

11232



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
UNIDAD DE NEUROCIRUGÍA

Malformaciones Arteriovenosas Intracraneales
Experiencia en el Hospital General de México
(1990-2003 estudio retrospectivo-descriptivo)

TESIS

Para obtener la especialidad de:

NEUROCIRUGÍA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PRESENTA:

Dr. Juan Manuel Salgado Camacho

Tutor de Tesis:

Dr. Francisco Ramos Sandoval

Septiembre 2004



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO,
UNIDAD DE NEUROCIRUGÍA

F. Velasco

Dr. Francisco Velasco Campos
Jefe de la Unidad de Neurología y Neurocirugía

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

(FRS)

Dr. Francisco Ramos Sandoval
Jefe de la Unidad de Neurocirugía Adultos
Tutor de Tesis

J. Gutiérrez

Dr. José De Jesús Gutiérrez Cabrera
Jefe de la Unidad de Neurocirugía Pediátrica
Profesor Titular del Curso Universitario de Neurocirugía

Pobre María

No ruegues al dios inclemente e indolente que negó
tus esperanzas toda la vida.

No pidas clemencia a la muerte;

Fuerte y digna,

Como fue tu conducta incólume en tu existencia.

Mirando de frente el ocaso de tu estancia terrena.

Tu vida fue curtida horriblemente por el hambre
y la miseria,

Y finaliza extenuada y curtida por el cáncer.

Pero quiero anunciarte,

En voz baja y viril de esperanzas,

Las más exacta dimensión de mis ideales.

Abatiré cientos de veces la muerte, antes de ser
exterminado por ella.

Ahí volveré a verte, pequeña y gigante cual eras.

Fue tal como lo dijiste, sabia y calladamente:

“Para ti no es nada, para mí es la vida misma”.

iDescansa en paz, con tu dios o sin él!

iDescansa en Paz, vieja luchadora!

iDescansa en paz, madre mía!.

Julio 2, 2002. Juan Manuel Salgado Camacho

Falta página

N° 4

En esta investigación existe el significado moral de la formación como neurocirujano. Es obvio que no condensa el intenso, arduo y fatigante trabajo que representó el adquirir las habilidades necesarias para convertirse en un cirujano del sistema nervioso central. Dichas habilidades se encuentran presentes en la capacidad de mejorar o sanar a un enfermo que padece alguna enfermedad del sistema nervioso central que es susceptible de tratamiento neuroquirúrgico.

El finalizar el entrenamiento como neurocirujano es un anhelo esperado durante muchos años, incluso desde mi adolescencia. Para que dicho deseo fuera factible fue necesaria una intensa actividad académica en la educación pública de nuestro país, esta educación gratuita que tantas ocasiones ha sido denostada y sujeta de vituperio, pero que a final de cuentas funciona, y es capaz de formar ciudadanos con un alto nivel de preparación que indirectamente coadyuvarán a constituir una sociedad más equitativa.

. . . " *la democracia y calidad, son responsabilidad del pueblo*", expresaba Polibio. En dicha frase se resume el conocimiento y anhelo de una sociedad equitativa y preparada, capaz de reflexionar el ascenso de su gobierno y la preparación de sus ciudadanos; en esencia condensa una forma de vida de occidente a partir de nuestra herencia grecolatina. Sin embargo la olvidamos y socavamos con relativa frecuencia.

Mantengo la convicción de que en nuestro país debe y es factible una educación pública gratuita y de calidad hasta la formación universitaria, es la única manera de permitir el desarrollo de ciudadanos libres, reflexivos, críticos y con una conciencia social y política. Sin olvidar la valiosa constitución de las artes y oficios de nuestra sociedad, que permiten un equilibrio fundamental de ésta. Dicha educación debe respetarse inalienablemente para los sujetos que carezcan de medios socioeconómicos para mantener una educación universitaria, pero que paralelamente mantengan un deseo irrefrenable e irrestricto de superarse y coadyuvar al desarrollo sustentable de nuestro país.

Mi agradecimiento eterno a las instituciones públicas que permitieron mi educación básica, un amor fraternal y sublime por la Universidad Nacional Autónoma de México que a través de su educación media superior en el Colegio de Ciencias y Humanidades me permitió desarrollarme en un sujeto libre y reflexivo, con una conciencia social y política, porque acaso *¿no en cada ciudadano hay un fragmento de nuestra política?*, lo reflexionaba Séneca siglos atrás. En dicha educación tuve contacto con las manifestaciones artísticas y humanitarias de la sociedad, de ahí mi inclinación por desarrollar en la Facultad de Medicina una carrera evidentemente humanitaria, tanto, que logro asomarme y avistar el órgano que nos permite la esencia humana, el que nos ofrece la interrelación con el mundo exterior y el que nos permite la conciencia de nuestra propia muerte, el cerebro. Órgano milenario y aún incomprendido. Pasarán siglos para que nos revele su esencia y tácito funcionamiento.

Asimismo, deseo agradecer a todos los grandes cirujanos que en el histórico Hospital General de México me formaron en una actividad milenaria, de ellos aprendí la valentía y la disciplina que requiere un cirujano, además de una habilidad artesanal para la disección y la identificación.

Y con un gran cariño para todos mis pacientes que permitieron y confiaron su vida y muerte. Muchos ya no se encuentran. Valga mi agradecimiento a ellos.

Juan Manuel

Índice

Introducción, 8

- A) Definición:, 8
- B) Epidemiología:, 8
- C) Patobiología de las malformaciones arteriovenosas:, 9
- D) Neuropatología de las malformaciones arteriovenosas:, 18
- E) Sistema de gradación de Spetzler/Martín., 22
- F) Diagnóstico y manifestaciones clínicas:, 26
- G) Tratamiento de las malformaciones arteriovenosas:, 31

Justificación, 36

Objetivos, 38

Diseño de Estudio, 39

Material y Métodos, 40

Resultados, 42

Conclusiones, 51

Discusión, 54

Bibliografía, 59

Introducción

A) Definición

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) son lesiones vasculares congénitas que se caracterizan por presentar vasos sanguíneos displásicos, los cuales directamente permiten la comunicación entre arteriolas y vénulas sin que exista una red capilar intermedia, existiendo ausencia de parénquima cerebral en el sitio de la malformación arteriovenosa. Clásicamente se encuentran constituidas por uno o varios pedículos arteriales, el nido y las venas de drenaje.^{1, 2}

La fístula arteriovenosa (FA) resulta cuando una arteria aferente drena directamente en un canal venoso sin intervenir una red vascular.^{1, 3}

B) Epidemiología

La incidencia y prevalencia de las malformaciones arteriovenosas se desconoce con certeza, sin embargo, existen datos en estudios de autopsia que nos permiten inferir su frecuencia en la población general, los estudios relacionados con poblaciones son limitados. Los datos de estudios de autopsia sugieren una frecuencia de 4.3%.⁴ En otra serie de autopsias, 46 malformaciones arteriovenosas se encontraron en 3200 casos de tumores cerebrales, para contabilizar una frecuencia de detección de 1.4%, 12% de los casos fueron sintomáticos.^{5,6} Los hallazgos en los estudios de autopsia pueden variar debido a la acuciosidad con la cual el patólogo realiza la búsqueda de la lesión, a la edad y causa de fallecimiento del paciente y la presencia de síntomas neurológicos.

Los estudios basados en poblaciones son limitados con respecto a las malformaciones arteriovenosas. En las Antillas Holandesas, entre 1980 y 1990, la incidencia anual de malformaciones arteriovenosas sintomáticas

fue de 1.1 por 100,000 habitantes.⁷ Otro estudio similar, realizado en Olmsted County, Minnesota; la detección fue de 1.1 por 100,000 habitantes cuando se excluyeron los casos de autopsia, y de 2.1 por 100,000 personas-año cuando se contabilizaron la totalidad de los casos.⁸

C) Patobiología de las malformaciones arteriovenosas

La comprensión de la etiopatogenia de las malformaciones arteriovenosas (MAVS) implica un conocimiento preciso y extenso del origen, desarrollo y homeostasis de los vasos sanguíneos en condiciones normales. Una alteración en la formación y mantenimiento del ambiente microvascular es una condición *sine qua non* para el desarrollo de un fenotipo vascular anormal.

Vasculogénesis y Angiogenesis

La vasculogénesis se refiere a la formación de vasos sanguíneos primitivos en el embrión y en las membranas que lo envuelven. Las células endoteliales y hematopoyéticas se forman a partir de células troncales derivadas del mesodermo en los vasos sanguíneos primitivos. Los primeros angioblastos intraembrionarios aparecen en el estadio del primer somita y se conectan con su contraparte extraembrionaria en el estadio de segundo somita. Después que se inicia la circulación, las células de músculo liso y los pericitos son integrados a los tubos endoteliales constituyendo posteriormente vasos sanguíneos maduros.

La angiogénesis es el proceso de remodelación y expansión de los vasos sanguíneos preexistentes (plexo capilar primario) formados durante la vasculogénesis. A diferencia de la vasculogénesis, la angiogénesis ocurre en el embrión y en el adulto. También ocurre durante el crecimiento de los tejidos, durante el desarrollo, en la reparación tisular y en múltiples enfermedades (fundamentalmente en las neoplasias).

La angiogénesis es un proceso que se inicia con la activación de células endoteliales y está mediado por proteínas promotoras de la angiogénesis, incluyendo enzimas proteolíticas extracelulares (metaloproteinasas de la matriz asociadas a la membrana celular) que degradan la membrana basal (colágena tipo IV y laminina). El crecimiento y remodelamiento vascular dependen de un proceso de ramificación el cual está relacionado con las condiciones de flujo. La ramificación ocurre por división de los vasos sanguíneos mediante un proceso de intususcepción del crecimiento microvascular y por crecimiento de capilares de novo a través de la migración de células endoteliales de vasos sanguíneos preexistentes.

Complejos ligando-receptor asociados a Vasculogénesis y Angiogénesis

La vasculogénesis y la angiogénesis son reguladas por un balance minucioso de señales paracrinas tanto inhibitorias como excitatorias, cuyo destino, son las células endoteliales y otros elementos de la pared vascular. Dichas señales se activan a través de ligandos (factores de crecimiento y moléculas de la matriz extracelular) y receptores (receptores para factores de crecimiento y receptores para moléculas de la matriz extracelular). La interacción de éstas moléculas determina infinidad de cascadas bioquímicas cuyo objetivo común es la angiogénesis y la vasculogénesis. La identificación de estas moléculas que regulan la angiogénesis han sido un elemento de investigación en las enfermedades neoplásicas, porque se encuentra perfectamente demostrado que la angiogénesis se requiere para el crecimiento del tumor y las metástasis. Se ha demostrado que los vasos sanguíneos en una neoplasia generalmente se encuentran localizados en el órgano afectado y que las células neoplásicas son capaces de sintetizar factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (FCVE). Muchos de éstos factores se han estudiado in vitro e in vivo, sus funciones principales se resumen en la tabla 1.

La función específica de muchos de estos factores de crecimiento en los vasos sanguíneos cerebrales en relación con las malformaciones arteriovenosas aún no está clara y es posible que exista heterogeneidad de los vasos sanguíneos para responder a diferentes factores angiogénicos.

Tabla 1 Factores de crecimiento relacionados con la vasculogénesis/angiogénesis

Ligando	Receptor/tipo celular	Función vascular
FCVE (VEGF)	FLT1,KDR. Neurofilina/hemangioblastos endotelio	Inicia la vasculogénesis, formación de tubos endoteliales
ANGPT1	TEK, receptor endotelial	Regula el reclutamiento de pericitos, angiogénesis
ANGPT2	TEK, receptor endotelial	Regula el reclutamiento de pericitos, angiogénesis
FCT β (TGF β)	Complejo TGFBR1/R2, ACVRL, endotelio.	Inhibe la proliferación, promueve la diferenciación de células endoteliales y hematopoyéticas
FCF2 (FGF2)	FGFR1/R2. Endotelio, músculo liso	Inicia la vasculogénesis y angiogénesis y mantiene la integridad de los vasos sinérgicamente con FCDP.
FCDP (PDGF)	PDGFRA y PDGFRB, endotelio.	Mantiene la angiogénesis
FCH (HGF)	c-met. Hepatocitos, endotelio.	Favorece la angiogénesis
IL-8	IL-8RA y B. Endotelio	Favorece la angiogénesis.

FCVE (VEGF) factor de crecimiento vascular derivado de endotelio; ANGPT1, ANGPT2 angiopoietina 1 y 2; FCT β (TGF β) Factor de crecimiento transformante β ; FCF2 (FGF2) factor de crecimiento fibroblástico; FCDP (PDGF) factor de crecimiento derivado de las plaquetas; FCH (HGF) factor de hepático de crecimiento; IL-8 interleucina 8. FLT1, sistema tirosina-cinasa; KDR, receptor de cinasa; TGFBR, Receptor de factor de crecimiento transformante; FGFR Receptor del factor de crecimiento fibroblástico; PDGFR receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas; IL-8r receptor para IL-8.

FCVE (VEGF) factor de crecimiento vascular derivado de endotelio y sus receptores

El FCVE es un regulador positivo temprano de la vasculogénesis, actuando como un mitógeno con especificidad para las células endoteliales. Dicho factor de crecimiento posee cinco isoformas, las cuales poseen diversas potencias para la migración, proliferación y diferenciación endotelial. Las cinco isoformas se fijan a receptores de tirosina-cinasa dependientes del endotelio vascular (FLT1-5). El receptor KDR se encuentra en hemangioblastos y células precursoras hematopoyéticas y endoteliales, y son esenciales para la vasculogénesis, ya que la pérdida del alelo Vegf es letal para embriones entre el 11^o y 12^o día de gestación porque interfiere con el proceso de vasculogénesis y angiogénesis.

Angiopoyetinas y sus receptores

Las angiopoyetinas regulan el reclutamiento de pericitos y de células precursoras de músculo liso conjuntamente con el factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (FCVE). Asimismo, se encuentran involucradas en el remodelamiento vascular. Se unen a receptores tirosina-cinasa dependientes del endotelio vascular. Se ha visto que en las malformaciones arteriovenosas (MAVs) existe un notable incremento en la fosforilación de dichos receptores. La deficiencia de angiopoyetina en el embrión condiciona su muerte aproximadamente en el día 10-11 debido a insuficiencias en la angiogénesis; lo que implica insuficiente maduración, remodelación y estabilización de la vasculatura primitiva, resultando de imposibilidad para la adhesión de pericitos y células de músculo liso al endotelio vascular.

Factor de crecimiento transformante β (FCT, TGF)

Pertenece a una gran familia de factores de crecimiento, y es una importante señal epitelio-mesenquimal que dirige el desarrollo del embrión, incluyendo la vasculogénesis y la angiogénesis. Mutaciones en el gen (ENG y ACVRL1), relacionados con el receptor membranal del FCT resultan en la presencia de telangiectasia hemorrágica tipo I y II, también

conocidas como síndrome de Osler-Weber-Rendu, en estos pacientes existe un notable incremento en el riesgo de padecer malformaciones arteriovenosas (MAVs).

Factor de crecimiento fibroblástico (FCF, FGF) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP, PDGF).

Actúan de manera conjunta, promueven la angiogénesis y regulan a las moléculas de la matriz celular (colagenasas, proteinasas, activador tisular del plasminógeno-urocinasa, integrinas) para la producción de nuevos capilares. El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) también estimula la angiogénesis tumoral, se localiza en la lámina basal de los capilares sanguíneos, y en los sitios de ramificación de dichos capilares neoplásicos y tiene un modelo de regulación paracrina y autocrina.

Factor hepático de crecimiento (FHC, HGF)

El factor hepático de crecimiento (FHC,HGF) es sintetizado y secretado por células de músculo liso vascular, hepatocitos, células endoteliales. Estimula la migración, producción de proteasas, proliferación y diferenciación celular en la angiogénesis. Los patrones de expresión del gene Hgf y su receptor Met, un protooncogen tirosina-cinasa sugieren que es un mediador de la angiogénesis entre el mesénquima y el endotelio.

Uniones intercelulares, citoesqueleto y señales de diferenciación celular

El proceso de vasculogénesis y angiogénesis no solo incluye la diferenciación celular, sino también, un extenso arreglo multicelular e infinidad de interacciones con moléculas relacionadas con la morfogénesis vascular. Integrinas, moléculas relacionadas con la familia de inmunoglobulinas, cadherinas, selectinas, moléculas de adhesión intercelular (ICAM) se encuentran en los vasos sanguíneos y se relacionan con el remodelamiento vascular. Estas moléculas, solas o en conjunto con

moléculas de la matriz extracelular orientan la diferenciación y el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos sobre una red de células de soporte. Las integrinas y el VEGF median la adhesión intercelular. El complejo endotelio vascular-cadherinas suprimen la apoptosis en células endoteliales y manifiesta una importancia trascendental en la permeabilidad, la vasculogénesis y el remodelamiento vascular. La e-Selectina favorece la proliferación endotelial y capilar. Las moléculas de adhesión intercelular (ICAM) se expresan en respuesta a estimulación paracrina (factores de crecimiento) durante la vasculogénesis y la angiogénesis.

Factores de crecimiento y expresión de receptores en malformaciones arteriovenosas (MAVs)

El factor de crecimiento vascular derivado de endotelio (FCVE, VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FCF, FGF) se expresan en niveles elevados durante el desarrollo embrionario, pero normalmente se encuentran ausentes en los vasos sanguíneos del adulto. La expresión de dichos factores (VEGF y FGF) en las malformaciones arteriovenosas, posiblemente sea inducida por proliferación vascular, stress hemodinámico, isquemia y hemorragia. El factor de crecimiento vascular derivado de endotelio se expresa en las MAVs en la capa subendotelial y media, y en las malformaciones cavernosas en la matriz intercavernosa y subendotelial.

Ultraestructura y expresión de proteínas en vasos sanguíneos cerebrales normales y en las malformaciones arteriovenosas cerebrales

La vascularidad cerebral es única por la existencia de la barrera hematoencefálica, la barrera sangre/líquido cerebroespinal y las válvulas del sistema venoso. Los vasos sanguíneos cerebrales están constituidos por células endoteliales, pericitos y los procesos astrogliales. Las células endoteliales son una parte muy importante de dicha barrera

hematoencefálica, y se encuentran comunicadas por uniones celulares complejas que resultan en sistemas específicos de transporte agua-componentes solubles a través de la barrera endotelial. Los pericitos proveen de componentes anabólicos y modulan las funciones de los pequeños capilares. Las células musculares realizan funciones de estructura y contracción, similares a las que suceden en los grandes vasos.

Los vasos sanguíneos cerebrales al igual que los periféricos se encuentran constituidos por una túnica íntima, una capa media y una adventicia., sin embargo, está ausente en los vasos sanguíneos cerebrales la lámina elástica externa. La lámina basal contiene proteínas de la matriz extracelular como fibronectina, laminina, y colágena tipo IV; moléculas que garantizan un adecuado soporte. La túnica media consiste en capas concéntricas de músculo liso, y cantidades variables de fibras reticulares y elásticas conjuntamente con proteoglicanos. La túnica media es rica en proteínas de la matriz extracelular como colágena tipo III; y varias proteínas de músculo liso, tales como α -actina, cadenas pesadas de miosina y esmotelina. La adventicia consiste principalmente en fibras elásticas y colágena tipo III orientadas longitudinalmente y vasa vassorum que irrigan al capilar.

Angioarquitectura anormal de las malformaciones cerebrovasculares

Las malformaciones cavernosas se caracterizan por cavernas que contienen sangre, trombos o ambos; la pared de éstas se encuentra constituida por una capa simple de endotelio, y separadas entre ellas por una matriz dismórfica de colágena. Las uniones intercelulares son estrechas y constituyen parte de la barrera hematoencefálica, y su disfunción se encuentra relacionada con anormalidades en el citoesqueleto de la célula. En el subendotelio de las malformaciones cavernosas se expresa una mayor cantidad de fibronectina al compararse los vasos de cerebros normales y los correspondientes a malformaciones arteriovenosas

típicas. Las malformaciones cavernosas tienen depósitos de hemosiderina adyacentes a la lámina basal y faltan los procesos astrocíticos.

Las malformaciones arteriovenosas preservan características de vasos maduros con un fenotipo alterado por el alto flujo y el estrés hemodinámico, así como por la presencia de aneurismas arteriales, venosos y en el nido de las MAVs. Las malformaciones arteriovenosas son intensamente positivas a laminina a nivel de la lámina elástica interna y falta la expresión de fibronectina. La colágena tipo IV es fuertemente positiva a nivel del subendotelio y al nivel de la lámina basal, la colágena tipo III se observa a nivel de la capa media y de manera perivascular. La actina y cadenas pesadas de miosina son intensamente positivas a nivel de la media. Estos hallazgos pueden reflejar la desaparición de las características contráctiles de las células musculares de las malformaciones arteriovenosas (MAVs) debido al estrés hemodinámico y la turbulencia del flujo a través de éstas lesiones. Consecuente con el remodelamiento vascular y la inestabilidad, los niveles de metaloproteinasa-9 y moléculas inhibitorias de metaloproteinasas (TIMP-1, TIMP-3, TIMP-4) se encuentran elevadas en la superficie endotelial y periendotelial de las malformaciones arteriovenosas (MAVs), con respecto a los vasos control. Se conoce que las metaloproteinasas y las moléculas inhibitorias de metaloproteinasas regulan muchos procesos biológicos, incluyendo la angiogénesis, por degradación de los sustratos pericelulares.

Comparados con las malformaciones cavernosas y malformaciones arteriovenosas, las malformaciones venosas y telangiectasias capilares tienen relativamente una historia natural indolente, ya que raramente ocasionan hemorragia.

Genética en las malformaciones arteriovenosas

Se han realizado progresos significativos en la comprensión de los mecanismos genéticos en las malformaciones arteriovenosas. Se han

identificado genes relacionados con presentaciones familiares de malformaciones arteriovenosas.

Muchos pacientes (50-80%) con malformaciones cavernosas son aparentemente casos esporádicos, sin una historia familiar conocida de malformaciones cavernosas. Malformaciones cavernosas únicas pueden localizarse en aproximadamente el 75% de los casos esporádicos y aproximadamente del 8-19% de los casos familiares. La presencia de malformaciones cavernosas múltiples es indicativa de una forma familiar. Las formas familiares de malformaciones cavernosas se encuentran relacionadas con tres genes CCM1 (7q11.2-21), CCM2 (7p13-15) y CCM3 (3q25.2-27) que contribuyen al 40%, 20% y 40% de los casos respectivamente.

Las malformaciones arteriovenosas (MAVs) típicamente se encuentran presentes como lesiones únicas, excepto en el caso raro de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, también conocida como síndrome de Rendu-Osler-Weber. La presentación clínica de los pacientes afectados del síndrome de Rendu-Osler-Weber es similar a la que se observa en los casos esporádicos de malformaciones arteriovenosas, en donde se observa hemorragia, crisis convulsivas y déficit neurológico progresivo. El riesgo de hemorragia en los casos esporádicos es de 2-4% por año, el riesgo en los pacientes afectados con el síndrome de Rendu-Osler-Weber no se conoce con certeza, pero se considera que es similar al de los casos esporádicos. El síndrome de Rendu-Osler-Weber se define como una displasia vascular multisistémica de transmisión autosómica dominante, con una prevalencia estimada de 1 por 10 000 a 1 por 40 000 h. Las malformaciones arteriovenosas se encuentran en 10-25% de los pacientes afectados con el síndrome de Rendu-Osler-Weber.

La mutación en el gene ENG localizado en el cromosoma 9q resulta en la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria tipo 1, la cual tiene una alta prevalencia de malformaciones vasculares cerebrales y pulmonares. La alteración en el gene ACVR1 localizado en el cromosoma 12q condiciona la

presencia de Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria tipo II, la cual tiende a ser moderada.

Malformaciones Venosas

La forma mas común de malformación cerebrovascular es la malformación venosa, también conocida como angioma venoso o anomalía venosa del desarrollo, es una lesión que rara vez condiciona alteraciones clínicas. En el síndrome de malformación cutánea venosa se ha observado la participación del gene TEK y los receptores de ANGPT1 y ANGPT2, involucrados en la morfogénesis venosa.

d) Neuropatología de las malformaciones arteriovenosas

La denominación de malformaciones vasculares abarca un conjunto de vasculopatías no neoplásicas del sistema nervioso central, que fueron clasificadas por McCormick en 1966,¹⁰ en los cuatro grupos clásicos y mas recientemente se ha comprobado que existen patrones mixtos,¹¹ lo que dificulta su caracterización histopatológica y ofrece un amplio espectro clínico. De acuerdo a McCormick se clasifican en:

Malformaciones Arteriovenosas

Están constituidas por un conjunto de vasos sanguíneos displásicos, en donde existe un flujo continuo y directo desde las arterias hasta las venas de drenaje sin la interposición de un lecho capilar , en el nido de la malformación arteriovenosa no existe parénquima cerebral, son lesiones congénitas, que al momento del nacimiento suelen ser de presión y flujo bajos; al transcurrir el tiempo desarrollan angiogénesis, incrementan su tamaño y se vuelven de flujo y presión altos. Clásicamente por estar constituidas por pedículos arteriales, nido y venas de drenaje.

Existe una diversidad microscópica en las malformaciones arteriovenosas, algunos vasos poseen una pared delgada, amuscular; otros poseen ambas pero displásicas; otros poseen características de ambas. Generalmente en el nido de la malformación existe insuficiente parénquima cerebral, a diferencia de la periferia de la misma.



Fig. 1
Se observa un corte macroscópico de lóbulo temporal derecho, en el que se aprecia el nido de una malformación arteriovenosa

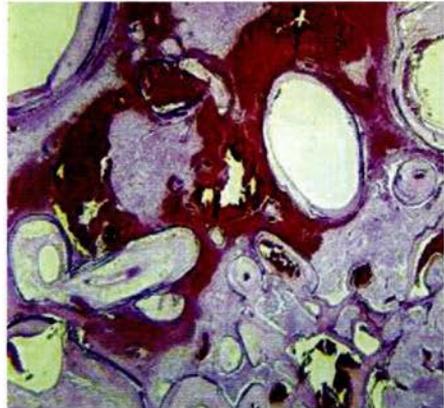


Fig 2
Se aprecia una fotomicrografía de una malformación arteriovenosa. Son características la irregularidad en el tamaño, forma y contenido de fibras musculares en las paredes de los vasos.

Angiomas cavernosos

También se les denomina "cavernomas", "hemangiomas cavernosos", "malformaciones cavernosas". Son hamartomas vasculares, bien definidos, constituidos por canales vasculares sinusoidales de paredes irregulares; finas y gruesas. Ubicados dentro del parénquima, con prácticamente ausencia de tejido neural interpuesto, ni grandes arterias aferentes ni venas de drenaje, son de bajo flujo. Pueden presentar hemorragia, calcificación o trombosis. En general no se evidencian en la angiografía, pero lo pueden hacer en la resonancia magnética (vacío de flujo y hemorragias previas), su tamaño oscila entre 1-5 cm, y en el 50% de los casos son múltiples. La mayoría es supratentorial, pero 10-23% de los casos son infratentoriales y tienen predilección por la protuberancia. Existen dos tipos, los esporádicos y los hereditarios, éste último se transmite por un patrón medeliano autosómico dominante^{12, 13}.



Figura 3

Corte macroscópico en el que se observa un típico angioma cavernoso. Se caracteriza por su superficie heterogénea, con hemorragias en diferentes estadios.

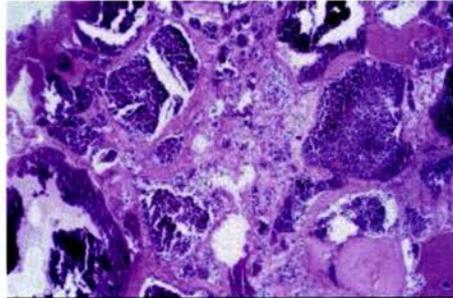


Figura 4

Fotomicrografía en la que se observan canales vasculares hialinizados, dispuestos en forma compacta ("en contacto uno con otro"), con escaso o nulo parénquima cerebral entre ellos.

Angiomas venosos

Consiste en un penacho de venas medulares que convergen en un tronco central de gran tamaño, el cual puede drenar hacia el sistema venoso profundo o superficial. Las venas tienen escaso componente de músculo liso y tejido elástico. No se observan anomalías arteriales y entre los vasos hay parénquima neural. Ocasionalmente puede no aparecer en la angiografía, aunque generalmente se muestra como una "cabeza de medusa". No es hereditario.

En la mayoría de los casos, los angiomas venosos que tienen bajo flujo y presión, no provocan síntomas.

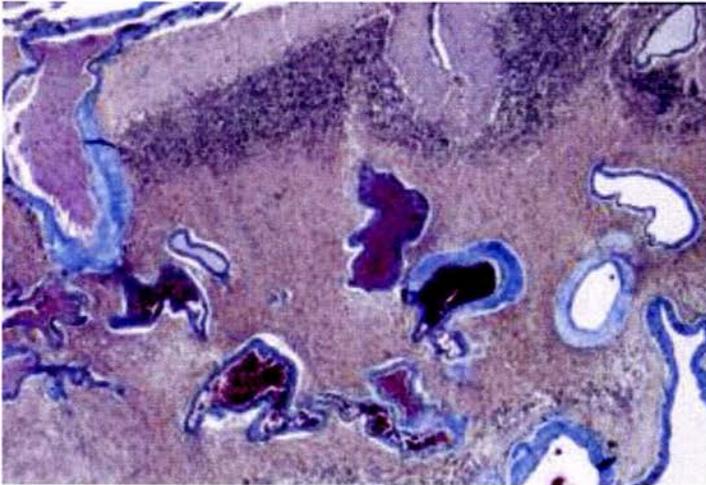


Figura 5

Localización cerebelosa de un angioma venoso descubierto en la autopsia. Numerosas venas grandes con paredes fibrosas, más o menos gruesas, ocupan la sustancia blanca y atraviesan la corteza hasta la leptomeninges

Telangiectasia Capilar

Es la lesión más benigna de las malformaciones cerebrovasculares, se caracterizan por poseer una pared delgada que semeja a capilares dilatados.

Generalmente son hallazgos angiográficos o de autopsia.



Figura 6

Corte macro de telangiectasia capilar temporal

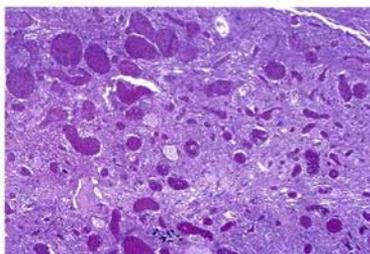


Figura 7

Fotomicrografía en la que se observan múltiples capilares dilatados

e) Sistema de gradación de Spetzler/Martín

Se han realizado múltiples intentos con la finalidad de obtener un sistema reproducible que permita clasificar a las malformaciones arteriovenosas, con la finalidad de emitir un pronóstico relacionado entre la gravedad de la malformación arteriovenosa y la morbimortalidad.

El método propuesto por Malik⁵ para obtener una gradación preoperatoria de las malformaciones arteriovenosas se enfoca en el aporte arterial y el número de pedículos arteriales. Considerando categorías especiales al aporte vascular de arterias lenticuloestriadas, arterias coroideas y región del cuerpo calloso. Estos autores utilizan dos factores adicionales, el estadio clínico y la localización anatómica. Debido a la

complejidad en su caracterización no se utiliza con frecuencia dicha clasificación.

Otra clasificación publicada en 1986, de manera simultánea con la de Spetzler-Martin, fue la de Shi-Chen (. Estos autores analizan de manera retrospectiva 100 casos de malformaciones arteriovenosas, aplicando las siguientes características:

- Tamaño de la malformación arteriovenosa
- Localización y profundidad
- Aporte arterial
- Drenaje venoso

De acuerdo a dichas características forman cuatro grupos de malformaciones arteriovenosas

Característica	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Tamaño	<2.5cm	2.5-5 cm	5-7.5cm	>7.5 cm
Localización y profundidad	Superficiales y en áreas no elocuentes	Superficial pero en áreas elocuentes.	Profundas, interhemisféricas, localización profunda en cerebelo y cerebro, cuerpo calloso y ganglios basales	Profundas, involucra áreas vitales del cerebro, tallo cerebral, diencéfalo.
Aporte arterial	Ramas superficiales de la ACM y ACA	Ramas superficiales múltiples de ACM y ACA	Ramas ACP o profundas de ACM o ACA, ramas de Arteria vertebral.	Ramos arteriales de ACM,ACA,ACP.
Drenaje venoso	Simple, drenaje hacia los senos duros superficiales	Múltiples vasos que drenan hacia los senos duros superficiales.	Drenaje a la vena de Galeno, seno recto.	Venas cerebrales internas, basales de Rosenthal.

Para malformaciones arteriovenosas grado I-II no existió morbimortalidad asociada. En grados II-III la morbilidad fue de 16.7%, en grado III del 20%, y grados III-IV del 80%, con una mortalidad del 20%.

Esta clasificación es compleja y no se utiliza con frecuencia.

La clasificación de Spetzler-Martin ¹⁵ es el sistema de gradación mas sencillo y eficaz que nos permite predecir de manera prospectiva el pronóstico de morbilidad asociado a una malformación arteriovenosa.

Considera las siguientes características:

Tamaño de la malformación arteriovenosa

Se determina por la medición del nido de la malformación arteriovenosa en la angiografía. Se considera pequeña cuando mide menos de 3 centímetros, mediana cuando se encuentra entre 3-6 centímetros y grande cuando es mayor de 6 centímetros.

Patrón del drenaje venoso

Se identifica el patrón de drenaje venoso en la angiografía. Se considera un patrón de drenaje superficial si existe drenaje de la malformación arteriovenosa al sistema venoso cortical. Asimismo, se considera un patrón de drenaje profundo si existe drenaje a las venas cerebrales internas, vena basal de Rosenthal y vena precentral cerebelosa. En la fosa posterior, exclusivamente las venas hemisféricas cerebelosas que drenan al seno recto y/o transversal son consideradas como venas superficiales.

Zona "elocuente" del parénquima adyacente

Se considera en el cerebro una zona elocuente a la que es responsable de una función específica, y cuya lesión, provoca déficit neurológico incapacitante.

Para la siguiente clasificación se consideran como zonas elocuentes: corteza sensoriomotriz, área visual y del lenguaje, tálamo e hipotálamo, cápsula interna, tallo cerebral, pedúnculos cerebelosos, y núcleos cerebelosos profundos.

F) Diagnóstico y manifestaciones clínicas

El diagnóstico de una malformación arteriovenosa puede realizarse con varios métodos de imagen. En la tomografía computada (TC) de cráneo las malformaciones arteriovenosas se observan en el estudio simple como zonas discretamente hiperdensas, las cuales presentan reforzamiento muy intenso posterior a la administración del medio de contraste. En muchas ocasiones incluso es factible apreciar el trayecto serpentiforme de los vasos sanguíneos anormales.

Los hallazgos de la resonancia magnética¹⁶ de las malformaciones arteriovenosas parenquimatosas son variables y dependen del flujo sanguíneo y la dirección de los vasos nutricios y del drenaje, de la presencia de hemorragia y de las alteraciones secundarias del encéfalo. En las imágenes standard de espin-eco, la MAV típica no rota aparece como "panales" o "vacíos de flujo" muy compactos, debido a la pérdida de señal de alta velocidad. Pueden verse áreas de señal aumentada (hiperintensas) en vasos trombosados o con un flujo lento o turbulento.

En las malformaciones arteriovenosas suele haber siempre zonas de hemorragia en diferentes estados de evolución. Las malformaciones arteriovenosas permeables con un coágulo hipergaudo muestran áreas de pérdida de señal de alta velocidad, con hemorragia adyacente típicamente isointensa con respecto al encéfalo en las secuencias T1 e hiperintensa en T2. Como la hemorragia evoluciona en las malformaciones arteriovenosas según madura el coágulo, los hematomas subagudos asociados suelen mostrar intensidades de señal mixta. Las hemorragias crónicas con hemosiderina o ferritina aparecen en forma de áreas hipointensas dentro y alrededor de la malformación arteriovenosa en las imágenes T2.

Una hipoperfusión del encéfalo adyacente a una malformación arteriovenosa, el llamado fenómeno de secuestro, se presenta cuando la sangre arterial es desviada a través de una fístula arteriovenosa de resistencia relativamente baja de la malformación arteriovenosa mas allá del lecho capilar de mayor resistencia del encéfalo normal adyacente.

Estas alteraciones aparecen como hiperintensidad en T2 dentro de un encéfalo atrófico y retraído.

La panangiografía cerebral es el estudio específico (estándar de oro) para la caracterización de una malformación arteriovenosa. La evaluación angiográfica se realiza en dos etapas ¹⁷:

Evaluación angiográfica selectiva de la malformación arteriovenosa en sí misma, así como el resto de los vasos cerebrales. Una angiografía diagnóstica selectiva, técnicamente completa, debe proporcionar información detallada de las arterias aferentes y sus territorios vasculares, así como definir el drenaje venoso. Deben valorarse la apariencia macroscópica del nido, la identificación de la angiopatía relacionada con el flujo (arterial y venoso) y la presencia de aneurismas.

Angiografía suprarselectiva del nido de la malformación arteriovenosa con microcatéteres. La definición de la angioarquitectura interna de la malformación arteriovenosa debe proporcionar una información extensa y detallada de la angioarquitectura de la malformación arteriovenosa. Esto incluye la definición de los cambios angiopáticos en las arterias aferentes (como la vasculopatía relacionada con el flujo o los aneurismas), la delimitación del nido en detalle y el examen en busca de obstrucción y ectasia.

Angiografía Selectiva

La angiografía diagnóstica (selectiva) debe definir:

Arterias aferentes

- Identificación de los vasos afectados
- Vasculopatía asociada al flujo (dilataciones, estenosis, oclusiones)
- Aneurismas asociados al flujo

Nido

- Tamaño y morfología
- Condiciones de flujo

Venas de drenaje

- Identificación de venas individuales
- Vasculopatía asociada al flujo (dilataciones, estenosis, oclusiones)
- Patrones de flujo (drenaje, colaterales, reflujo a los senos duros normales)

Territorios arteriales afectados por la irrigación de la malformación arteriovenosa

Drenaje venoso cerebral

Angiografía Supraselectiva

La angiografía supraselectiva debe definir:

Segmentos distales de las arterias aferentes (anatomía, hemodinámica)

Unión arterionidal

Angioarquitectura del nido

- Compartimentos
- Porción plexiforme
- Presencia de fístula arteriovenosa
- Cavidades intranidales (aneurismas nidales, pseudoaneurismas, ectasia venosa)

Unión venonidal

Segmentos proximales de venas de drenaje (estenosis, obstrucción de salida, ectasia)

Las malformaciones arteriovenosas ocurren en pacientes jóvenes o bien, en la edad media de la vida. Con menos frecuencia se manifiestan de primera instancia en pacientes ancianos. La mayoría de los pacientes se diagnostica entre los 30 y 40 años de edad. Alrededor del 50% de las malformaciones arteriovenosas se manifiestan como una hemorragia intracraneal. La hemorragia parenquimatosa es la forma más frecuente de esta presentación, sin embargo, la hemorragia subaracnoidea e intraventricular también pueden ocurrir.

Las crisis convulsivas representan la segunda causa más común de presentación, ocurriendo entre el 20-25% de los casos. Las crisis

convulsivas pueden ser parciales o generalizadas y pueden indicar la localización de la malformación arteriovenosa.

Otras presentaciones corresponden a manifestaciones clínicas menos frecuentes, tales como, cefalalgia 15% de los casos, déficit neurológico focal en menos del 5% de los casos.

En niños menores de dos años la presentación clínica puede incluir insuficiencia cardíaca, crisis convulsivas e hidrocefalia. El fenómeno de robo puede presentarse en las malformaciones arteriovenosas y se traduce clínicamente como déficit neurológico variable, debido a la alteración en la perfusión del parénquima cerebral por el desvío del flujo sanguíneo hacia la malformación arteriovenosa.

Los estudios disponibles relacionados con la historia natural de las malformaciones arteriovenosas indican que el riesgo de sufrir una hemorragia al padecer una malformación arteriovenosa corresponde al 2-4% por año. La mortalidad durante el primer episodio de sangrado es de 10-30%, sin embargo múltiples estudios consideran un promedio entre el 10-15%. El grado de incapacidad severa en los sobrevivientes durante el primer evento de sangrado es del 20%. Se ha considerado que puede calcularse de manera aproximada el riesgo de hemorragia durante el transcurso de vida de un paciente mediante la siguiente fórmula:

Riesgo durante la vida = $105 - \text{edad del paciente en años}$

Existen determinadas circunstancias y características que se han asociado con el riesgo de hemorragia de una malformación arteriovenosa. Se ha sugerido que los pacientes que presentan crisis convulsivas presentan mayor riesgo de ruptura, sin embargo, dicha aseveración no se ha probado consistentemente. Se ha sugerido que una malformación arteriovenosa pequeña (en términos de diámetro y/o volumen) pueden ser un factor predisponente de hemorragia. Al igual que una presión elevada en los pedículos arteriales aferentes. La presencia de una hemorragia también implica un mayor riesgo de resangrado.

También se ha sugerido que una localización periventricular o intraventricular incrementa el riesgo de sangrado, pero esto no se ha demostrado consistentemente.

La presencia de aneurismas intranidales también se ha asociado en algunos estudios como un factor que favorece la ruptura de una malformación arteriovenosa.

Los aneurismas intracraneales asociados a malformaciones arteriovenosas se presentan entre un 7 –17% de los pacientes.

G) Tratamiento de las malformaciones arteriovenosas

Tratamiento microquirúrgico

El tratamiento expectante de las malformaciones arteriovenosas no es recomendable debido al alto riesgo de sangrado que existe en los pacientes que padecen esta enfermedad. La intervención terapéutica en alguna de sus modalidades representa la meta para evitar la ruptura y la hemorragia con el subsecuente déficit neurológico.

Las estrategias de manejo contemplan la utilización sola o combinada de microcirugía, terapia endovascular y radiocirugía.

En general la resección quirúrgica se encuentra perfectamente indicada en malformaciones arteriovenosas grado I y II de Spetzler como terapia única. En malformaciones arteriovenosas grado III se considera la terapia endovascular y la cirugía como opciones adecuadas. En malformaciones arteriovenosas grado IV y V el tratamiento quirúrgico no es el indicado como una primera opción, debido a que existe el riesgo elevado de condicionar déficit neurológico permanente.⁶ Sin embargo el tratamiento microquirúrgico elimina por completo el riesgo de sangrado de una malformación arteriovenosa si se logra la resección completa, a diferencia de la terapia endovascular y la radiocirugía.

La técnica quirúrgica para la resección de las malformaciones arteriovenosas actualmente implica que exista una preparación preoperatoria exhaustiva, con una adecuada caracterización angiográfica de la malformación arteriovenosa, de ser posible el tratamiento quirúrgico debe de ser electivo, cuidando que enfermedades concomitantes del paciente se encuentren en control adecuado. La posición del paciente varía de acuerdo al sitio de presentación de la malformación arteriovenosa, sin embargo, debe tenerse sumo cuidado de permitir un adecuado drenaje venoso a través del cuello, sin que exista ningún tipo de compresión a dicho nivel. Es recomendable la utilización de un drenaje subaracnoideo y soluciones hiperosmolares para permitir una manipulación adecuada del encéfalo. La utilización de microscopio quirúrgico es fundamental para la resección de las malformaciones arteriovenosas, al igual que la disposición inmediata de clips vasculares de diversos tamaños y coagulación bipolar. Se recomiendan cinco pasos en la técnica quirúrgica para la resección exitosa de una malformación arteriovenosa ¹⁸:

- Identificación y eliminación de los pedículos arteriales (teniendo sumo cuidado de no confundirlos con vasos venosos de drenaje, los cuales deben mantenerse permeables hasta el final del procedimiento).
- Disección circunferencial de la malformación arteriovenosa
- Disección del ápex de la malformación arteriovenosa
- Disección y eliminación de venas de drenaje
- Hemostasia absoluta del lecho quirúrgico

Las complicaciones que pueden presentarse posterior al tratamiento quirúrgico es el fenómeno de hiperflujo, en donde aparentemente se pierde la autorregulación sanguínea cerebral y puede ocasionar edema postoperatorio. Asimismo puede presentarse un fenómeno denominado hiperemia oclusiva, el cual consiste en una alteración del drenaje venoso

por el cierre de las venas de drenaje, lo que puede condicionar edema e isquemia cerebral.^{19,20}

Terapia endovascular

La terapia endovascular tiene una importancia significativa en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas. La embolización de las malformaciones arteriovenosas es un aspecto en el tratamiento multimodal de dichas lesiones. Se utiliza dicho procedimiento como un auxiliar previo al procedimiento quirúrgico, o bien, como un coadyuvante en el tratamiento con radiocirugía, con mucho menor frecuencia se utiliza como una terapia exclusiva. Ocasionalmente se encuentra indicada la terapia endovascular como un tratamiento paliativo en malformaciones arteriovenosas gigantes e inoperables, la meta en dichos pacientes consiste en mejorar sus condiciones de vida al disminuir el elevado flujo de la MAV.⁶

Los materiales que se utilizan para embolización se dividen en sólidos y líquidos. Los sólidos consisten en partículas de alcohol polivinílico, microcoils y microbalones. Los agentes líquidos consisten en monómeros de cianoacrilato, copolímeros y etanol absoluto.

La embolización prequirúrgica tiene como objetivo el disminuir el nido de la malformación arteriovenosa y ocluir la irrigación profunda que provenga de vasos perforantes posteriores y anteriores, vasos coroideos, telamoperforantes, talamocaudadas etc. Otra meta de la embolización prequirúrgica es la oclusión de los aneurismas intranidales y fístulas de alto flujo. Viñuela y colaboradores²¹ refiere en su serie una cura completa en 9.9% de los casos. La complicación hemorrágica va del 2-4%. La mortalidad durante la embolización es de 1.8% o menos y la morbilidad del 2-5%.^{6,21} La utilidad de la embolización prequirúrgica radica en la posibilidad de convertir grandes lesiones en otras de menor tamaño y con

vasos arteriales y venosos accesibles quirúrgicamente, con la consecuente disminución en la morbimortalidad.

La embolización prerradiocirugía tiene tres metas obligadas:

- Disminuir el target a 3 cm o menos, debido a que lesiones de estas dimensiones poseen el mejor pronóstico de oclusión.
- Erradicar condiciones que favorecen la ruptura de una malformación arteriovenosa, tales como aneurismas intranidales y aneurismas venosos.
- Reducir la sintomatología relacionada con la hipertensión venosa.

Se observó que existía un riesgo de recanalización del 14%⁶, dependiendo del material de embolización utilizado, en dicha serie se utilizó cianoacrilato.

La embolización paliativa se utiliza en casos de grandes malformaciones arteriovenosas inoperables, en los cuales existen fenómenos de robo, hipertensión intracraneana, crisis convulsivas o déficit neurológico que disminuya la calidad de vida. La utilidad de dicho procedimiento es transitoria, debido a que se forman nuevas colaterales en estas grandes malformaciones arteriovenosas.⁶

La terapia endovascular se utiliza como una opción exclusiva para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas, sin otra modalidad (cirugía, radiocirugía) solo en pequeñas MAV's con menos de cuatro pedículos arteriales.⁶

Radiocirugía

La radiocirugía es una modalidad terapéutica que es de utilidad en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cuando éstas se

localizan en zonas profundas, en áreas elocuentes y que no hayan presentado sangrado.

La radiocirugía es mas apropiada para pacientes con pequeñas malformaciones arteriovenosas, especialmente cuando se encuentran en zonas elocuentes, cuyo volumen máximo es $< 10 \text{ cm}^3$ o diámetro máximo $< 3\text{cm}$.

La meta de la radiocirugía es obliterar la malformación arteriovenosa, prevenir la hemorragia, mejorar el control de las crisis convulsivas y mejorar la sintomatología general del paciente.

La radiocirugía oblitera completamente las malformaciones arteriovenosas en el 80% de los pacientes a los 2-3 años. Siendo obvio que durante el proceso de obliteración no se elimina el riesgo de sangrado, exponiéndose a 3-4% de riesgo de sangrado durante el periodo de obliteración. ⁶

Justificación

Las malformaciones arteriovenosas representan una enfermedad común en la atención del paciente con trastornos neuroquirúrgicos, la necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado antes de que exista ruptura y hemorragia de una malformación arteriovenosa es una condición necesaria para evitar déficits neurológicos severos.

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas actualmente implica la posibilidad de combinar terapia endovascular, microcirugía, radiocirugía; o bien, una combinación de los diferentes métodos.

En presencia de malformaciones arteriovenosas grado I y II de Spetzler se recomienda un tratamiento microquirúrgico exclusivo, en las grado III de Spetzler/Martin se sugiere embolización previo al procedimiento microquirúrgico. Y en las grado IV y V de Spetzler/Martin se recomienda un tratamiento multidisciplinario. Sin embargo, se ha reportado el tratamiento mediante radiocirugía para lesiones profundas y en áreas elocuentes, con resultados favorables, pero con el riesgo de exponer a un porcentaje de sangrado del 3-4% por año mediante el tiempo de obliteración (en promedio de 2-4 años).⁶

El Hospital General de México es un centro hospitalario de concentración, al que acuden pacientes de los diversos estado del país, y en la mayoría de las veces sus posibilidades económicas no les permiten tratamientos con costos elevados, lo que implica la búsqueda de modalidades terapéuticas efectivas, seguras y con menores costos económicos al paciente. Debido a estas características, es fundamental conocer la experiencia en el manejo de las malformaciones arteriovenosas intracraneales en el servicio de Neurocirugía del Hospital General de México, debido a que el método terapéutico mas empleado es la microcirugía, ya que no contamos con cateterismo cerebral supraselectivo ni terapia endovascular; y aunque ocasionalmente ha existido colaboración interinstitucional con otros servicios donde existe (Instituto Nacional de

Neurología y Neurocirugía) en la mayoría de las veces los pacientes no pueden solventar el tratamiento con embolización.

Recientemente en el Hospital General de México se está realizando el tratamiento de malformaciones arteriovenosas profundas y en zonas elocuentes mediante radiocirugía, sin embargo, dicha experiencia no se contempla en este trabajo.

Debido a las consideraciones referidas, es prioritario conocer la experiencia en el manejo de las malformaciones arteriovenosas en el servicio de neurocirugía en el Hospital General de México.

Objetivos

- Identificar las malformaciones arteriovenosas mas frecuentes de acuerdo a la clasificación de Spetzler/Martin
- Identificar la forma y edad de presentación de las malformaciones arteriovenosas.
- Identificar el déficit neurológico en pacientes tratados mediante cirugía en malformaciones arteriovenosas de acuerdo a la escala de Spetzler/Martin.
- Conocer el grado de resección de las malformaciones arteriovenosas.
- Evaluar la mortalidad asociada al tratamiento de las malformaciones arteriovenosas
- Identificar el grado de incapacidad en pacientes tratados de malformaciones arteriovenosas .
- Realizar un análisis de los resultados obtenidos y compararlos con lo reportado en la literatura.

Diseño de Estudio

Debido a las necesidades planteadas en nuestros objetivos, se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo.

Material y Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva y retrospectiva de los expedientes clínicos del Servicio de Neurocirugía del Hospital General de México, en el periodo de tiempo comprendido del 1º de enero de 1992 al 31 de diciembre del año 2002. Se encontraron 78 casos con el diagnóstico de malformación arteriovenosa, excluyéndose 8 casos por no contar con una información adecuada en el expediente clínico para los propósitos de este estudio, de tal manera que se capitalizaron 70 casos de malformaciones arteriovenosas en un periodo de diez años.

La información obtenida de los expedientes clínicos se vació a una hoja de recolección de datos diseñada exclusivamente para este fin, posteriormente se sometió a un análisis descriptivo.

Los criterios de inclusión de este estudio fueron:

- Pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de malformación arteriovenosa corroborada por estudio angiográfico.
- Pacientes con dicho diagnóstico que recibieron tratamiento quirúrgico, embolización, radiocirugía, o la combinación de dichos métodos en el que siempre haya estado considerada la cirugía.

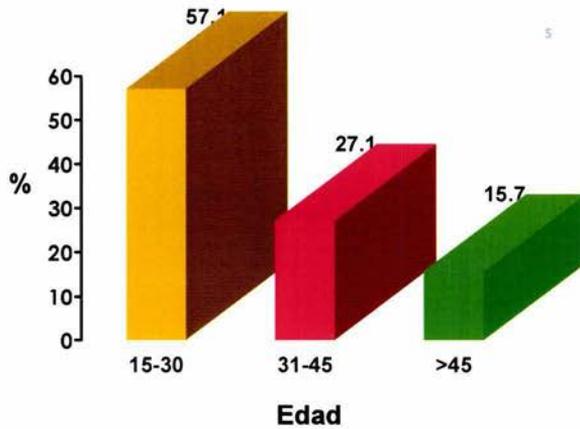
Las variables a analizar en el presente estudio fueron:

- Edad
- Género
- Instrucción escolar
- Religión
- Lugar de origen
- Síntomas y síndromes clínicos

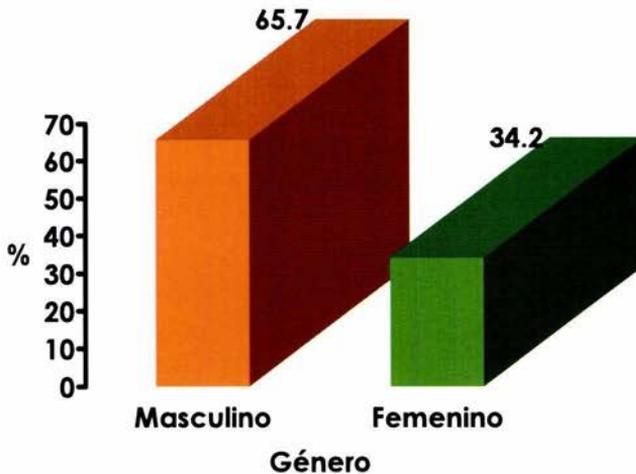
- Localización de las malformaciones arteriovenosas
- Grado de Spetzler/Martin
- Modalidad terapéutica
- Morbilidad postoperatoria
- Mortalidad
- Coexistencia con aneurismas
- Grado de resección
- Déficit neurológico postratamiento

Resultados

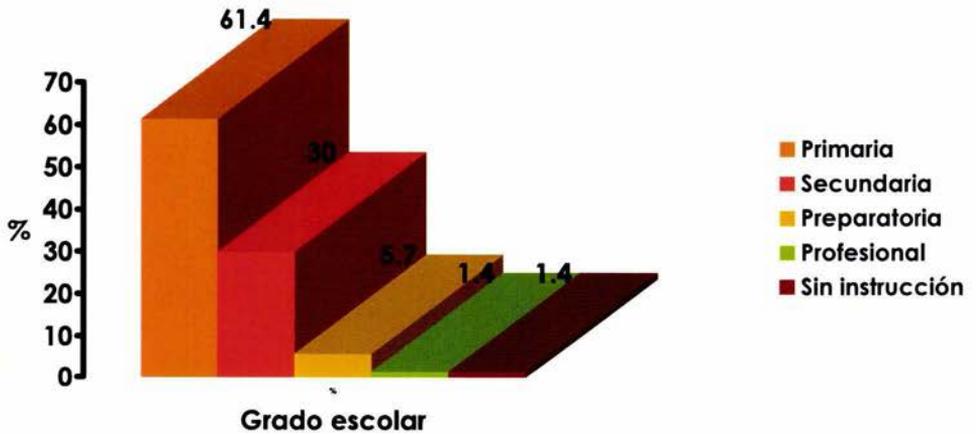
1. **Edad:** El 57.1% de los casos se diagnóstico en una edad entre los 15-30 años.



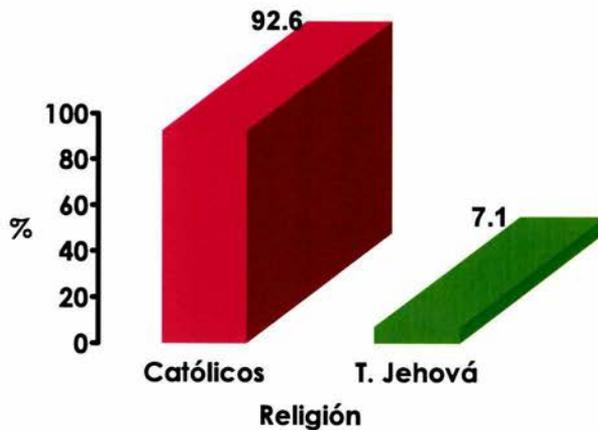
2. **Género:** El 65.7% afecto al género masculino



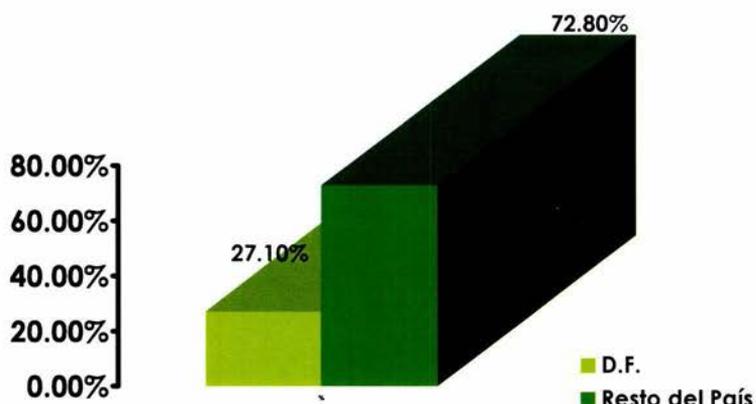
3. **Instrucción escolar:** El 91.4% de los pacientes posee como máximo grado de instrucción escolar primaria o secundaria



4. **Religión:** El 7.1% de los pacientes son testigos de Jehová.

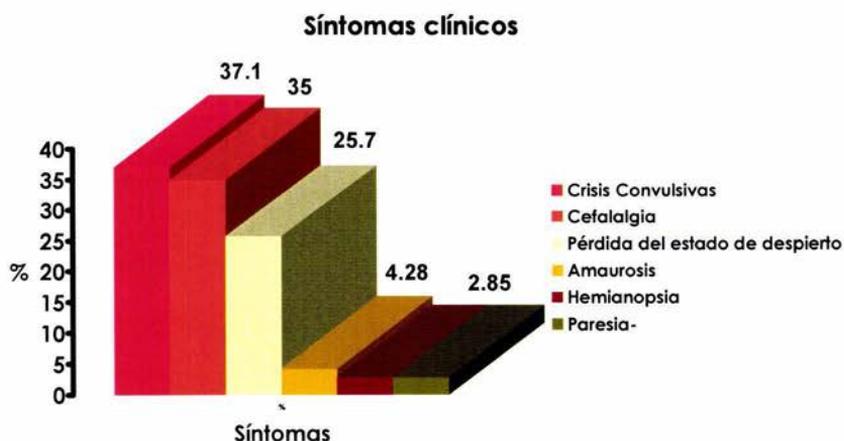


5. **Lugar de Origen:** El 72.8% de los pacientes acude de lugares lejanos con respecto a la ciudad de México



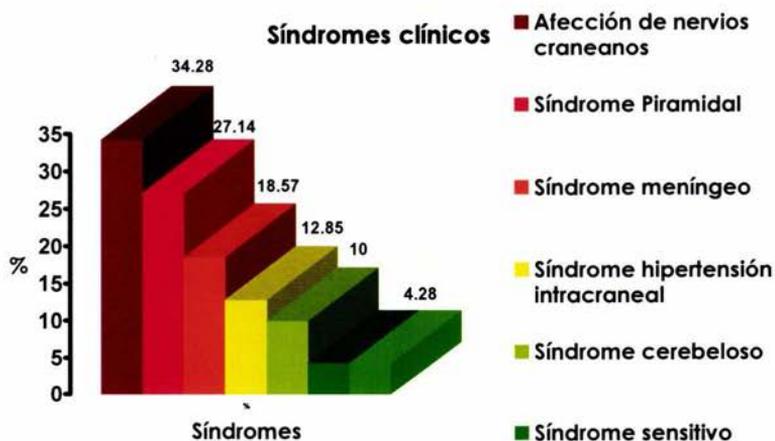
6. Síntomas y Síndromes Clínicos

El síntoma más común de presentación correspondió a las crisis convulsivas (37.1%), seguidos por cefalalgia (35%).



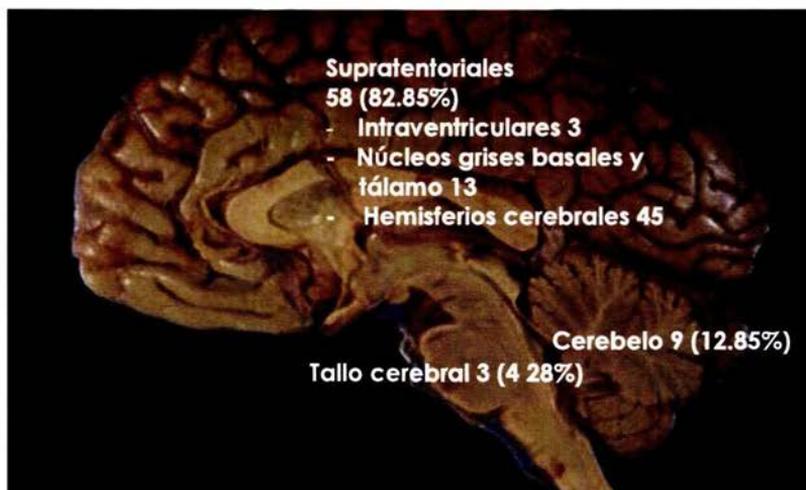
7. Síntomas y Síndromes Clínicos

8. Los síndromes clínicos más frecuentes fueron la afección de nervios craneanos y el síndrome piramidal



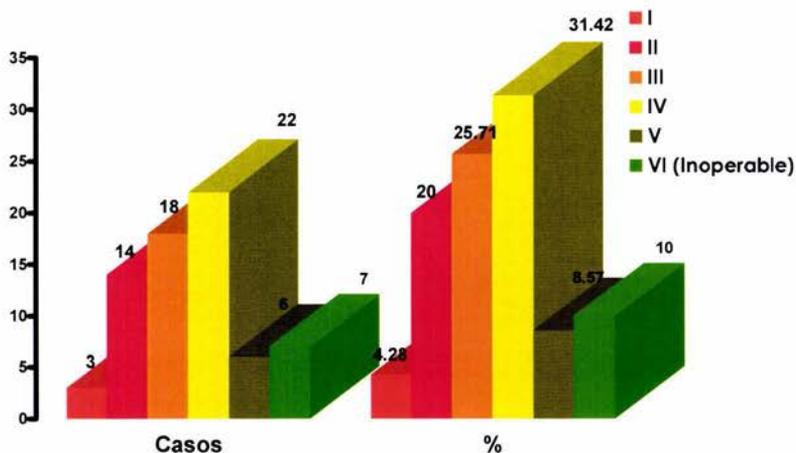
9. Localización de las Malformaciones Arteriovenosas

El 82.85% son supratentoriales, y el 17.13 son infratentoriales.



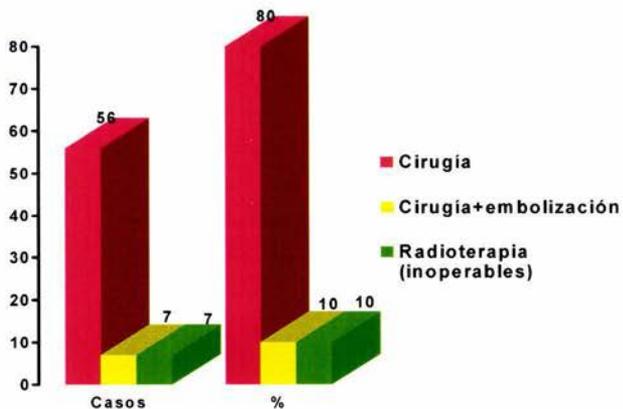
10. Grados de Spetzler/Martin

El 57.13% corresponde a malformaciones arteriovenosas grado III y IV de Spetzler Martin



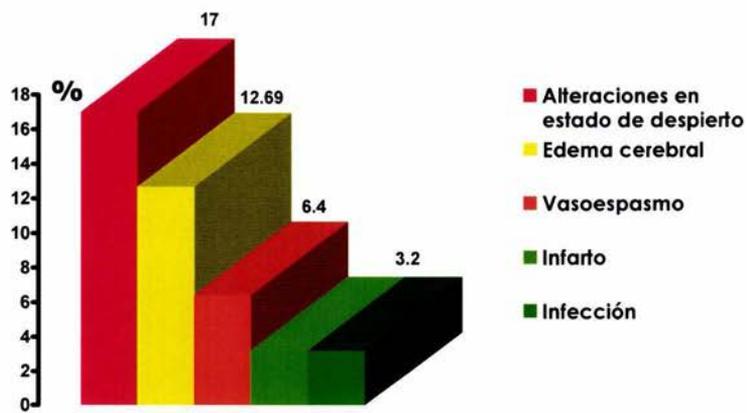
11. Modalidad Terapéutica

El 80% de los casos fue tratado mediante técnica microquirúrgica.



12. Morbilidad postoperatoria

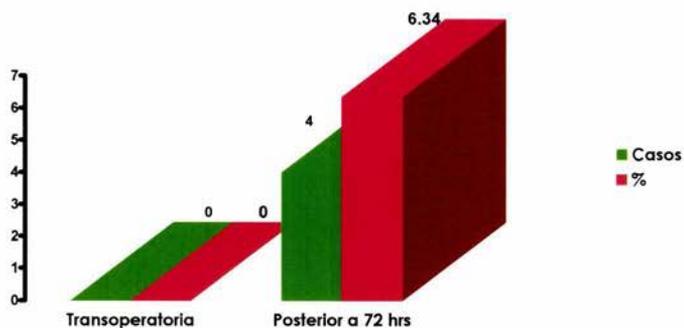
Las alteraciones en el estado de despierto fueron la complicación postoperatoria mas común (17%)



13. Mortalidad

No existió mortalidad transoperatoria, posterior a las 72 hrs fue del 6.34%,

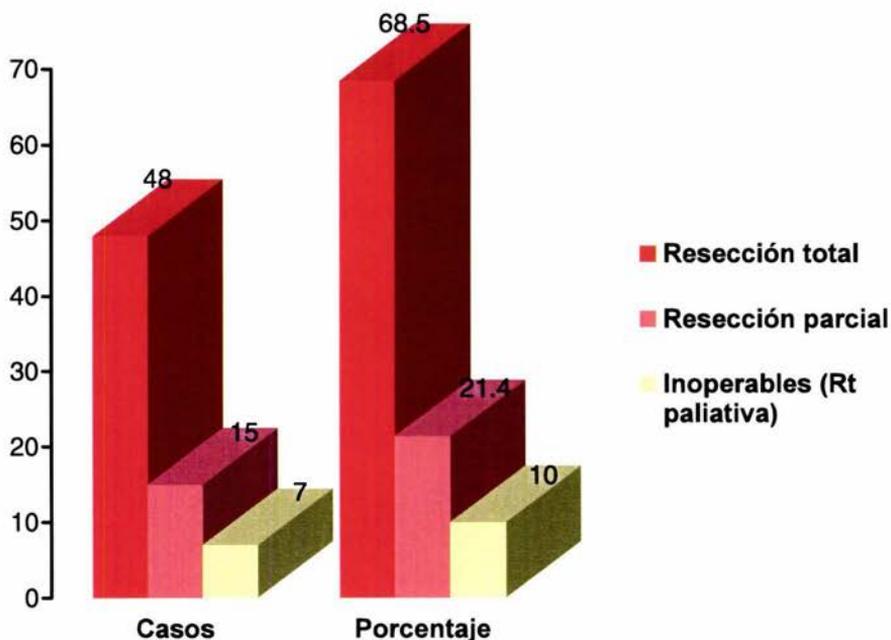
Correspondieron a malformaciones arteriovenosas grado V y IV de Spetzler/Martin (3 y 1 casos respectivamente)



14. Coexistencia con aneurismas

Se asocia en el 5.71% de los casos⁴. 2 casos en arteria comunicante posterior, 1 caso en la arteria comunicante anterior, 1 caso en la maxilar interna.

Grado de Resección mediante técnica microquirúrgica

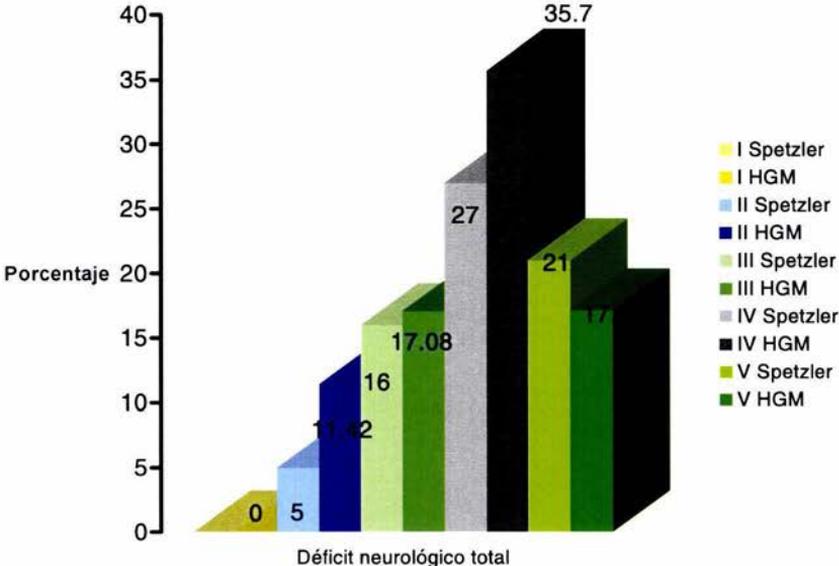


15. Déficit neurológico posterior al tratamiento, comparándose con la literatura¹⁵.

Déficit neurológico menor Serie de Spetzler/Martin (15) n=100		Déficit neurológico menor Serie Hospital General de México n=70	
Grado I	0 %	Grado I	0%
Grado II	5 %	Grado II	2.85%
Grado III	12%	Grado III	12.8%
Grado IV	20%	Grado IV	24.2%
Grado V	19%	Grado V	8.57%

Déficit neurológico menor Serie de Spetzler/Martin (15) n=100		Déficit neurológico menor Serie Hospital General de México n=70	
Grado I	0%	Grado I	0%
Grado II	0%	Grado II	8.57%
Grado III	4%	Grado III	4.28%
Grado IV	2%	Grado IV	11.42%
Grado V	7%	Grado V	8.57%

Porcentaje de déficit neurológico total
 Serie de Spetzler/Martin versus Hospital General de México



Conclusiones

- El presente estudio nos permitió conocer características de gran importancia en el manejo terapéutico de las malformaciones arteriovenosas, puntualmente se cumplieron los objetivos que se plantearon en el diseño del estudio, a continuación se detallan las conclusiones obtenidas, las cuales se analizarán detalladamente en la discusión.
- Las malformaciones arteriovenosas son una enfermedad que se manifiesta en la vida productiva de los pacientes, ya que el 57.1% se presentó en el grupo de edad de 15 a 30 años.
- El género más afectado es el masculino (65.7% versus 34.2%).
- El 91.4% de los pacientes afectados por una malformación arteriovenosa solo ha cursado un nivel básico de escolaridad.
- Se han logrado realizar procedimientos microquirúrgicos y resección de malformaciones arteriovenosas en pacientes testigos de Jehová en el 7% de los casos (quienes rechazan la transfusión de hemoderivados por convicciones religiosas), sin mortalidad.
- El 72% de los pacientes acude de lugares distintos a la Ciudad de México. Es decir, de otros estados de la República Mexicana.
- Las crisis convulsivas y la cefalalgia son las manifestaciones clínicas más comunes (37.1 y 35.1 respectivamente).
- Los síndromes clínicos más frecuentes correspondieron a la lesión de nervios craneales y al síndrome piramidal (34.28% y 27.14 respectivamente).

- La localización de las malformaciones arteriovenosas correspondió en un 82.85% al espacio supratentorial, y en un 17.13% al espacio infratentorial.
- De acuerdo a la gradación de Spetzler/Martin el 57.13% corresponde a malformaciones arteriovenosas grado III y IV (25.71% y 31.42% respectivamente)
- El 80% se trató con cirugía.
- Las alteraciones en el estado de despierto fueron la complicación más común en el postoperatorio inmediato (17%).
- No existió mortalidad transoperatoria, posterior a las 72 hrs fue del 6.34%. Correspondieron a malformaciones grado IV y V de Spetzler/Martin (1 y 3 casos respectivamente).
- En el 68% existió resección total.
- Al compararse el déficit neurológico menor en el postoperatorio inmediato con respecto a la serie de Spetzler/Martin encontramos lo siguiente: En malformaciones arteriovenosas grado I no existe morbilidad (0%), en las grado II nuestra morbilidad es menor (2.85% versus 5%), en las grado III mantenemos prácticamente la misma morbilidad (12% de la serie de Spetzler versus 12.8% en nuestra serie), en las grado IV nuestra morbilidad es mas elevada (24.2% versus 20%), y en las grado V nuestra morbilidad es menor (8.57% versus 19%).

- Al compararse el déficit neurológico mayor en el postoperatorio inmediato con respecto a la serie de Spetzler/Martin encontramos lo siguiente:
- En malformaciones arteriovenosas grado I no existe morbilidad (0%), en las grado II nuestra morbilidad es evidentemente mayor (8.57% versus 0%), en las grado III mantenemos una morbilidad similar (4% de la serie de Spetzler y 4.28% de nuestra serie), en las grado IV es mas alta nuestra morbilidad (11.42% versus 2%), y en las grado V nuestra morbilidad es discretamente mayor (8.57% versus 7%).
- Si totalizamos el déficit neurológico encontramos que para las malformaciones arteriovenosas grado I compartimos la ausencia de morbilidad, para el grado II nuestra morbilidad es mayor (11.42% versus 5%), para el grado III mantenemos una morbilidad muy semejante (17.08% de nuestra serie versus 16% de la serie de Spetzler), para el grado IV nuestra morbilidad es mayor (35.7% versus 27%) y para el grado V nuestra morbilidad es menor (17.14 versus 21%).

Discusión

En el presente estudio demostramos que las malformaciones arteriovenosas son una enfermedad que socava la productividad de los pacientes que la padecen, debido a que afecta un grupo de edad eminentemente productivo (15-30 años de edad). Motivo por el cual, un diagnóstico previo a la ruptura se impone necesario, con la finalidad de disminuir el déficit neurológico que conlleva su tratamiento quirúrgico. En nuestra sociedad y debido al rol histórico masculino en la jefatura de la familia, la afección del género masculino determina una grave alteración en la dinámica familiar, considerando que de acuerdo a nuestro estudio es discretamente mas frecuente en los hombres.

Considerando que nuestro centro hospitalario atiende a personas de bajo poder adquisitivo, es importante mencionar que el 91.4% de los pacientes que padecen de una malformación arteriovenosa solo han cursado niveles básicos de escolaridad, esta situación implica que existan dificultades en la concepción que implica la gravedad de la enfermedad, en la atención médica subsecuente, y en la carencia de recursos económicos para terapias coadyuvantes en el tratamiento multidisciplinario de las malformaciones arteriovenosas (radiocirugía, terapia endovascular).

Siendo las malformaciones arteriovenosas una enfermedad en la que existe un riesgo evidente y tácito de desarrollar una intensa hemorragia durante la resección quirúrgica, se antoja una situación descabellada e irreverente el intentar la resección quirúrgica sin que exista disposición de hemoderivados. Sin embargo, hemos realizado resecciones en pacientes cuyas convicciones religiosas les impiden aceptar la transfusión de sangre y sus derivados, con un importante éxito. Dichos pacientes no han podido ser atendidos en otros centros hospitalarios debido al dilema ético de operar sin disposición de hemoderivados. En nuestra serie identificamos

que un 7.1% de los casos han sido intervenidos con técnicas microquirúrgicas para resección de malformación arteriovenosa, con muy buenos resultados, ya que existió ausencia de mortalidad.

En el presente estudio se demostró que la mayoría de los pacientes que fueron tratados en esta unidad de Neurocirugía, provenían de otros estados de la República. Esta es una situación delicada debido a que nos hace inferir que para la población descubierta (la que carece de un sistema de salud, ISSSTE, IMSS, SEDENA, PEMEX, etc.) no existen centros hospitalarios en el país que intenten resolver adecuadamente su enfermedad. Y esta situación retarda notablemente la atención en estos pacientes, así como el control subsiguiente en la consulta externa.

Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes son muy semejantes a las reportadas en la literatura. Las crisis convulsivas se ha considerado que sean consecuencia de fenómenos de robo por el alto flujo de la malformación arteriovenosa, así como de las condiciones de hipoperfusión sanguínea, compartiendo la misma fisiopatología la presencia de cefalalgia.

La lesión de los nervios craneanos y la presencia de síndrome piramidal que afecta la vía motora corticoespinal, fueron condicionados por la presencia de hemorragia por ruptura de la malformación arteriovenosa. La presión mecánica y el incremento de la PIC (presión intracraneana) resultan en desequilibrio de la ley de Monro-Kelly, lo que implica la disfunción de potenciales bioeléctricos en el parénquima cerebral y nervios craneanos.

Tal y como se reporta en la literatura, la localización mas común de las malformaciones arteriovenosas fue el compartimento supratentorial. Y de este sitio la afección mas común fueron los lóbulos cerebrales. Con menor frecuencia de observaron malformaciones arteriovenosas profundas (núcleos basales y tálamos).

Considerando la escala de gradación de Spetzler-Martin, con la cual se clasificaron las malformaciones arteriovenosas en nuestra serie, encontramos que el 57.13% corresponde a malformaciones arteriovenosas grado III y IV. Las cuales representan un reto en el manejo, debido a la complejidad estructural de las mismas. En nuestra institución el 80% de los casos se trató mediante técnicas microquirúrgicas, el 10% con embolización y cirugía y el 10% con tratamiento paliativo mediante radioterapia convencional, esta última modalidad, en las malformaciones arteriovenosas que se consideraron inoperables (10%).

La razón por la cual se decidió el tratamiento microquirúrgico incluso en malformaciones arteriovenosas complejas (grados III, IV y V) es fundamentalmente la siguiente: la mayoría de los pacientes acuden del interior de la república y su nivel adquisitivo es muy precario, les es imposible cubrir los gastos de tratamiento con terapia endovascular y carecen de un sistema que absorba dichos gastos parcial o totalmente. La misma situación ocurre para cubrir los gastos de radiocirugía, la mayoría de los pacientes carecen de medios económicos para hacerlo.

Sin embargo el presente estudio descriptivo nos permitió razonar que el tratamiento microquirúrgico exclusivo ha dado muy buenos resultados en general, y que en un futuro iniciará la terapia endovascular en nuestro servicio, lo que consideramos abatirá los costos notablemente y permitirá a mayor número de pacientes acceder a tratamiento endovascular como terapia única o previa al tratamiento quirúrgico.

Mediante tratamiento quirúrgico las complicaciones postoperatorias mas frecuentes son las alteraciones en el estado de despierto secundaras al edema cerebral (17%), no tenemos casos de mortalidad transoperatoria y posterior a las 72 hrs la mortalidad es del 6.34%, que correspondieron a malformaciones arteriovenosas grado IV y V de Spetzler (3 y 1 casos respectivamente).

En el 68% se logró realizar una resección completa de las malformaciones arteriovenosas. Existiendo remanentes en malformaciones

arteriovenosas grado IV y V, los cuáles se enviaron a radioterapia convencional y/o radiocirugía.

Al considerarse la evolución postoperatoria en cuanto al déficit neurológico menor con la serie de Spetzler-Martin en la literatura (Déficit menor: Disfasia, lesión de un nervio craneano, ataxia leve, hemiparesia leve) observamos que en malformaciones grado I no existe morbilidad, en las grado II tenemos menor morbilidad, en grados III mantenemos una morbilidad similar, en las grado IV nuestra morbilidad es mayor, y para las grado V tenemos una menor morbilidad.

Al comparar nuestros resultados considerando el déficit neurológico mayor (Paresia o plejia, afasia, ataxia severa, lesión mas de un nervio craneano) encontramos que carecemos de morbilidad en las malformaciones arteriovenosas grado I. En las grado II nuestra morbilidad es mayor, en las grado III compartimos una morbilidad semejante, para el grado IV nuestra morbilidad es mayor y para el grado V nuestra morbilidad es discretamente menor.

Si totalizamos el déficit neurológico (tanto menor como mayor) obtenemos que no existe morbilidad para las malformaciones arteriovenosas grado I, para las MAVs grado II nuestra morbilidad es mayor (11.42 versus 5%), situación que se debe analizar, debido a que es factible reducir a niveles reportados en la literatura la morbilidad, ya que el tratamiento de dichas malformaciones es eminentemente quirúrgico. Para las MAVs grado III mantenemos una morbilidad muy semejante (17.08% en nuestra serie y 16% la serie de Spetzler) lo que nos hace inferir que el tratamiento microquirúrgico de estas malformaciones es muy favorable.

En cuanto a las malformaciones arteriovenosas grado IV nuestra mortalidad es mayor (35.7% versus 27.1%) lo que nos hace considerar la necesidad de contar con cateterismo supraselectivo para la caracterización anatómofuncional de la malformación arteriovenosa e incluso terapia endovascular previo al tratamiento quirúrgico.

Sin embargo en malformaciones arteriovenosas complejas, grado V de Spetzler nuestra morbilidad es menor (17.14% versus 21%), siendo importante y objetivo dicho análisis, en nuestra serie se intervinieron quirúrgicamente 6 casos de MAVs grado V, de las cuales sólo en un caso se logró la resección completa y el resto requirió radioterapia o radiocirugía, falleciendo un paciente con MAV grado V. Este análisis nos hace considerar que el tratamiento multidisciplinario en malformaciones arteriovenosas es necesario.

Por tales consideraciones en el tratamiento de estos pacientes, podemos definir que en nuestro servicio el tratamiento quirúrgico de malformaciones arteriovenosas es seguro y con una morbimortalidad aceptable, al compararse con la literatura. Concluimos que para malformaciones grado I, II y III de Spetzler, el tratamiento microquirúrgico ofrece resultados muy adecuados, con una morbimortalidad acorde a la reportada en la literatura.

Para los grados IV y V, tal y como se reporta en la literatura, se impone un tratamiento multidisciplinario, pero el tratamiento microquirúrgico es una alternativa adecuada cuando no existen condiciones que permitan otras alternativas terapéuticas.

Bibliografía

1. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, et al. Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993;33:179-188.
2. Burger P, Scheithauer B, Vogel S. Surgical Pathology of the Nervous System and its coverings. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002., p 401-408.
3. Chaloupka JC, Huddle DC. Clasification of vascular malformatios of the central nervous system. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:295-321.
4. Michelson WJ. Natural History and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg.* 1978;26:307-313.
5. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med.* 1999; 340:1812-1818.
6. Ogilvie Ch, Stieg P, Awad I, et al. Recomendations for the Management of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Stroke* 2001;32:1458-1471.
7. Jessorum GA, Kamphuis DJ, van der Sande FH, et al. Cerebral arteriovenous malformations in the Netherland Antilles: high prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:193-198.
8. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996;46:949-952.
9. Gault j, Sarin H, Awadallah NA, et al. Pathobiology of Human Cerebrovascular Malformations: Basic Mechanisms and Clinical Relevance. *Neurosurgery* 2004;55:1-17.
10. McCormick WF. The Pathology of Vascular Malformations. *J Neurosurg* 1966;24:807-816.
11. Awad, I. A., Robinson, J. R., Jr., Mohanty, S., et al.: Mixed vascular malformations of the brain: Clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993; 33:179-184.
12. Simard JM, García B, Ballinger WE, et al. Cavernous Angioma: A review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986;18:162-172.

13. Hayman LA, Evans RA, Ferrell R, et al. Familial Cavernous Angiomas: Natural history and genetic study over a 5 year period. *Am J Med Genet* 1982;11:147-160.
14. Yu-Quan S, Chen X-Ch. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:484-489.
15. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-483
16. Osborn A. Malformaciones vasculares intracraneales. In: Osborn A. *Neurorradiología Diagnóstica*. Madrid: Harcourt Brace 1998, cap 11, 284-329.
17. Osborn A. Malformaciones vasculares. In: Osborn A. *Angiografía cerebral*. Madrid: Marbán 2000, cap 13, 277-312.
18. Sisti, M. B., Kader, A., and Stein, B. M.: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J. Neurosurg* 1993; 79:653-658
19. Andrews, B. T., and Wilson, C. B.: Staged treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery* 1987; 21:314-319
20. Korosue, K., and Heros, R. C.: Complications of complete surgical resection of arteriovenous malformations of the brain. In Barrow, D. L., ed.: *Intracranial Vascular Malformations: Neurosurgical Topics*. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990, pp. 157-168.
21. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurg* 1991;75:856-864.
22. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, et al. Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993;33:179-188.
23. Burger P, Scheithauer B, Vogel S. *Surgical Pathology of the Nervous System and its coverings*. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2002., p 401-408.
24. Chaloupka JC, Huddle DC. Clasificación de vascular malformations of the central nervous system. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:295-321.
25. Michelson WJ. Natural History and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg*. 1978;26:307-313.

26. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med.* 1999; 340:1812-1818.
27. Ogilvie Ch, Stieg P, Awad I, et al. Recommendations for the Management of Intracranial Arteriovenous Malformations. *Stroke* 2001;32:1458-1471.
28. Jessorum GA, Kamphuis DJ, van der Sande FH, et al. Cerebral arteriovenous malformations in the Netherland Antilles: high prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:193-198.
29. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, et al. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996;46:949-952.
30. Gault j, Sarin H, Awadallah NA, et al. Pathobiology of Human Cerebrovascular Malformations: Basic Mechanisms and Clinical Relevance. *Neurosurgery* 2004;55:1-17.
31. McCormick WF. The Pathology of Vascular Malformations. *J Neurosurg* 1966;24:807-816.
32. Awad, I. A., Robinson, J. R., Jr., Mohanty, S., et al.: Mixed vascular malformations of the brain: Clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 1993; 33:179-184.
33. Simard JM, García B, Ballinger WE, et al. Cavernous Angioma: A review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery* 1986;18:162-172.
34. Hayman LA, Evans RA, Ferrell R, et al. Familial Cavernous Angiomas: Natural history and genetic study over a 5 year period. *Am J Med Genet* 1982;11:147-160.
35. Yu-Quan S, Chen X-Ch. A proposed scheme for grading intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:484-489.
36. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-483
37. Osborn A. Malformaciones vasculares intracraneales. In: Osborn A. *Neurorradiología Diagnóstica*. Madrid: Harcourt Brace 1998, cap 11, 284-329.
38. Osborn A. Malformaciones vasculares. In: Osborn A. *Angiografía cerebral*. Madrid: Marbán 2000, cap 13, 277-312.

39. Sisti, M. B., Kader, A., and Stein, B. M.: Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J. Neurosurg* 1993; 79:653-658
40. Andrews, B. T., and Wilson, C. B.: Staged treatment of arteriovenous malformations of the brain. *Neurosurgery* 1987; 21:314-319
41. Korosue, K., and Heros, R. C.: Complications of complete surgical resection of arteriovenous malformations of the brain. In Barrow, D. L., ed.: *Intracranial Vascular Malformations: Neurosurgical Topics*. Park Ridge, IL, American Association of Neurological Surgeons, 1990, pp. 157-168.
42. Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, et al. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurg* 1991;75:856-864.