codificada e incluida en una base de datos computarizada. La información incluye datos demográficos, factores de riesgo vascular, resultados de pruebas diagnósticas, descripción de los mecanismos y causas del evento cerebrovascular y la evolución clínica de los pacientes. La clínica de EVC ha permitido el seguimiento a largo plazo de los pacientes que por diversos motivos no son sometidos a procedimientos invasivos para el tratamiento de la MAV.

Los principales motivos por los cuales no se llegan a realizar procedimientos terapéuticos invasivos en pacientes con MAV son: (1) la negativa del paciente a someterse a tratamiento invasivo, una vez que se le plantean los riesgos y probables beneficios, (2) la complejidad de la MAV que la hace poco accesible a las estrategias terapéuticas invasivas, y (3) la falta de recursos económicos del paciente, ya que la institución no cuenta con el suficiente aporte para tratar a todos los pacientes en forma gratuita.

El presente estudio fue llevado a cabo por médicos independientes a los que realizaron los procedimientos invasivos en los pacientes con MAV. Los pacientes fueron incluidos en el presente estudio cuando cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

1. Fueron todos los pacientes con MAV cerebral demostrada por estudios de neuroimagen (TC, IRM, Angiografía Digital cerebral), atendidos en el INNN "MVS", con expediente clínico y radiológico completo para su evaluación.
2. Fueron pacientes mayores de 15 años de edad atendidos en el INNN a partir de Enero de 1988 hasta Julio del 2002.
3. Todos los pacientes contaron con seguimiento mayor a 3 meses después del último evento neurológico agudo (pues en los primeros 3 meses después de un evento cerebrovascular agudo las manifestaciones neurológicas suelen mejorar en ocasiones sustancialmente).

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con MAV cerebral que manifestaron otra patología sistémica asociada como colagenopatías, enfermedades inmunológicas, enfermedades metabólicas que podrían complicar cualquier decisión de tratar o no su MAV cerebral.
2. Pacientes con MVC que fueron diagnosticados en forma errónea como MAV cerebral.

3. Pacientes que demostraron patología agregada además de la MAV y que pudo haber sido ésta la causa de la manifestación neurológica (como masas tumorales, traumatismos craneo encefálicos previos, etc).
4. Pacientes con expediente clínico y radiológico, pero en los que no se pudo obtener la información considerada esencial para el estudio y que tampoco se les pudo localizar para obtener dicha información (sin poderse determinar su estado clínico o su escala de Rankin (ver más adelante).

7.3 Métodos:

1. Se realizó un registro de las MAVs atendidas en el periodo de estudio, para la cual se revisó la base de datos de la Clínica de EVC y las libretas que registran la realización de estudios neurodiagnósticos, básicamente IRM y angiografía cerebral.
2. Se revisaron los expedientes clínico y radiológico de cada paciente, y se seleccionaron los casos "elegibles" que reunieron los criterios de inclusión.
3. En los casos seleccionados que habían fallecido se determinaron las causas y el tiempo de defunción.
4. En los casos seleccionados de sobrevivientes, se determinó si el paciente estaba disponible para su seguimiento, ya fuera porque: (a) había acudido a sus citas regularmente o (b) había dejado de acudir, pero estaba localizable (vía telefónica) y aceptaba brindar información de su estado clínico actual.

En todos los casos seleccionados se determinaron:

- a) Datos demográficos (edad, género). Para la edad se consideró el momento del diagnóstico de la MAV. En este sentido varios pacientes podían haber sido diagnosticados antes de los 15 años, y haber sido referidos al Instituto a mayor edad (el Instituto sólo admite pacientes mayores de 15 años de edad).
- b) Forma de presentación clínica de cada paciente fue:
Hemorragia, Epilepsia, Cefalea, Focalización neurológica transitoria o progresiva (por fenómeno de robo); pacientes sin evidencia de hemorragia y Asintomáticos (por hallazgo incidental).
- c) Las características de la MAV por estudios de neuroimagen fueron su:
*Localización (supratentorial lobar, ganglios basales y línea media profunda, e infratentorial en fosa posterior).
*Tamaño de la MAV (menor de 3 cm, de 3 a 6 cm, y mayor de 6 cm).

*Drenaje venoso de la MAV (superficial, profundo, mixto).

*Localización de acuerdo a la "elocuencia" del área neurológica. Se considera área elocuente cuando es una región esencial funcional neurológica como el área del lenguaje, motora, visión, etc.

Grado de MAV de acuerdo a la clasificación de Spetzler y Martin (ver antecedentes).

- d) Tiempo de evolución de cada paciente, para lo cual se consideraron dos métodos para establecer el tiempo de seguimiento: (1) Desde el diagnóstico de la MAV hasta el momento de su última evaluación o su defunción y (2) Desde el momento de aparición del primer sintoma neurológico hasta el momento de su última evaluación o su defunción.
- e) Último estado funcional recabado (en los sobrevivientes) de cada paciente mediante la Escala de Rankin modificada. Cuando no se podía obtener lo de los datos del expediente clínico, se procedió a localizar al paciente telefónicamente para obtener la información. La escala de Rankin es actualmente la más sencilla y ampliamente utilizada para evaluar el estado clínico de los pacientes sobrevivientes de EVC. Consta de 5 categorías (ver cuadro) y se le llama modificada cuando se incluye como una sexta categoría a la defunción.
- f) Eventos clínicos ocurridos desde detección de la MAV hasta el momento actual (hemorragia espontánea, epilepsia difícil control, déficit neurológico focal).
- g) Determinar las complicaciones relacionadas con los procedimientos invasivos en los pacientes sometidos a tratamiento (terapia endovascular, cirugía, ambos). Las complicaciones se clasificaron de la siguiente manera: transitorias, permanentes y defunción.
- Transitorio, cuando los síntomas se resuelven en menos de una semana
 - Permanentes, cuando los síntomas son persistentes con secuelas neurológicas.
 - A su vez las complicaciones permanentes se catalogaron como déficit neurológico mayor cuando la discapacidad fue moderada a severa (Rankin 3 - 5) y déficit neurológico menor cuando la recuperación fue adecuada (Rankin 1 - 2) a pesar de molestias o secuelas leves.

ESCALA DE RANKIN MODIFICADA:

Sin síntomas _____	0
Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas Capacidad de realizar las actividades y obligaciones habituales _____	1
Discapacidad leve: Incapacidad para realizar todas las actividades anteriores, pero capacidad para realizar acciones y actitudes personales sin asistencia _____	2
Discapacidad moderada: Requieren de alguna ayuda, pero con capacidad para caminar sin asistencia _____	3
Discapacidad moderadamente severa: Incapaz de caminar sin ayuda, es incapaz de atenderse corporalmente, lo hace con asistencia _____	4
Discapacidad severa: Postración en cama, incontinencia y requieren constante asistencia y atención de enfermería _____	5
Defunción: _____	6

7.4 Cálculo del Tamaño de Muestra:

Se trabajó con toda la población recibida en el Instituto a partir Junio de 1988 hasta Marzo del 2001, con diagnóstico de Malformación Arteriovenosa Cerebral. El cálculo de la "n" se puede determinar comparando las proporciones de individuos en cada uno de los dos grupos que tienen la variable de desenlace (buena y mala evolución) dicotómica con el estadígrafo Z, el cual se asemeja a la Prueba de X^2 a dos colas, con la fórmula:

$$n = \frac{k(p_1q_1 + p_2q_2)}{\Delta^2} \quad k = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 7.8 \text{ (tablas)}$$

$$\alpha = 0.05 \quad \beta = 80\% \text{ para 2 colas}$$

$$k = 7.8$$

p_1 = proporción de controles con buena evolución (R, 0-2) en estudios previos = 82-85%

p_2 = proporción de casos esperados con mala evolución (R, 3-6) = 18%

$q_1 = 1 - p_1 \quad 1 - 0.82 = 0.18$

$q_2 = 1 - p_2 \quad 1 - 0.18 = 0.82$

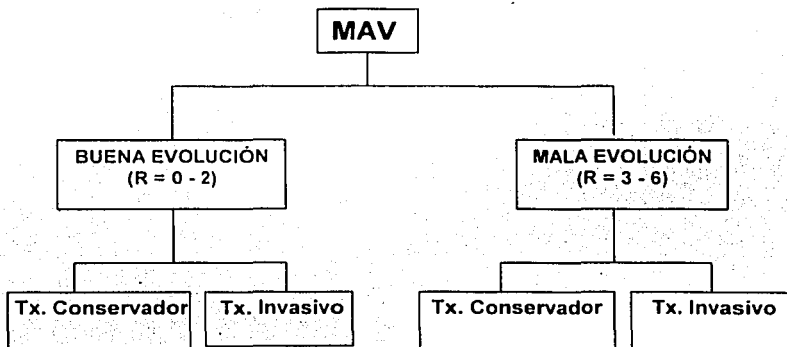
Δ^2 = Diferencia entre la buena evolución esperada por nosotros y la reportada, postratamiento invasivo = $>0.72 - 0.82 = 0.1$

$$\text{Substituyendo } n = \frac{7.8 (0.82 \times 0.18) + (0.18 \times 0.82)}{(0.1)^2} = \frac{2.30256}{0.01} = 230 \text{ pacientes}$$

Nosotros obtuvimos 265 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión por lo que los incluimos a todos.

7.5 Análisis

Una vez recabada la información anterior, los casos incluidos se clasificaron en los siguientes grupos, de acuerdo a la evolución clínica final y el tratamiento recibido (ver esquema): Se consideró evolución favorable (**Rankin Bueno**) cuando la calificación de la escala de Rankin tuvo puntaje de 0 a 2, el paciente puede llevar su vida en forma normal o de manera independiente a pesar de secuelas menores; y evolución desfavorable (**Rankin Malo**) cuando el puntaje fue de 3 a 6, ya que el paciente deja de ser independiente o ha fallecido, **Flujograma 1.**



1. Se realizó análisis descriptivo de la población estudiada, obteniendo las frecuencias de las diversas variables para a continuación comparar los grupos (análisis univariado).

2. Se evaluaron los principales datos clínicos y características de las MAVs entre los pacientes que recibieron tratamiento invasivo y los que recibieron sólo tratamiento conservador, para determinar la comparabilidad de los grupos en estudio.
3. Se realizó análisis bivariado con tablas cruzadas de las diferentes variables clínicas y características de las MAVs para estimar el riesgo mediante las razones de momios (y sus intervalos de confianza al 95%) de evolución favorable y desfavorable entre los pacientes con y sin tratamiento, poder determinar las variables que se asocian de manera independiente con la evolución favorable o desfavorable en los pacientes con MAV, y la probabilidad de buena o mala evolución en presencia de haber sido tratada o no la MAV (exposición).
4. Además mediante Regresión Logística sometimos al análisis multivariado todas las variables estadísticamente significativas, para obtener la probabilidad de buena o mala evolución en presencia de las variables clínicas y radiológicas de las MAVs ajustadas por el tratamiento recibido (conservador o invasivo) y así poder obtener posibles mayores significancias y tendencias.

Los resultados fueron analizados por el asesor, cotutores y la alumna: clínicamente fueron valorados por los neurólogos: Dr. Carlos Cantú Brito (tutor), y Dr. Roberto A. Suástegui Roman (cotutor) con Dr. Antonio R. Villa Romero (cotutor) y la alumna, mientras que las imágenes fueron evaluadas por los Neurorradiólogos: Drs. Marco A. Zenteno C. (cotutor), la Dra. Julita Orozco V. (cotutora), Dr. Hermenegildo Ramírez J. (cotutor) y la alumna.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Variable Dependiente (de desenlace): Último valor del estado clínico neurológico calificado en la Escala de Rankin, con punto de corte de 0 a 2 = buena evolución; y de 3 a 6 = mala evolución. Variable categórica (dicotómica).

Variables Independientes (predictoras): MAV cerebral tratada en forma conservadora (manejo clínico, observación, medicamentos, control), y MAV cerebral tratada en forma invasiva en cualquier modalidad (neurocirugía, terapia endovascular o radiocirugía). Variable categórica (dicotómica).

Covariables: Variables predictorias categóricas (independientes): Factores demográficos: Género y Edad (dicotómicas); Factores clínicos: Manifestación clínica (hemorragia, epilepsia, cefalea, déficit neurológico) de la MAV (dicotómicas). Factores de Neuroimagen: tamaño, drenaje venoso, situación en zona funcional elocuente, topografía (nominas y ordinales).

Cohorte: toda la población entre los 15 y 73 años de edad, con diagnóstico de MAV cerebral del INNyN seguidos en el tiempo, a partir de Junio de 1988 hasta Marzo del 2002, cuya información esté en los expedientes del archivo clínico del INNN.

Caso: Individuos de la cohorte que presentan la enfermedad MAV (exposición), pero su evolución neurológica final es mala, a estos pacientes se les califica en Escala de Rankin de 3-6, sea o no tratado invasivamente; Variable categórica (ordinal).

Control: Individuos de la cohorte que presentan la enfermedad MAV (exposición), pero su evolución neurológica final es buena, a estos pacientes se les califica en Escala de Rankin 0-2, sea o no tratado invasivamente; Variable categórica (ordinal).

Riesgo: la probabilidad de padecer un mal estado neurológico permanente o progresivo, calificado en Escala de Rankin de 3-6 (malo) ya sea por MAV cerebral tratada invasivamente o tratada en forma conservadora; Variable categórica (nominal).

Beneficio: la probabilidad de no padecer déficit neurológico permanente o progresivo calificado con Escala de Rankin de 0-2 (bueno) ya sea por MAV cerebral tratada invasivamente o tratada en forma conservadora; Variable categórica (nominal).

MAV Cerebral Tratada en forma Invasiva: es aquella que será manejada en una sala de neurocirugía, o en una sala de radiología para terapia endovascular, ambas y/o radiocirugía, son los procedimientos que implican abrir el cerebro, o bien introducir catéteres a partir de la arteria femoral hasta las arterias cerebrales y uso de materiales embolizantes, con equipo médico especializado (anestesiólogos, terapeutas endovasculares neurorradiólogos, enfermeras y técnicos radiólogos); Variable categórica (nominal).

MAV Cerebral No Tratada o Tratada en forma Conservadora: es aquella que será manejada con control clínico, observación, manejo anticonvulsivante, analgésicos, medidas

antiedema y de control del vasoespasma en caso de hemorragia, etc; Variable categórica (nominal).

Evolución Natural de la MAV Cerebral: es el curso o evolución natural de la MAV desde el momento (mes, año) de su diagnóstico hasta la última cita de control del paciente o hasta su muerte; Variable numérica.

7.6 Consideraciones Generales:

Planeación financiera

Para los pacientes del INNN existe un cobro mínimo en base a un estudio socioeconómico realizado por personal de Medicina Social del mismo hospital, así, el material utilizado es pagado tanto por el Instituto como por el paciente. Todos los procedimientos son los habituales realizados en la institución para el manejo de los pacientes con MAV cerebral. En el presente trabajo no se requirieron recursos monetarios adicionales ya que fue observacional con los expedientes existentes de cada paciente.

Actividades de la Alumna:

1. Captación de los números de los expedientes de los pacientes.
2. Selección de pacientes.
3. Revisión de expedientes clínicos individuales.
4. Realización de la base de datos en SPSS 10.
5. Búsqueda de pacientes de los grupos y subgrupos.
6. Análisis de resultados con el asesor y cotutores de la investigación.
7. Realización de conclusiones con asesores y cotutores.
8. Asistir a las clases.
9. Publicación y presentación de resultados.

8.0 RESULTADOS

8.1 Análisis Descriptivo de la Cohorte de Pacientes con MAV

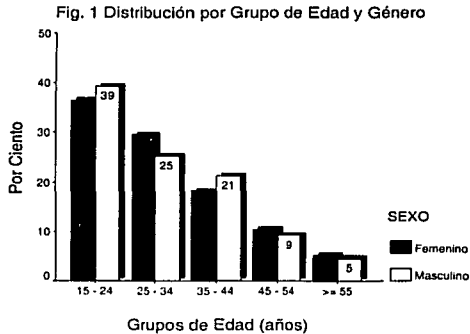
Se estudiaron 265 pacientes con diagnóstico de MAV cerebral que cumplieron los criterios de inclusión del protocolo. Se excluyeron otros 23 casos por los siguientes motivos:

10 por expediente incompleto, 9 por ser menores de edad y 4 por diagnóstico final no concluyente para MAV.

Al 81.5% de los 265 pacientes se les realizaron todos los estudios de gabinete y al 19.5% restante se les realizó un estudio de neuroimagen (TC o IRM) con angiografía.

8.1.1 Datos Demográficos

La edad promedio \pm DE de los 265 pacientes fue de 31.6 ± 12.4 años de edad, con mediana de 29 años y amplitud de 15 a 73 años. De los 265 pacientes, 150 (56.6%) fueron del género masculino con edad promedio de 31.6 ± 12.1 años, con una mediana de 29 años (rango 15 a 70 años), y 115 (43.4%) fueron del género femenino con edad promedio de 31.8 ± 12.8 años y mediana de 30 (rango 15 a 73 años). En la **Figura 1**, se observa la distribución por género y grupo de edad, en el momento de su diagnóstico, de donde se desprende que el mayor porcentaje fue menor de 35 años sin predominio de género y sin apreciarse diferencia significativa entre los grupos de edad ($p = 0.72$).



8.1.2 Presentación Clínica

En la **Tabla 1**, se muestra la forma de presentación clínica de los 265 pacientes y la proporción de casos que presentaron una segunda manifestación en su evolución. La manifestación clínica más frecuente fue la hemorragia intracraneal (41.9%), seguida por las crisis epilépticas (38.1%). Otras manifestaciones se presentaron en el 20%. En 41 pacientes (15.5%) se documentó una segunda manifestación, siendo la más frecuente la hemorragia

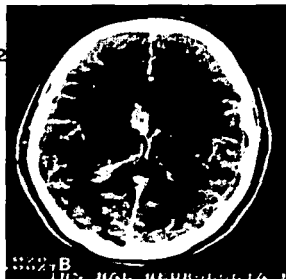
cerebral, documentándose en total 135 hemorragias en la presente serie. La hemorragia ocurrió en 16 de los 101 casos que habfan debutado con epilepsia y en 8 casos con otra primera manifestación (cefalea 4, déficit neurológico 4) Ver **Imágenes 1 y 2**.

Imag. 1



TC Cráneo Simple: con Hemorragia extensa derecha intraventricular.

Imag. 2

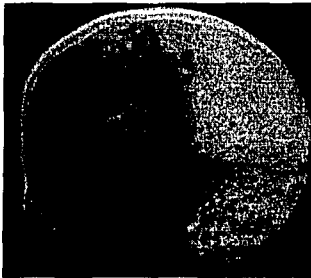


IRM Cerebral corte axial en T1 Simple: MAV Intraventricular derecha (Grado IV Spetzler-Martin), con pedículos nutricios arteriales y su ovllo vascular.

Tabla 1. Presentación clínica de los 265 pacientes con MAV

	Primera Manifestación n=265	Segunda Manifestación n=41
Hemorragia (%)	111 (41.9)	24 (10.6)
Parenquimatosa	63 (23.4)	11 (4.2)
Subaracnoidea	11 (4.2)	4 (1.5)
Intraventricular	5 (1.9)	1 (0.4)
Parenquimatosa con extensión ventricular	31 (11.7)	8 (3.0)
Epilepsia (%)	101 (38.1)	10 (3.8)
Crisis Generalizadas	64 (24.2)	9 (3.4)
Crisis Parciales	22 (8.3)	1 (0.4)
Parciales secundariamente Generalizadas	15 (5.7)	0 (0)
Cefalea (%)	31 (11.7)	2 (0.8)
Déficit Neurológico (%)	18 (6.8)	1 (0.4)
Hallazgo (%)	4 (1.5)	0 (0)

La hemorragia recurrente ocurrió en 20 de los 135 pacientes con un primer episodio hemorragia (14.8%). La mayoría de las hemorragias se presentaron antes de los 35 años de edad (93 casos, 68.9%). Ver Imagen 3 con una MAV supratentorial que ocasiona crisis convulsivas.



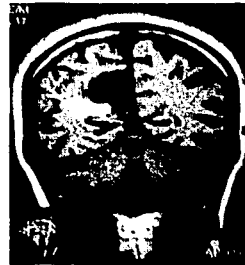
Imag. 3: Angiografía Digital con MAV Parietal derecha menor de 3 cm de diámetro nidal, dependiente de la arteria cerebral media (M3), Grado II S-M.

8.1.3 Características de las Malformaciones Arteriovenosas Cerebrales:

a) **Localización:** Hemisférica: izquierdas hubo 136, derechas 101. La mayoría fueron supratentoriales con una frecuencia de 237 casos (89.4%), e infratentoriales en 28 (10.6%), distribuidas de la siguiente manera, **Tabla 2**. Ver asociación **Imágenes 4 y 5**.

Localización de las MAVs Cerebrales

MAVs Supratentoriales		
	n	%
Hemisféricas:	237	89.4
Un Hemisferio*	3	1.1
Lóbulo Parietal	66	24.9
Lóbulo Frontal	65	24.5
Lóbulo Temporal	49	18.5
Lóbulo Occipital	31	11.7
Ganglios basales	22	8.3
Línea media (esplenio)	1	0.4



Imag. 4: IRM Cerebral T1 corte coronal, con MAV Supratentorial Occipital derecha.

MAVs: Infratentoriales		
Fosa Posterior:	28	10.6
Cerebelo	22	8.3
Tallo cerebral (todo)	3	1.1
Mesencéfalo	2	0.8
Puente	1	0.4

*Incluye los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital izq. o der.



Imag.5: IRM Cerebral T1 corte sagital, con MAV Infratentorial Cerebelosa Izquierda.

c) En relación al **Tamaño** la frecuencia: Ver **Imagen 6** con MAV de 3 cm:

	n	%
Menor de 3 cm	132	49.8
Entre 3 y 6 cm	97	36.6
Mayor 6 cm	36	13.6
Total	265	100.0



Imag. 6 Angiografía de MAV Parietal derecha, entre 3 y 6 cm (Grado III S-M).

d) En relación a su **Drenaje Venoso** la frecuencia fue:

	n	%
Superficial	116	43.8
Profunda	70	26.4
Mixta	79	29.8
Total	265	100.0

d) La frecuencia en relación a la Zona de Elocuencia fue: Ver Imagen 7 MAV asociada:

	n	%
Elocuente	194	73.2
No Elocuente	71	26.8
Total	265	100

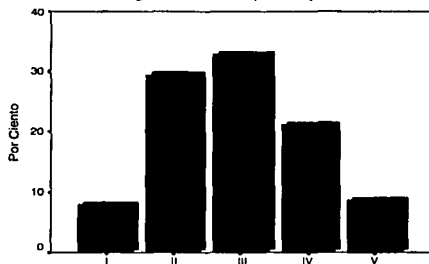


Imag.7 Angiografía de MAV, en zona elocuente cerebelosa izquierda.

e) En 32 casos el ovillo vascular malformado se asoció con la presencia de **aneurismas cerebrales** (12.1%).

f) En relación a la **Escala de Spetzler y Martin**, en la **Figura 2** se muestra la distribución de las 265 MAVs de acuerdo al grado:

Fig.2.Escala de Spetzler y Martin:



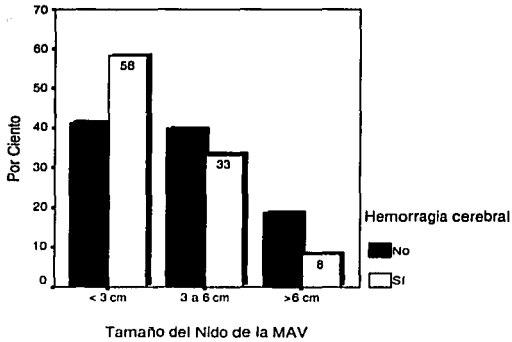
Grados de Spetzler-Martin (todos)

8.1.4 Relación de Manifestaciones Clínicas con las Características de las MAVs

Se encontró una relación estrecha entre el tamaño del nido malformativo y la frecuencia de hemorragia cerebral. Como se observa en la siguiente **Figura 3**, las MAV pequeñas

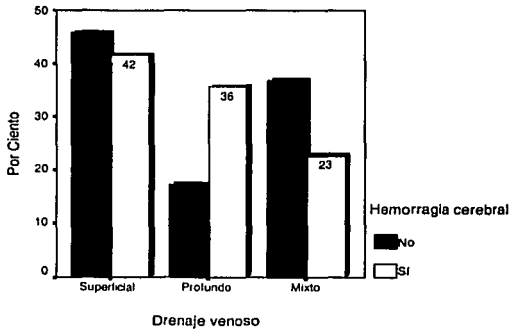
(menores de 3 cm) desarrollan hemorragia con más frecuencia que las malformaciones mayores de 3 cm ($p=0.004$).

Fig.3. Relación Tamaño Nido / Hemorragia Cerebral:

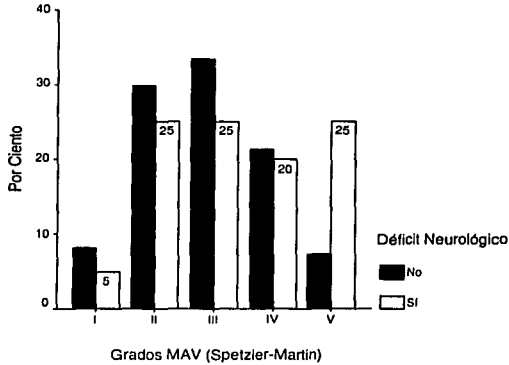


Así mismo, en la Fig.4 se muestra la presencia de drenaje venoso profundo de la MAV también se asoció con mayor frecuencia de hemorragia cerebral ($p<0.001$):

Fig.4. Relación Drenaje Venoso/ Hemorragia Cerebral:



Por otra parte, el desarrollo de déficit neurológico fue más predominante en pacientes con malformaciones grandes y localizadas en áreas elocuentes y por lo tanto Grado V de la Escala de Spetzler-Martin en comparación a los otros grados en la **Figura 5**:



8.1.5 Tratamiento Recibido:

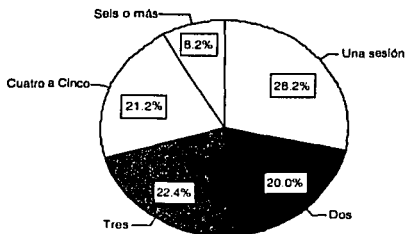
a) Tipo de Tratamiento:

El tratamiento fue Invasivo (neurocirugía y/o terapia endovascular y radiocirugía) en 133 pacientes (50.6%); y Conservador en 132 pacientes (49.4%). **Con Tratamiento invasivo se realizaron los siguientes procedimientos, Tabla 3.**

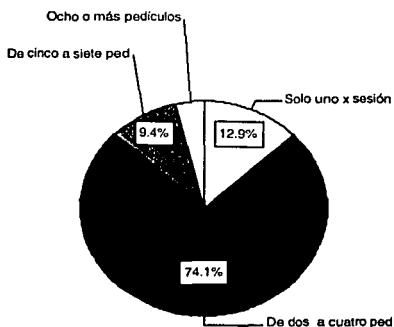
	n	%
Terapia Endovascular	53	39.9
Neurocirugía	48	36.1
T. Endovascular + Cirugía y/o Radiocirugía*	32	24
Total	133	100.0

* En sólo 8 pacientes se llevó a cabo Radiocirugía, y en 24 Terapia Endovascular seguido de Cirugía.

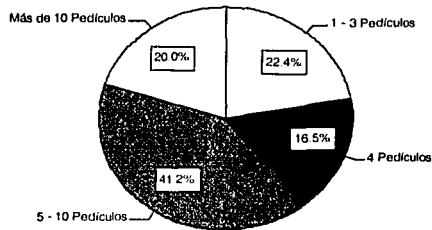
De los 85 pacientes sometidos a *Tratamiento Endovascular*, se realizaron desde una sesión hasta 17 por paciente (promedio= 0.97 ± 2 y rango 1-17), efectuando una sola sesión a 24 pacientes, dos sesiones a 17, tres sesiones a 19, cuatro sesiones a 11, cinco a 7 y más de 7 sesiones a los 7 pacientes restantes. En la siguiente **Figura 6**, se muestran estas distribuciones.



En relación al número de pedículos arteriales embolizados por sesión, la mayor frecuencia fue de dos a cuatro pedículos por sesión (63 casos, 74.1% con promedio 0.65 ± 1 y rango de 1 a 4), alcanzando un total de pedículos embolizados por paciente desde 1 en 7 pacientes, hasta más de 20 pedículos en dos pacientes en la **Figura 7**:



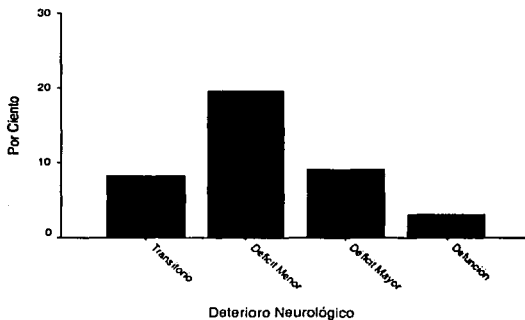
Finalmente al analizar el Total de pedículos arteriales embolizados por paciente, encontramos que la mayoría tuvo más de 5 pedículos embolizados (52 casos, 61.2% con promedio 2.27 ± 4.2 y rango 1 a 18) en la **Figura 8**:



Por último en relación al número de sesiones de embolización realizadas por mes a cada paciente, se encontró que de una a dos sesiones en un mes hubo 75 casos y más de 3 sesiones por mes hubo 10 casos (promedio = 0.36 y rango 1-2).

b) Complicaciones por el Tratamiento Invasivo:

De los 133 pacientes tratados en forma invasiva, en 53 casos (39.8%) se presentó algún tipo de complicación neurológica asociada al procedimiento invasivo, desde eventos transitorios que remiten por completo en menos de una semana, hasta eventos mayores y la defunción de cuatro pacientes, en la **Figura 9**:



En la mayoría de los casos el deterioro neurológico asociado a la complicación fue transitorio o con déficit neurológico menor (71.7%). Sin embargo, en 15 pacientes las secuelas fueron incapacitantes o llevó a la defunción del paciente, que representan el 11.3% de los 133 pacientes tratados en forma invasiva. Es importante señalar que se observa una mejoría notable en la frecuencia de complicaciones relacionadas con los procedimientos invasivos en el transcurso de los años, de tal forma que antes de 1996 la tasa de complicaciones fue del 48.9%, incluyendo 17.8% de complicaciones neurológicas graves; mientras que de 1996 al 2001 las complicaciones disminuyen a 35.2% de las cuales el 9.1% fueron eventos mayores. A continuación se describen las principales causas y mecanismos de las 53 complicaciones neurológicas asociadas a los procedimientos invasivos **Tabla 4.**

Tipos de Complicaciones Neurológicas en 53 Pacientes sometidos a Tratamiento Invasivo de la Malformación Arteriovenosa

Complicaciones	n (%)
Hemorragia Intracerebral	26 (49.1)
Ruptura MAV durante tratamiento	12
Ruptura postembolización	9
Dissección Arterial	1
Sin causa identificable *	4
Isquemia Cerebral	17 (32.1)
Vasoespasmo	6
Émbolos distales	7
Dissección arterial	2
Sin causa identificable *	2
Edema Cerebral	4 (7.5)
Trombosis Venosa Cerebral por Émbolos al Sistema Venoso	5 (9.4)
Fistula Dural	1 (1.9)
TOTAL	53 (100)

*No queda clara la causa de hemorragia o de la isquemia cerebral por las notas clínicas.

c) Resultado del Procedimiento Invasivo:

De los 133 casos tratados en forma invasiva (neurocirugía, terapia endovascular y/o radiocirugía), se obtuvo la resolución completa de la MAV en 79 (59.4%); una resolución parcial en 53 casos (39.8%) y sin cambio alguno en la malformación en 1 caso (0.8%) a pesar de la cirugía + terapia endovascular que recibió. Por otra parte, aunque lo esperado es que las MAVs no tratadas no sufran cambios con el tiempo, se logró identificar a 7 pacientes que tuvieron resolución espontánea de su malformación, siendo el mecanismo más posible la trombosis total del ovido vascular posthemorragia, provocando así la exclusión de la malformación al realizar la angiografía.

d) Complicaciones neurológicas a largo plazo

De los 265 pacientes, 43 requirieron acudir al servicio de Urgencias por alguna manifestación clínica persistente o agudizada. En la siguiente Tabla se describen los principales motivos por los cuales acudieron de acuerdo al tratamiento recibido **Tabla 5:**

Acuden a Urgencias por:	Tx. Invasivo (N = 133)		Tx. Conservador (N = 132)	
	N	%	n	%
Hemorragia cerebral	8	6.0	8	3.0
Crisis Epilépticas	12	9.0	3	0.4
Cefalea Intensa	3	2.3	3	0.8
Déficit Neurológico	2	1.5	1	0.4
Ansiedad	2	1.5	1	0.8
Totales	27	20.3	16	5.4

Aquí llama la atención que hubo 8 casos de hemorragia en pacientes que ya habían recibido tratamiento invasivo, lo cual se explicó porque no se había logrado la resolución total de la malformación con el tratamiento aplicado; es decir, la tasa de hemorragia en MAVs resueltas parcialmente fue de 15.1% (8/53 pacientes).

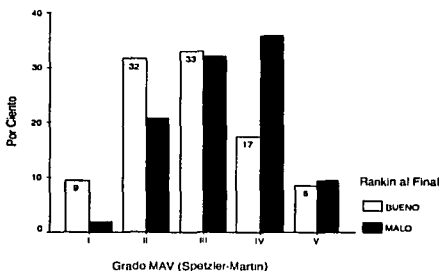
8.1.5 Evolución Clínica Final:

En la siguiente Tabla se muestra la distribución de la evolución clínica final de los 265 pacientes de acuerdo a la Escala de Rankin modificada en la última evaluación realizada a los pacientes **Tabla 6**.

Evolución Clínica Final por Rankin:

Escala de Rankin Modificada:	n	%
0. Sin síntomas	62	23.4
1. Síntomas leves, sin Discapacidad	106	40.0
2. Discapacidad Leve	44	16.6
3. Discapacidad Moderada	24	9.1
4. Discapacidad Moderadamente Severa	10	3.8
5. Discapacidad Severa	2	0.8
6. Defunciones	17	6.4
TOTAL	265	100

El pronóstico de los pacientes tuvo una relación muy estrecha con la complejidad de la MAV de acuerdo con los grados de Spetzler-Martin, de tal forma que la evolución desfavorable se observó en solo 12.1% en los Grado I-II y fue del 30.4% en los Grados IV-V, **Figura 10**:



Análisis de las Defunciones.- De los 265 pacientes, hubo 17 fallecimientos: 14 presentaron hemorragia cerebral de los cuales hubo 10 por la hemorragia misma y 4 postratamiento invasivo y durante el seguimiento hubo 3 (2 resangrados y 1 sangrado accidental al

introducir un catéter para derivación ventricular). En la **Tabla 7** siguiente se describen en detalle los datos de las 17 defunciones:

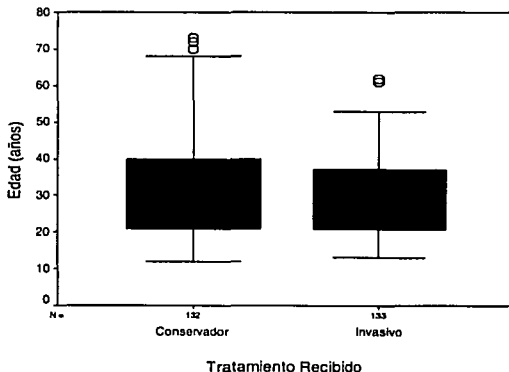
Caso	Género y Edad*	Debut Clínico	MAV Localización (Grado)	Tratamiento Recibido	Causa Defunción	Tiempo Evolución desde detección MAV
1	F / 23	Hemorragia	Frontal (II)	Conservador	Edema Cerebral	33 días
2	M / 66	Hemorragia	Parietal (II)	Conservador	Edema, Herniación	7 días
3	F / 28	Déficit Neurológico	Talámica (V)	Conservador	Desarrolla Hemorragia con edema Cerebral	178 meses
4	F / 52	Hemorragia	Cerebelo (III)	Invasivo cirugía	Exéresis MAV, Resangrado en lecho quirúrgico	15 días
5	F / 21	Déficit Neurológico	Parietal (V)	Conservador	Hemorragia posterior a colocación de catéter DVP por Hidrocefalia	2 días
6	F / 25	Hemorragia	Ganglionar (V)	Conservador	Edema Cerebral	6 días
7	M / 24	Crisis Epilépticas	Talámico (IV)	Invasivo Endovascular	Ruptura vaso Muerte cerebral	32 meses
8	F / 50	Hemorragia	Temporal (IV)	Invasivo Endovascular	Resangrado de MAV, sin relación con Tx. Invasivo	108 meses
9	F / 17	Hemorragia	Parietal (IV)	Conservador	SIRPA	16 días
10	M / 68	Déficit Neurológico	Cerebelo (III)	Conservador	Desarrolla Hemorragia con Edema Cerebral	11 meses
11	M / 49	Crisis Epilépticas	Frontal (III)	Invasivo Endovascular	Ruptura vaso Edema Cerebral	4 meses
12	F / 46	Hemorragia	Parietal (II)	Conservador	Complicaciones médicas en paciente con secuelas graves de hemorragia	8 meses
13	F / 18	Crisis Epilépticas	Tallo C. (IV)	Conservador	Desarrolla Hemorragia con edema cerebral	58 meses
14	M / 27	Hemorragia	Frontal (II)	Conservador	Resangrado, Edema Cerebral	4 meses
15	M / 24	Hemorragia	Occipital (IV)	Invasivo Endovascular	Embolismo pulmonar	5 meses
16	M / 55	Hemorragia	Temporal (IV)	Conservador	SIRPA	32 días
17	M / 27	Hemorragia	Frontal (I)	Conservador	Edema Cerebral, Sepsis	10 días

*La edad corresponde al momento de la defunción.

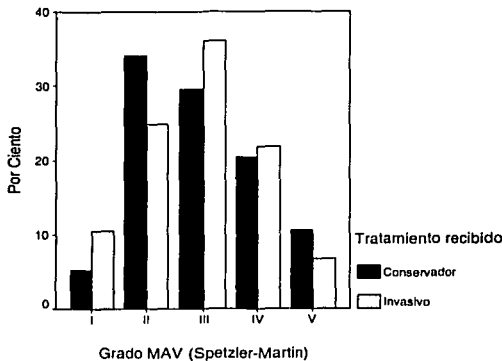
En 7 pacientes la muerte fue consecuencia directa de la hemorragia como debut clínico (2.6% de la población total de 265 pacientes), con 4 casos por hemorragia como segunda manifestación (uno de ellos secundario a descompensación de la MAV con hemorragia después de colocación de derivación ventriculoperitoneal por hidrocefalia) y 2 por resangrado en su curso natural [total de 13 (5% del total) muertes en tratamiento conservador]; y 4 (1.5% del total) fallecimientos por el tratamiento invasivo (3 de terapia endovascular y 1 por neurocirugía). De las 17 muertes, 13 (76.4%) fallecieron durante el curso de la historia natural de la MAV y las otras 4 (23.6%) por el tratamiento invasivo [OR= 0.31 IC(95%)=0.09-0.9, p=0.03], por otro lado nueve de las 17 MAVs eran complejas de grados IV y V (52.9%).

8.2 Comparación del Grupo Tratado en forma Invasiva con el Tratado de Manera Conservadora

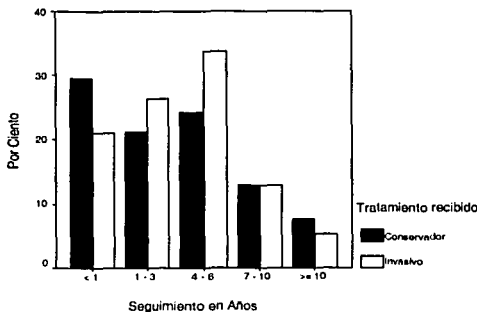
a) **Edad y Género:** La frecuencia de hombres en el grupo tratado conservadoramente fue mayor (46.2%) que en el manejado en forma invasiva (39.1%) sin alcanzar significancia estadística ($p=0.24$). Tampoco hubo diferencias en relación con la edad como se observa en la **Figura 11**; la mediana fue 30 (rango 12 -73) en el grupo conservador y de 29 (rango 13 – 62) en el invasivo ($p=0.23$).



b) Características de la Malformación Arteriovenosa: La distribución del tipo de malformación, de acuerdo a los grados de Speltzer-Martin, fue similar entre ambos grupos de tratamiento ($p=0.18$), **Figura 12:**



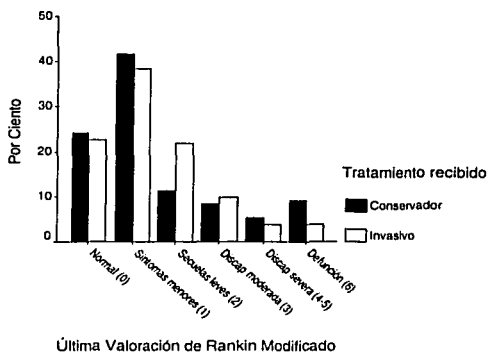
c) Seguimiento a Largo Plazo: En los 257 pacientes sobrevivientes se analizó el seguimiento desde el momento del diagnóstico de la MAV hasta la última evaluación clínica, con promedio de 46.5 meses. No se observaron diferencias significativas al comparar las medianas de los grupos ($p=0.21$) en el tiempo, **Figura 13:**



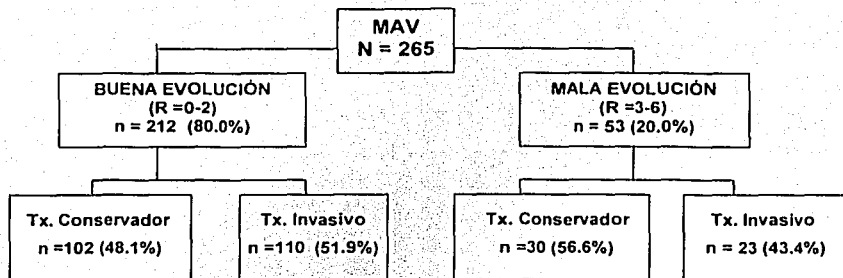
El rango del seguimiento fue de 3 meses a 29.2 años (351 meses).

8.3 Análisis de la Cohorte de 265 Pacientes de Acuerdo a la Evolución Clínica Final y el Tratamiento Recibido

En la **Figura 14**, se observa la distribución de ambos grupos en las diferentes categorías de la escala de Rankin; dado que sólo hubo dos casos con Rankin 5 (pacientes en estado vegetativo) se incluyen junto con el grupo de Rankin 4:



De acuerdo a las definiciones establecidas para buena y mala evolución clínica, de los 265 pacientes, 212 (80%) tuvieron una evolución favorable, ya que la calificación de Rankin Final fue de 0 a 2, mientras que 53 (20%) pacientes tuvieron una evolución desfavorable con una escala de Rankin de 3 a 6. En el siguiente **Flujograma 2**, se muestra la distribución de la cohorte de acuerdo a la evolución clínica final y el tratamiento recibido:



Al comparar la Evolución con el Tratamiento recibido (conservador Vs invasivo) no hubo diferencia significativa, con una Razón de Momios OR = 0.71 (IC 95% 0.39 -1.3; $p = 0.26$). No se encontró modificación substancial en las razones de momios al ajustar por la variable relacionada con el tiempo (antes o después de 1996) de acuerdo con el momento en que se realizaron los procedimientos invasivos o se diagnosticó la MAV (en el caso de las manejadas conservadoramente). Lo anterior considerando la mejoría en la disminución de las complicaciones neurológicas relacionadas con los procedimientos invasivos en el transcurso de los años, al igual que el avance en el tratamiento clínico (conservador).

En la **Tabla 8**, se muestra el análisis de las variables demográficas y clínicas para determinar los factores asociados a pronóstico, ajustando por el tratamiento recibido. Se encontró que la edad y el género no muestran diferencia significativa en relación a la evolución. Por otra parte, se observó una asociación entre la presencia de hemorragia cerebral y el desarrollo de evolución desfavorable, con OR de 3.3 (IC 95% 1.7 - 6.5; $p < 0.001$), mientras que en los pacientes que presentaron epilepsia el pronóstico fue favorable [OR 0.48 (IC95% 0.24 - 0.9; $p = 0.02$)]; Lo anterior independientemente del tratamiento recibido. También se observó una tendencia a evolución desfavorable en pacientes que desarrollan déficit neurológico ($p=0.09$).

Análisis de las Características Clínicas de acuerdo a la Evolución Neurológica Final y Ajustando por el Tratamiento Recibido

	Buena Evolución (n = 212)	Mala Evolución (n = 53)	OR	(IC 95%)	p
Edad:					
Promedio ± DE	31.0 ± 12	31.5 ± 14	1.10	(0.97 - 1.0)	0.99
Mediana (Rango)	29.5 (12 - 72)	27.0 (13-73)			
> 35 años	137 (79.7%)	35 (20.3%)			
≤ 35 años	75 (80.6%)	18 (19.4%)	0.89	(0.47 - 1.6)	0.73
Género:					
Masculino	122 (78.3%)	28 (21.7%)	0.72	(0.39 - 1.3)	0.29
Femenino	90 (81.3%)	25 (18.7%)			
Manifestación clínicas *					
Hemorragia	96 (45.3%)	39 (73.6%)	3.31	(1.70 - 6.5)	< 0.001
Epilepsia	96 (45.3%)	15 (28.3%)	0.48	(0.24 - 0.9)	0.02
Cefalea	32 (15.1%)	5 (9.4%)	0.61	(0.22 - 1.6)	0.32
Déficit Neurológico	13 (6.1%)	7 (13.2%)	2.29	(0.86 - 6.1)	0.09
Hallazgo incidental	3 (1.4%)	1 (1.9%)	1.60	(0.16- 16.3)	0.68

* Varios pacientes presentaron más de una manifestación clínica

Con relación a las características morfológicas de las malformaciones arteriovenosas y la evolución clínica final, se encontró que las MAVs mayores de 3 cm, con drenaje venoso profundo y situadas en áreas elocuentes y, por tanto, las más complejas (Grados IV y V) son las de peor evolución, mientras que las pequeñas y menos complejas son las que tienen pronóstico favorable, independientemente de haber recibido o no tratamiento invasivo. Por otra parte, dentro de las áreas elocuentes, las localizadas en ganglios basales se asocian con una evolución más grave [OR3.7 (IC95% 1.4 – 9.3; p = 0.005)]. **Tabla 9:**

Análisis de la Características Morfológicas de la MAV de acuerdo a su Evolución Clínica Final y Ajustando por el Tratamiento Recibido

Características MAV	Buena Evolución (n = 212)	Mala Evolución (n = 53)	OR	IC (95%)	p
Localización					
Área Elocuente	148 (69.8%)	46 (86.8%)	2.72	(1.15 - 6.41)	0.02
Área no Elocuente	64 (30.2%)	7 (13.2%)			
Tamaño					
< 3 cm	113 (53.3%)	19 (35.8%)	0.46	(0.25 - 0.87)	0.01
3 - 6 cm	70 (33.0%)	27 (50.9%)	2.32	(1.20 - 4.15)	0.01
> 6 cm	29 (13.7%)	7 (13.2%)	0.94	(0.39 - 2.31)	0.90
Drenaje					
Superficial	98 (46.2%)	18 (34.0%)	0.60	(0.31 - 1.12)	0.11
Profundo	50 (23.6%)	20 (37.7%)	1.91	(1.01 - 3.64)	0.04
Mixto	64 (30.2%)	15 (28.3%)	0.93	(0.48 - 1.83)	0.84
Grado de Spetzler-Martin					
Grado I - II	78 (36.8%)	6 (11.3%)	0.21	(0.08 - 0.52)	0.001
Grado III	69 (32.5%)	20 (37.7%)	1.35	(0.71 - 2.50)	0.34
Grado IV - V	65 (30.7%)	26 (49.1%)	2.11	(1.14 - 3.91)	0.030

En relación al seguimiento a **Largo Plazo** la probabilidad de presentar mala evolución en 3.9 años de seguimiento fue de (53/265 pacientes) esto es el 20% en ambos grupos, lo que corresponde a que uno de cada cinco pacientes puede tener mala evolución.

Al someter a **análisis multivariado** mediante regresión logística a las variables que se asociaron con evolución desfavorable, se observa que los factores que se mantienen independientemente asociados a peor evolución incluyen la presencia de hemorragia cerebral,

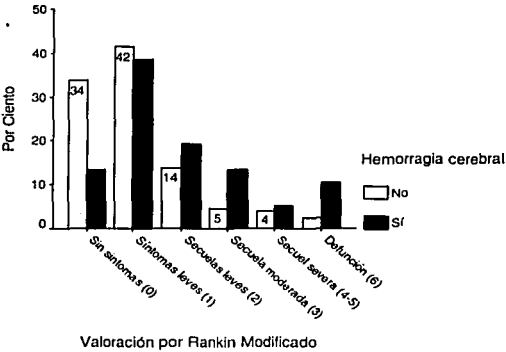
las malformaciones grandes, localizadas en área elocuente y con grado de complejidad mayor (Grado IV-V). El grado de MAV se analiza en modelo que no incluye las características de la MAV (tamaño, elocuencia, drenaje venoso).

La **hemorragia cerebral** es el factor **determinante** de la evolución de una MAV. La mortalidad asociada a la ruptura de la MAV fue del 10% y las secuelas incapacitantes del 18%, mientras que el 72% tuvieron una evolución favorable con una vida independiente, como se observa en la **Tabla 10**:

Análisis Multivariado de Variables Asociadas a Evolución Desfavorable, incluyendo en el Modelo el Tratamiento Recibido

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	(IC 95%)	p	OR	(IC 95%)	p
Hemorragia Cerebral	3.3	(1.6 - 6.8)	0.001	3.1	(1.5 - 6.1)	0.001
MAV en Ganglios Basales	2.1	(0.7 - 6.0)	0.14	2.4	(0.9 - 6.1)	0.06
Grado de MAV (IV - V)	---	-----	-----	2.0	(1.0 - 3.9)	0.02
MAV en Zona Elocuente	2.7	(1.1 - 6.7)	0.02	----	-----	-----
MAV \geq 3 cm	2.6	(1.4 - 5.2)	0.007	----	-----	-----
MAV con Drenaje Profundo	1.2	(0.5 - 2.5)	0.56	----	-----	-----
Tratamiento Recibido	0.8	(0.4 - 1.5)	0.55	0.6	(0.4 - 1.6)	0.61

Relación de la Evolución Clínica Final en Pacientes con Hemorragia Cerebral, Fig.15



Por otra parte, al incluir en el modelo de regresión logística las variables clínicas y morfológicas de la MAV asociadas a buena evolución, la presencia de epilepsia y de MAV pequeña o Grado I-II, las mismas se mantienen como factores de buena evolución en forma independiente, **Tabla 11:**

Análisis Multivariado de Variables Asociadas a Evolución Favorable, incluyendo en el Modelo el Tratamiento Recibido

	Modelo 1			Modelo 2		
	OR	(IC 95%)	p	OR	(IC 95%)	p
Epilepsia	0.4	(0.2 - 0.8)	0.009	0.4	(0.2 - 0.8)	0.01
MAV menor de 3 cm	0.3	(0.2 - 0.7)	0.006	---	---	---
Grado de MAV (I - II)	---	---	---	0.2	(0.08 - 0.5)	0.001
Tratamiento Recibido	0.6	(0.4 - 1.2)	0.16	0.6	(0.3 - 1.2)	0.21

9.0 DISCUSIÓN

El Estudio de las MAVs cerebrales representa un desafío constante y actual¹, a tal grado, que aún se desconoce la mejor opción terapéutica para la mayoría de los casos. En nuestros días sigue existiendo información insuficiente que permita estimar el curso natural de las MAVs, incluyendo el riesgo inherente a la hemorragia por la malformación y los riesgos relacionados con los procedimientos invasivos utilizados en el tratamiento de las MAVs. Por tales motivos, para la mayoría de los pacientes resulta incierto si el manejo conservador o la intervención invasiva es el mejor abordaje terapéutico. Aproximadamente la mitad de todos los pacientes con MAV cerebral debutan con hemorragia intracerebral^{18,53,60}, y es conocido que sin considerar el aspecto relacionado con el balance riesgo / beneficio del manejo invasivo de la MAV, el pronóstico aparentemente sombrío que implica una futura hemorragia ha sido razón suficiente para intentar resolver este riesgo mediante terapia invasiva.

En estos momentos se carece de estudios recientes observacionales o ensayos clínicos controlados que comparen los riesgos y beneficios en la evolución neurológica del paciente con MAV cerebral tratada en forma invasiva versus la evolución natural de la MAV^{13,17,18}. De hecho, es muy probable que en el futuro cercano sea difícil realizar un estudio comparativo ya que cada vez que se descubre una MAV, de manera uniforme se le propone alguna estrategia terapéutica invasiva. El propósito fundamental del presente estudio fue aportar evidencias en este aspecto esencial en el conocimiento de las MAVs, considerando la oportunidad que ofrece contar con un centro de referencia nacional de este tipo de malformación vascular cerebral. Por otra parte, hasta la fecha no se cuenta en Latinoamérica con estudios sobre MAVs cerebrales, por lo que se desconoce la prevalencia y las características del padecimiento en la población mexicana o latina. La información obtenida en nuestro estudio permitirá conocer en cierta forma las características clínicas y morfológicas de las MAVs en nuestro país en comparación otros estudios a nivel mundial.

En el presente estudio se analizaron 265 pacientes con MAV que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del protocolo, distribuidos en 132 casos (49.8%) para el grupo de la evolución natural de la MAV, mientras que a los restantes 133 pacientes (50.2%) se les realizó **tratamiento invasivo** en cualquiera de sus tres modalidades, habiéndose o no presentado hemorragia intracerebral previa. Del total de pacientes 150 (56.6%) fueron del género **masculino** y 115 (43.3%) del **femenino**, lo que coincide con las estadísticas internacionales y con predominio de debut clínico en individuos **jóvenes** (menores de 35 años), con edad promedio \pm DE de 31.7 \pm 12.4 años; ambos datos no son diferentes

significativamente ($p=0.72$)^{11,60,63}. En relación a la **manifestación clínica** por MAV cerebral se encontró a la hemorragia como la presentación más frecuente (41.9% de los casos) con predominio de la topografía intraparenquimatosa (23.4%), pero además encontramos 24 casos más de hemorragia como segunda manifestación clínica aumentando esta presentación clínica; en la **Tabla 12** se comparan las características demográficas, presentación clínica y morfología de las MAVs de nuestra investigación contra el más reciente metanálisis publicado en el 2000 donde se incluyen a 1289 casos de los cuales 999 cumplen con las características de comparación⁴⁶.

Características demográficas, presentación clínica y morfología de la MAV de nuestra serie con otras series a nivel mundial⁴⁶

	BERLIN N=116	PARIS N=393	ASIA* N=153	NEW YORK N=337	MEXICO N=265
Edad					
< 29 Años	37 %	60 %	49 %	32 %	51 %
30 - 49 años	37 %	29 %	40 %	43 %	42 %
> = 50 años	26 %	12 %	10 %	14 %	7 %
Género					
Masculino	63 %	57 %	56 %	49 %	57 %
Femenino	37 %	43 %	44 %	51 %	43 %
Presentación Clínica					
Hemorragia	42 %	54 %	57 %	49 %	42 %
Epilepsia	46 %	38 %	35 %	40 %	38 %
Focal	11 %	9 %	8 %	11 %	14 %
Generalizada	35 %	29 %	27 %	29 %	24 %
Déficit Neurológico	24 %	14 %	21 %	29 %	7 %
Cefalea Crónica	19 %	16 %	13 %	10 %	12 %
Morfología MAV					
Elocuencia	71 %	69 %	66 %	70 %	73 %
Drenaje Venoso					
Superficial	43 %	44 %	40 %	52 %	44 %
Profundo	57 %	56 %	60 %	27 %	46 %
Tamaño					
< 3 cm	23 %	31 %	32 %	27 %	50 %
3 - 6 cm	63 %	60 %	62 %	68 %	37 %
> 6 cm	14 %	9 %	7 %	6 %	14 %

*Países del Medio Oriente Bajo.

Aquí se aprecia que, en general, existe similitud entre las series, sin diferencias de cada característica entre ellos y los obtenidos en nuestra investigación: sólo llama la atención la frecuencia menor de déficit neurológico en nuestra investigación, probablemente porque a diferencia de las demás, la nuestra no incluye menores de 15 años, población en la que se presenta con más frecuencia la focalización neurológica (no asociada a hemorragia).

Por la localización de las MAVs encontramos un predominio de las situadas a nivel supratentorial (89.8%) en los lóbulos parietal (24.9%) y frontal (24.5%) y de lado izquierdo (51.3%), datos que también son similares a los reportados a nivel internacional^{1,21,66}, aunque algunos estudios refieren sutil predominio del hemisferio derecho^{3,60}.

En relación a las características morfológicas de **angioarquitectura**, tuvimos una frecuencia predominante de MAVs pequeñas (49.8%) sobre las medianas y grandes como en la serie de Spetzler de 1992¹²; aunque en la literatura internacional predominan las MAVs medianas ^{21,60} en algunas series y en otras las grandes (> 6cm diámetro nidal)^{1,21,54}, con predominio del drenaje profundo sobre el superficial^{1,64} o bien del mixto⁶⁰ y en zona funcional⁴⁶. Nosotros obtuvimos una mayor frecuencia de casos con Grado III de Spetzler y Martín (33%) lo que coincide con la serie de 124 pacientes de Hartmann et al⁶⁴.

Por el **tratamiento recibido**, las investigaciones publicadas hablan sobre los resultados al utilizar dos o los tres métodos de intervención, concluyendo que a mayor escala de Spetzler y Martín, mayor el riesgo de secuelas leves o permanentes^{34,52,54,64} en nuestro estudio de los 133 pacientes tratados invasivamente, 53 (40%) presentaron algún tipo de complicación neurológica, con un 71.7% de casos con déficit neurológico menor y 17.8% con déficit permanente grave, es de hacerse notar que este último disminuyó después del año 1996 a 9.1% muy probablemente por el avance en las técnicas neuroquirúrgicas y de terapia endovascular ya implementadas por el personal médico del INNN, así mismo hubo evidente mejoría de las secuelas graves en el tratamiento conservador después de 1996.

En relación a la **terapia endovascular** las últimas series reportan los resultados de la embolización según la obliteración total o parcial obtenida y enumeran sus complicaciones, así tenemos el trabajo de Schumacher, et al en el que se describen 338 casos tratados con 776 sesiones de embolización (promedio 2.3 ± 1.8 sesiones por paciente, rango 1-11), con un total de vasos embolizados por paciente de 4.3 ± 3.8 (rango 1-29) de los cuales 78 casos (23.1%) presentaron nuevos déficits neurológicos, con 49 (14.5%) de ellos con déficit

permanente (2.7% por resangrado y 11.8% por infarto cerebral)⁶⁵, nosotros tuvimos 85 pacientes tratados con embolización con un total de pediculos nutricios arteriales embolizados por sesión (desde 1 en 7 pacientes hasta más de 20 pediculos en dos) donde la mayoría tuvo más de 5 pediculos embolizados [52 casos (61.2% con promedio 2.27 ± 4.2 y rango 1 a 17)] lo que también coincide al reporte de Schumacher et al; de éstos tuvimos 15 (17.6%) casos con déficit permanente. Otra serie reportada por Hartmann A. et al un déficit permanente de 6.2% postradiocirugía⁶⁶.

En relación a las defunciones hubo 17 (6.4%) muertes: 14 presentaron hemorragia: de las cuales 7 (2.6% de los 265) fueron por la hemorragia misma como debut clínico, más 2 por resangrado y una por ruptura accidental de la MAV al realizar derivación ventrículo-peritoneal secundaria a hidrocefalia y las 4 restantes fueron por hemorragia postcomplicación del tratamiento invasivo (1 por cirugía y 3 de terapia endovascular). Además hubo 3 muertes más en el seguimiento a largo plazo, las cuales habían debutado con una manifestación clínica por primera ocasión diferente a la hemorragia (siendo el déficit neurológico en 2 y 1 la epilepsia), pero que padecieron la hemorragia como segunda manifestación clínica. Se pueden considerar 13 (4.9%) defunciones por tratamiento conservador y 4 (1.5%) por el tratamiento invasivo, y al comparar las 13 muertes/132 tratados conservadoramente y 4muertes/133 tratados invasivamente, el OR = 0.31 con IC95% 0.97-0.98 y p = 0.03.

El propósito de la presente investigación fue poder ver si influye el tratamiento (conservador o invasivo) en la evolución neurológica final del paciente que padece una MAV intracerebral, tomando en cuenta los riesgos y los beneficios que ésta pueda llevar por si misma. Y el principal hallazgo ha sido que no se encontraron diferencias significativas en la evolución clínica final entre los 133 pacientes sometidos a tratamiento invasivo y los 132 que siguieron el curso natural de la MAV al manejarse en forma conservadora [(OR = 0.71 (IC 95% 0.39 -1.4; p = 0.26)], lo que sugiere pensar que la presencia de una MAV intracerebral independientemente del tratamiento a decidir seguir, no desempeña papel evidente en el desarrollo de una buena o mala evolución neurológica final del paciente.

En la siguiente Tabla 13 se muestran los resultados de los estudios previos que han presentado resultados acerca de la evolución clínica, dependiendo del tratamiento recibido:

Resultados de los principales estudios previos en la literatura internacional:

Lugar o Autor	Año	Tipo Estudio	N	Tx Invasivo %	Evoluc. Buena %	Evoluc. Regular %	Evoluc. Mala %	Muerte %	Tiempo Observ (Años)	Incidencia Resangrado Anual %
Crawford	1986	Cohorte	217	Sí	62	16	4	18	20	2
Clinica Mayo	1988	Cohorte	188 (Ghosp)	No	83.7	4	7	5.3	8.2 ó muerte	2.2
Japón	1989	Cohorte	50	No	74	8	8	10	13.4	6.9
Bonn	1998	Longitud	150	Sí	78	13.3	7.3			
Presbyter	1998	Cohorte	119	No	84	13	3	0	16.2 meses	2.6
Hartmann	2000	Cohorte	124	Sí	62	32	6	0	1	
México	2002	Ca/Ct Cohorte	133 132	Sí No	61 66	22 11	14 20	3 9	46.5 meses	

Es difícil poder comparar esta tabla con nuestra investigación, pues nosotros estudiamos tanto a los tratados en forma invasiva como a los tratados en forma conservadora, la mitad de ellos lo hicieron con pacientes intervenidos quirúrgicamente y la otra mitad en pacientes con su curso natural, pero son valiosos sus datos porque podemos observar que las evoluciones neurológicas reportadas por ellos son muy similares a las que nosotros obtuvimos, sólo con diferencia evidente en los casos con mala evolución; pero nuestro estudio fue con mayor número de pacientes y con mayor peso metodológico al ser un estudio tipo casos y controles anidado en una cohorte.

En este punto de la evolución final (Escala neurológica de Rankin buena o mala) sólo coincidimos con los datos reportados de buena evolución de Crawford (1986), y de Hartmann (2000), parcialmente con lo reportado con evolución neurológica regular y en relación a la evolución mala nosotros obtuvimos el doble de los resultados publicados por ellos.

Por el **seguimiento a largo plazo** están reportadas series de la Clínica Mayo seguidas hasta el fallecimiento de los pacientes (20 años), nosotros tuvimos casos vistos por primera vez seguidos 3 meses como mínimo hasta 356 meses (29.6 años) como máximo.

10.0 CONCLUSIONES:

*Edad y Género no muestran diferencias estadísticamente significativas en relación a la Evolución de la MAV cerebral ($p=0.4$ y 0.5).

*La Hemorragia es la manifestación clínica más frecuente ($p < 0.001$) y el factor más determinante en la evolución de una MAV. Pero hay que recordar que la evolución (morbilidad y mortalidad) por hemorragia por ruptura de MAV es menos grave que lo considerado previamente⁵³ a diferencia de la hemorragia hipertensiva o subaracnoidea por ruptura de aneurismas.

*El Área Elocuente tiene importancia significativa ($p=0.02$) para la evolución clínica.

*Las MAVs pequeñas ($< 3\text{cm}$) sangran más que las mayores ($>3\text{ cm}$) $p=0.004$.

*MAVs con Grado Spetzler-Martin I-II pequeñas tienen buena evolución mientras que la grandes Grado IV-V tienen mala evolución.

*Al comparar la Evolución Final con el Tratamiento recibido (conservador o invasivo) no se encontraron diferencias significativas ($p=0.26$).

*El comportamiento de la Evolución de la MAV cerebral que observamos en la población mexicana no es diferente a la reportada por la literatura internacional.

Por último, nuestro propósito fue tratar de determinar y entender la importancia de tomar la mejor decisión para poder sugerir y realizar un tratamiento conservador o uno invasivo (en cualquiera de sus tres modalidades), para poder obtener el mejor pronóstico clínico para la vida o la función de cada paciente en particular, siendo calificado dentro con una buena Escala de Rankin; tomando en cuenta los riesgos y los beneficios que proporcionan los tratamientos y la MAV cerebral por sí misma, y lograr ver si existen o no diferencias entre los dos grupos el formado por los pacientes que tienen buena evolución clínica (Rankin 0-2 con buen pronóstico para la vida y la función) y el de los que tienen una mala evolución clínica (Rankin 3-6) en relación a que fueron tratados en forma conservadora o en forma invasiva.

Los resultados obtenidos nos hacen pensar que el principal hallazgo del presente estudio es que no se encontraron diferencias significativas entre estos grupos en relación a su evolución clínica final (entre 132 pacientes sometidos a tratamiento invasivo y 131 que siguieron el curso natural de la MAV con manejo conservador) con un $[(OR = 0.71 (IC\ 95\% 0.39 -1.4; P = 0.26)]$, lo que sugiere pensar que la presencia de una MAV intracerebral

independientemente del tratamiento a decidir tomar, no desempeña el papel tan evidente que tradicionalmente se tiene por intervenir quirúrgicamente o no al paciente (a pesar del hasta 50% de riesgo estadísticamente significativo $p < 0.001$ por una hemorragia intracerebral y la posibilidad de secuelas permanentes incluso la muerte) en el curso de la enfermedad y por lo tanto influir en el pronóstico bueno o malo para la vida y la función del paciente, lo que es y ha sido una interrogante continua entre los médicos expertos en el tratamiento de este padecimiento, pues los avances científico-médicos y neuroquirúrgicos han sido muy equiparables con resultados que no apoyan la diferencia esperada al menos en el momento histórico actual.

PROPUESTAS:

Así todo lo anterior nos invita a proponer que es necesario conocer más a fondo la historia natural (existen más investigaciones en torno al apoyo de la maniobra quirúrgica intervencionista) de la MAV intracerebral, pero que por el tiempo de seguimiento que se requiere, así como la cantidad de pacientes necesarios (cuando tiene una baja prevalencia menor del 1% en la población en general), no permiten una investigación "fácil" para su demostración, por lo que amerita de recursos médicos y económicos con esfuerzos importantes que sustenten científicamente la decisión a tomar, creemos que son necesarios por ejemplo ensayos clínicos multicéntricos para:

- a) Conocer mejor la historia natural de la MAV cerebral y
 - b) Que el éxito de los tratamientos invasivos sea mayor que lo reportado, con menos complicaciones, para que los beneficios sean mejores que el curso natural, con
 - c) Estudios que permitan al determinar los factores predictivos, clínicos y de gabinete,
- (1) Identificar a los pacientes de "alto riesgo" para historia natural que podrían beneficiarse del tratamiento invasivo de la MAV y (2) Identificar a pacientes con curso natural "benigno" y de "alto riesgo terapéutico que NO requieren tratamiento invasivo de la MAV.

11.0 AGRADECIMIENTOS:

Al todo el personal del archivo del INNN a cargo de la Lic. Marcela Arciniega y al Ing. En Sistemas Computacionales Francisco Daniel Otañez Valdez por sus valiosos apoyos para el logro del presente trabajo.

12.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1) Crawford PM, West CR, Chadwick D, Shaq M. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1986; 49:1-10.
- 2) McCormick WF: The pathology of vascular "arteriovenous" malformations. *J Neurosurg* 1996; 24: 807-816.
- 3) Barnett H., Stein B., Mohr J., Yatsu F. *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Vascular Malformations of Brain: -Clinical Considerations.* Mohr J., Nichols III F., Tatemichi T., Stein B. Churchill Livingstone. 1986 USA. Vol.2, Chapter 32. pp 679-703.
- 4) Lasjaunias P, Berenstein A.: *Surgical Neuroangiography. Vol.4 Endovascular Treatment of Cerebral Lesions.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1992. Chapter 1 y 2, pp 1-105.
- 5) P. Decq, Y. Kéavel, F. Velasco: *Neurocirugía. Cap.53: Aportaciones de la Terapia Endovascular Neurológica en la Patología Vascular.* A. Gaston. México, D.F. primera edición 1999 pp 547-560.
- 6) Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations In: Wilkin RH, Regachary SS (eds) *Neurosurgery.* MC Graw Hill, New York, 1985, pp 1448-1457.
- 7) Jellinger K. Vascular malformations of the ventral nervous system: a morphological overview. *Neurosurgery Rev.* 1986, 9:177-216.
- 8) Yasargil MG. Pathologic considerations, In: Yasargil MG (ed) *Microsurgery, AVM of the brain; history, embryology, pathologic considerations, hemodynamics, diagnostic studies, microsurgical anatomy, Vol. 3A,* 1987, Thieme, New York, pp 49-211.
- 9) Mc Cormick W.F., Hardamn JM, Boulter TR. Vascular malformations (angiomes) of the brain with special reference to those occurring in the posterior fossa. *J. Neurosurg.* 1968, 28:241-251.
- 10) Mc Cormick WF, Rosenfield DB. Massive brain hemorrhage. A review of 144 cases and on examination of their causes. *Stroke* 4, 1973: 946-954.
- 11) Mohr JP, Stroke Center. Arteriovenous Malformations of the Brain in Adults. *The New England Journal of Medicine* 1999, 340-23: 1812-1818.
- 12) Spetzler RF, Wilson CB. Enlargement of an arteriovenous malformation documented by angiography. *J. Neurosurg.* 1975, 43: 767-769.

- 13) Barnett H., Stein B., Mohr J., Yatsu F. Stroke. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Interventional Neuroradiology. Viñuela F., Fox A. Churchill Livingstone. 1986 USA. Vol.2, Chapter 57 pp 1173-1189.
- 14) Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic Follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with references to their enlargement and regression. Neurosurgery 1989; 24: 68-74.
- 15) M. Yasargil. Pathological Considerations In Yasargil MG. Microneurosurgery Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York. Thieme Medical Publishers Inc. 1998; Vol III 49-211.
- 16) Garcia JH, Anderson ML. Circulatory disorders and their effects on the brain. In: Davis RL, Richardson DM, eds. Text Book of Neuropathology, 2nd ed. Baltimore; Williams and Wilkins; 1991: 621-718.
- 17) Auger RG, Wiebers D. Mayo Clinic. Management of unruptured intracranial arteriovenous malformations: A Decision Analysis. Neurosurgery 1992; 30:No.4 pp 561-569.
- 18) Porter P, TerBrugge K, Montana W, Kerr R, Stefani M, Willinsky R, Wallace C. Outcome following hemorrhage from brain arteriovenous malformation at presentation and during follow up: Is it worse than we think? J Neurosurgery 1998; 88: 189-192.
- 19) Kader A, Young W, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca R, Mohr J, Bennett S. The Columbia University AVM Study Project. The Influence of Hemodynamic and Anatomic Factors on Hemorrhage from Cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 1994; 34:801-808.
- 20) Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, Kuratsu J, Nonaka N, Wada H, Sano Y, Fukumura A, Yoshida K, Yano T. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases of six hospitals. J Neurosurgery 1989; 71:805-809.
- 21) Brown R, Wiebers D, Forbes G, O'Fallon, Piepgras G, Marshi R, Maciunas R. Mayo Clinic. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations J Neurosurgery 1988; 68:352-357.
- 22) 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 Neurosurgery 1992; 76:918-23.
- 23) Doung DH, Young WL, Vang MC, et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. Stroke 1998; 29:1167-76.

- 24) Kilpatrick CJ, Davis SM, Tress BM, Rossiter SC, Hopper JL, Vandendriesen ML. Epileptic seizures in acute stroke. *Arch Neurol* 1990; 47:157-60.
- 25) Turjman F, Massoud T, Sayre J, Viñuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. Epilepsy Associated with cerebral arteriovenous malformations: A Multivariate Analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR Am S Neuroradiology* 1995; 16:345-350.
- 26) Amacher AL, Allcock JM, Drake CG. Cerebral angiomas: the sequelae of surgical treatment. *J Neurosurg.* 1972; 37: 571-575.
- 27) Aminoff MJ; Treatmente of unruptured cerebral arteriovenous malformations. *Neurology* 1987, 37: 815-819.
- 28) Luesenhop AJ, Rosa L. Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and result of surgery, and the role of intravascular techniques. *J. Neurosurg.* 1984, 60:14-22.
- 29) Edgar R, Baldwin M. Vascular malformation associated with temporal lobe epilepsy. *J. Neurosurgery* 1960; 17: 638-56.
- 30) Mast H, Mohr JP, Osipov A, et al. "Steal is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke* 1995; 26:1215-20.
- 31) Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, et al. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1991, 28: 370-9.
- 32) Morgan MK, Johnston I, Besser M, Baines D. Cerebral arteriovenous malformations, steal and the break through threshold. *J. Neurosurg.* 1987, 66: 563-567.
- 33) Lobato RD, Perez C, Rivas JJ, et al: Clinical radiological and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations: Analysis of 21 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1988: 518-531.
- 34) Joing Writing Group of the Terminology Assessment Committee, American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology; Joint Section on Cerebrovascular Neurosurgery et al. Reportin Terminolgy for Brain Arteriovenous Malformation Clinical and Radiographic Features for Use in Clinical Trials. *Stroke.* 2001;32:1430-1442.
- 35) Greenberg JO., A Companion to Adams and Vectors Principles of Neurology. Interventional Neuroimaging. Camilo R. Gómez, Marco A. Zenteno. Neuroimaging. Second Edition. McGraw-Hill 1999. Chapter 25. pp 775-789.
- 36) Latchaw Richard E. Diagnóstico por Imagen en Resonancia Magnética y Tomografía Computada de cabeza, cuello y columna. Hemorragia Intracraneal no traumática. 2da. Edición, Editorial Mosby Year Book, 1992, pp 276-286.

- 37) Viken L, Babikian, Wechsler L. Transcranial Doppler Ultrasonography. -Edit. Mosby, Chicago, Toronto, Sydney. Year book Inc.1993. Chapter 2. Basic Transcranial Doppler Examination: Technique and Anatomy. pp11-27 y 20-36.
- 38) Cockroft K, Marcellus M, Marks M, Huhn S, Steinberg G. Multimodality Management of high-flow arteriovenous malformations in pediatric patients. J Neurosurgery 1998; 88:184-188.
- 39) Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experiences with surgical treatment in 166 cases. 1979; 51: 757-764.
- 40) Forster DMC, Steiner L, Nakansas S. Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. J. Neurosurgery 37: 562-570.
- 41) Leussenhop AJ, Gennerali TA , Anatomical grading of supratentorial arteriovenous malformations for deforming operability/operability. Neurosurgery 53: 285-299.
- 42) Wilson CB, U HS, Dominique J. Microsurgical treatment of intracranial vascular malformations. J. Neurosurg. 51: 446-454.
- 43) Parkinson D, Bachers G. Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive supratentorial cases. J. Neurosurg. 1980, 53: 285-299.
- 44) Shi YQ, Chen XC. A proposed scheme for grading system for cerebral arteriovenous malformations. J. Neurosurger. 1986; 65: 484-489.
- 45) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J.Neurosurg. 1986; 65: 476-483.
- 46) Hofmeister CS, Stapf C, Hartmann A, Sciacca R, Mansmann U, Lasjaunias P, Mohr J, Mast H, Meisel J. Demographic, Morphological, and Clinical Characteristics of 1289 Patients With Brain Arteriovenous Malformation. Stroke, Vol 31 (6).June 2000:1307-1310.
- 47) Ogilvy Christopher S. MD, Cari; Steig Philip E. PhD, MD; Awad Issam,MD; Brown Robert D., MD; Kondziolka Douglas, MD; Rosenwasser Robert ,MD; Young William L. ,MD; Hademenos George, PhD . Recommendations for the Management of Intracranial Arteriovenous Malformations. Stroke. 2001: 32; 1458-1471.
- 48) Hook O, Johanson C: Intracranial arteriovenous aneurysms. A follow-up study with particular attention to their growth. Arch Neur Psychiatry 1958,80:39.
- 49) Pia H W. The indications and contraindications for treatment or assessment in cerebral angiomas. In: Pia HW, Glielue JRV, eds. Advances in Diagnosis and Therapy. Berlin 1975; Springer-Verlag: 1-7.
- 50) Dandy WE. Arteriovenous aneurysm of the brain. Arch Surg. 1928; 17: 190-243.

- 51) Viñuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurgery* 1991; 75:856-64.
- 52) Schaller C, Schramm J, Haun D. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:547-54.
- 53) Hartmann A, Mast H, Mohr JP, Koennecke H-C, Osipov A, Pile-Spellman J, Duong H, Young W. Morbidity of Intracranial Hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke*, 1998; 29:931-934.
- 54) Gobin Pierre MD, Laurente Alexander MD, Merienne Louis MD, Schlienger Maurice MD, Aymard Armand MD, Merland Jean J. MD, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *Jneurosurg*. July 1996.85:19-28.
- 55) Samson DS, Batjer HH. Preoperative evaluation of the risk/benefit ratio for arteriovenous malformations of the brain. In: Wilkins RH, Rengachary SS eds. *Neurosurgery update II: vascular, spinal, pediatric, and functional neurosurgery*. New York: Mc Graw-Hill, 1991:129-33.
- 56) Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. *Applications Radiosurg* 1999; 10:281-290.
- 57) Young WL, Kader A, Ornstein E, et al. Cerebral hyperemia after arteriovenous malformation resection is related to "breakthrough" complications but not to feeding artery pressure: the Columbia University Arteriovenous Malformation Study. *Projet. Neu.osurgery* 1996;38: 1085-93.
- 58) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford L, Pollock B, Yamamoto M, Gorman DA, et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformations radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 1999; 44:67-74.
- 59) Lax I, Karlsson B. Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformations. *Acta Oncol* 1996; 35:49-55.
- 60) Stapf C, Mohr J. New concepts in adult brain arteriovenous malformations. *Cerebrovascular disease. Current opinion in Neurology* 2000; 13:63-67.
- 61) Martin NA, Vinters HV. Arteriovenous malformations. In: Carter LP, Spetzler RF, Hamilton MG, eda. *Neurovascular Surgery*. New York: Mc Graw Hill; 1995: 875-903)

- 62) Macfarlane R, Moskowitz MA, Sakas DE, Tasdemiroglu E, Wei EP, Kontos HA. The role of neuroeffector mechanisms in cerebral hyperfusion syndromes. J Neurosurg 1991; 75:845-55.
- 63) Gobin YP, Laurent A, Merienne L, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. J Neurosurg 1996; 85: 19-28.
- 64) Hartmann A, Stapf C, Hofmeister C, Mohr JP, Sciacca RR, Stein BM, Eng Scd, Faulstich A. Determinants of Neurological Outcome After Surgery for Brain Arteriovenous Malformation. Stroke Oct 2000; 2361-2364.
- 65) Schumacher RM, Mast H, Mohr JP. Cerebrovascular Disease. 2002, Vol.13 (s3)pp53.
- 66) Hartmann A, Marx P, Shilling T, Mohr & Mast H. Cerebrovascular Disease. 2002, Vol.13 (S3) pp43.

ATTE: DRA. MARÍA DEL CARMEN LARIOS FORTE.
Radiología e Imagen
Subespecialista en IRM y US Doppler-Color.