



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**FACTORES DE OBLITERACION TEMPRANA EN
MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS TRATADAS CON
RADIONEUROCIROGIA (LINAC)**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROCIROGIA**

**PRESENTA:
DR. ENRIQUE DE OBIETA CRUZ**

**TUTOR DE TESIS:
DR. MIGUEL ANGEL CELIS LOPEZ.**

MEXICO, D.F. FEBRERO 2008



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.

COAUTORES

Dr. Sergio Moreno Jiménez.

Jefe de la Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Directivos

Dr. Ricardo Colín Piana
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Sergio Gómez Llata Andrade
Subdirector de Neurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Profesor Titular del Curso

Dr. Miguel Ángel Celis López
Director Médico
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Tutor de Tesis

DEDICADO

A María José y Enrique, quienes son mi felicidad y el mejor motivo para seguir superándome.

A mi esposa por su amor, apoyo y paciencia incansable.

A mis padres por otorgarme una vida dichosa, y por su esfuerzo para convertirme en una persona productiva para la sociedad.

A mis hermanos, primos y toda mi familia por apoyarme durante toda la vida.

A todos los maestros que guiaron mis pasos en la neurocirugía

A las autoridades de la Armada de México que me permitieron formarme en un lugar de excelencia.

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. ANTECEDENTES	4
IV. OBJETIVO	9
V. HIPÓTESIS	9
VI. JUSTIFICACIÓN	10
VII. METODOLOGÍA	10
VIII. RESULTADOS	12
IX. DISCUSIÓN	14
X. CONCLUSIONES	16
XI. TABLAS Y GRAFICAS	17
XII. REFERENCIAS	22

I. RESUMEN

Existen diferentes modalidades para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas: la microcirugía, terapia endovascular y la radiocirugía, siendo la última un procedimiento que en la actualidad se ha incrementado considerablemente. El objetivo del presente estudio fue identificar los diferentes factores que se asocian a la obliteración temprana (dentro de los primeros 18 meses) de una MAV, ya sean morfológicos o propios del tratamiento con radiocirugía.

El estudio consiste en una cohorte mixta, analizando 74 pacientes tratados con radiocirugía en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con un acelerador lineal, BrainLab Novalis, durante Enero del 2003 al de 2005.

Se prescribió la dosis de radiación de acuerdo a la técnica empleada en la unidad de radiocirugía del INNN.¹⁶, en todos los casos se utilizó un solo isocentro y el colimador multi-hojas. Se obtuvo un volumen medio de 6.75 cm³ y una mediana de 4.65 cm³ con un rango de 0.18 – 47.15 cm³, se realizaron cuatro categorías de acuerdo al volumen: categoría 1 (< 1.0 cm³), categoría 2 (1.1 – 4.0 cm³), categoría 3 (4.1 – 10 cm³) y categoría 4 (> 10 cm³). El grado de Spetzler-Martin, fue el siguiente: G I 1 paciente (1.4%), G II 16 (21.6%), G III 41 (55.4%), G IV 12 (16.2%) y G V 4 (5.4%).

La oclusión temprana se presentó en 20 casos (27%), encontrando que de todas las variables analizadas: edad, elocuencia, tratamiento previo, grado de Spetzler-Martin, el RBAS y el RBAS modificado, así como la dosis administrada no se asociaron a la obliteración temprana, solo el volumen tiene asociación, siendo estadísticamente significativo con una $p = 0.002$. De acuerdo al volumen por categoría se presentó la siguiente obliteración temprana: categoría 1 (62.5%), categoría 2 (42.3%), categoría 3 (4%) y categoría 4 (18.7%).

CONCLUSION

El presente trabajo es de los pocos en la literatura que identifica los factores asociados a la obliteración temprana, solo existe la publicación de Nagaraja²⁷ en la cual el autor encontró una obliteración temprana del 22%, pero no logro identificar ningún factor asociado a la oclusión temprana. Siendo el presente trabajo un intento valido por predecir la oclusión temprana, con el objetivo de disminuir al máximo el periodo de latencia y el resangrado.

El volumen es el factor más importante y que puede predecir la obliteración temprana, siendo las malformaciones con un volumen menor a 4.0 cm^3 las que tienen la mayor probabilidad de ocluirse tempranamente. La presente serie es una de las que maneja un volumen medio mayor a las ya publicadas con adecuado porcentaje de obliteración.

II. INTRODUCCION

La radiocirugía es otra forma de tratamiento para las malformaciones arteriovenosas, en especial para aquellas que no pueden ser resecadas por la morbilidad y mortalidad postoperatoria. En el presente estudio se identificaron aquellos factores que favorecen la obliteración temprana, definida como la oclusión de la malformación arteriovenosa en un periodo no mayor a 18 meses. Se incluyeron a aquellos pacientes que recibieron radiocirugía como tratamiento de una malformación arteriovenosa en la unidad de radioneurocirugía del INNN de Enero del 2003 al de 2005, que recibieron dosis única y que contaban con expediente clínico completo.

Es importante definir cuales son los factores morfológicos que participan en la obliteración temprana de las malformaciones tratadas con radiocirugía, y determinar que paciente es el candidato ideal para recibir este tipo de tratamiento, eliminando así al máximo el riesgo de sangrado durante el periodo de latencia, tiempo que transcurre para que se ocluya una malformación, el cual puede prolongarse en ocasiones a más de dos años.

III. ANTECEDENTES

Las malformaciones cerebrovasculares son un grupo heterogéneo de anomalías vasculares clasificadas por McCormick, dentro de la cuales encontramos a las malformaciones arteriovenosas, malformaciones cavernosas, malformaciones venosas y las telangiectasias.¹

Las malformaciones arteriovenosas son lesiones que se definen por la presencia de cortocircuitos arteriovenosos a través de un nido de conexiones vasculares tortuosas y enrolladas, que conectan arterias con venas de drenaje.

Histológicamente encontramos células dentro de los nidos que muestran cambios reactivos crónicos y se piensa que no son funcionales; los componentes vasculares conservan las características estructurales de las arterias nutricias y venas de drenaje, pero no encontramos capilares entre estos dos elementos, creando así cortocircuitos arteriovenosos directos. Ambos elementos, venosos y arteriales, muestran hipertrofia en sus paredes. Microscópicamente la lamina elástica de la intima está intacta, pero muestra casi siempre degeneración o deficiencias, las venas son diferenciadas por su tamaño y la ausencia de elástica, ambas muestran hiperplasia de la muscularis.^{1, 2}

EMBRIOLOGIA:

La teoría más popular sobre el origen de las malformaciones arteriovenosas, sostiene que el problema se desarrolla entre los días 45 y 60 de la embriogenesis, la circulación primitiva del cerebro inicia alrededor de la cuarta semana de la vida embrionaria, donde existe una red capilar sobre todo el cerebro. Algunos capilares se fusionan en estructuras largas y luminarias al tiempo que el plexo primitivo se diferencia en componentes aferentes, eferentes y capilares.

Otra teoría sostiene que las malformaciones arteriovenosas resultan de la persistencia de conexiones directas entre las futuras partes arterial y venosa del plexo.¹

Mullan propuso que las malformaciones se forman posiblemente cercanas a la etapa embrionaria de 80 mm., sus observaciones le permitieron especular que las malformaciones se forman durante la etapa de absorción de las múltiples venas piales dúrales subaracnoideas (40-80 mm), con posible crecimiento posterior, contrastando con la naturaleza estática de estas lesiones.

Lasjaunias enfatizó que las malformaciones son el resultado de una disfunción biológica del proceso de remodelamiento al unirse los capilares con las venas, y sugirió que estas pueden resultar de un mantenimiento controlado genéticamente y homeostasis, más que una anomalía estructural congénita. Este mismo autor concluyó que las malformaciones grandes se forman probablemente de una mutación temprana en la embriogénesis y las pequeñas por un evento causal tardío. Actualmente las teorías que consideran el origen de las malformaciones arteriovenosas continúan siendo especulativas.²

EPIDEMIOLOGIA:

La prevalencia de las MAVS, deriva de estudios cooperativos de hemorragia subaracnoidea, series de autopsias y del grupo de estudio de las malformaciones arteriovenosas, estimando una prevalencia de 140-300 por 100,000 habitantes, afectando por lo tanto al 0.14 – 0.50% de la población; estableciendo un riesgo de sangrado entre 1.3 – 4.0% anualmente después del diagnóstico de las MAVS que se presentaron sin hemorragia, y del 17.8% anual en aquellos pacientes que se manifestó la malformación arteriovenosa con hemorragia. La morbilidad posterior a una hemorragia por MAV es del 53-81%, mientras que la mortalidad es del 10-17.6%.^{2,5,6}

TRATAMIENTO:

Actualmente existen tres modalidades de tratamiento para las malformaciones arteriovenosas: la microcirugía, terapia endovascular y radiocirugía, estas tienen un rol establecido en el tratamiento de esta patología. Por lo anterior la decisión final acerca del tratamiento más apropiado para cualquier paciente con una malformación arteriovenosa, debe tomar en cuenta diversos factores como son: la edad, el estado neurológico, factores de riesgo asociados y las características angioarquitectónicas de la lesión.^{6, 8, 9, 10}

Se han utilizado diferentes tipos de radiación ionizante en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas como la obtenida por un tubo de rayos X, terapia multifraccionada o por un acelerador lineal de mega voltaje sin estereotaxia o con auxilio de ésta, administrando dosis única y multifraccionada, también se han utilizado los rayos gamma obtenidos de fuentes de cobalto igualmente utilizando o no la estereotaxia y de igual forma se ha utilizado el ciclotrón.¹¹

HISTORIA DE LA RADIOCIRUGIA:

En cuatro décadas, desde que Lars Leksell propuso el término y la tecnología de radiocirugía estereotáctica, se ha utilizado para tratar una amplia variedad de malformaciones vasculares intracraneales y tumores cerebrales. Las malformaciones arteriovenosas (MAVS), son la patología con la indicación más precisa para recibir un tratamiento radioquirúrgico, utilizando diferentes técnicas en todo el mundo. Muchos pioneros han abogado por la radiocirugía en dosis única, a dosis alta y pequeños volúmenes irradiados como una alternativa.

Leksell originó la radiocirugía estereotáctica en 1951, cuando unió un tubo de rayos X de ortovoltaje, con un aparato guiado por estereotaxia; en 1960 Kjellberg y colaboradores irradiaron MAVS con partículas pesadas.

El primer gamma knife, una multifuente de cobalto, CO^{60} , inicio en 1968 como una alternativa y herramienta práctica para el neurocirujano en la cirugía funcional convencional. En los siguientes doce años la principal indicación para la radiocirugía fueron las malformaciones arteriovenosas, en 1980 iniciaron en Buenos Aires, Argentina y Sheffield, Inglaterra nuevas unidades de gamma knife (GK). La primera unidad en Norteamérica fue inaugurada en Pittsburg, Pennsylvania en 1987.³

CAMBIOS RADIOBIOLÓGICOS:

La radiocirugía parece producir en las MAVS, una obliteración inducida por la proliferación celular en el endotelio, engrosamiento gradual de los vasos hasta que ocurre la oclusión, este proceso vaso oclusivo se desarrolla lentamente posterior a la radiocirugía, con la merma progresiva de la malformación arteriovenosa.⁴ El cambio más temprano posterior a la radiación ocurre en los vasos de menor calibre, caracterizado por edema de las células endoteliales acompañado de basofilia; a las semanas o meses la degeneración endotelial progresa a necrosis con aumento del exudado intersticial, ocurren fisuras en los vasos permitiendo microhemorragias (ruptura de la barrera hematoencefálica). En respuesta a esta lesión ocurre una tercera etapa con aumento en la actividad fibroblástica y hay una proliferación de las células endoteliales sobrevivientes con aumento en el depósito de colágeno en la media de las paredes vasculares. Ocurre la fibrosis de la adventicia, mientras continua la proliferación de la íntima como parte de la respuesta remodeladora e inflamatoria, ocurriendo así la obliteración del lumen vascular.^{11, 12}

FACTORES EN EL TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGIA:

La radiocirugía es una modalidad efectiva en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas y menos invasiva que alcanza un intervalo de obliteración a los dos o tres años del procedimiento en el 60-89% de los casos; esto correlaciona de forma

inversamente proporcional con el volumen del nido, ya que se logra un 100% de obliteración en las menores de 1 cm³, 85% en los que tienen un volumen de 1-4 cm³, y un 58% en los que tienen 4-10 cm³. Colombo también ha estudiado esta relación, pero respecto al diámetro de la MAV, y encontró un 96.5% de obliteración en las menores de 15 mm. 73.9% en las que su diámetro varió entre 15 y 25 mm, y 33.3% en las mayores de 25 mm. Un factor también fundamental es la dosis en los márgenes de la MAV, ya que, cuando es de 15 Gy, la obliteración completa obtenida es del 56.5%; pero cuando es de más de 20 o 25 Gy, se obtiene un 66.7 y 87.5% respectivamente.⁷

Los factores que de manera general favorecen la obliteración total del nido malformativo son:

1. tamaño pequeño
2. vena única de drenaje
3. bajo grado de Spetzler y Martin
4. MAV compactas
5. dosis altas
6. flujo bajo

Las causas más frecuentes relacionadas con el fallo en el tratamiento son:

1. Inadecuada localización del objetivo
2. Inadecuada definición del nido
3. Reexpansión del nido
4. Recanalización del nido después de la embolización
5. Gran volumen
6. Dosis subóptimas
7. Fístulas intranidales

La complicación fundamental de este procedimiento radica en la hemorragia durante el período de latencia, que oscila en un 2.7-16%, ya que la aparición de un déficit neurológico relacionado con la radiación se encuentra sólo en el 2-5% de los casos, con una mortalidad entre el 0.9 y el 3%.^{2, 7} Los pacientes con obliteración parcial con presencia de nido malformativo remanente requieren resección quirúrgica, embolización o, como un concepto más reciente, la reirradiación y, en el caso de las malformaciones grandes, la irradiación por etapas.⁷

IV. OBJETIVOS

1. Determinar si los factores morfológicos, predicen la obliteración temprana de las malformaciones arteriovenosas tratadas con radiocirugía
2. Determinar si la dosimetría está asociada a la obliteración temprana de las malformaciones arteriovenosas.

V. HIPOTESIS

En el tratamiento con radioneurocirugía de las malformaciones arteriovenosas los factores morfológicos son los que principalmente predicen la obliteración temprana.

VI. JUSTIFICACION

Es importante definir cuales son los factores morfológicos que participan en la obliteración temprana (oclusión dentro de los primeros 18 meses) de las malformaciones arteriovenosas tratadas con radiocirugía, y así determinar que paciente es el candidato ideal para recibir este tipo de tratamiento y eliminar al máximo el riesgo de sangrado durante el periodo de obliteración (periodo de latencia), el cual puede prolongarse en ocasiones a más de dos años.

VII. METODOLOGIA

DISEÑO: Observacional, cohorte mixto

POBLACION Y MUESTRA

Durante el periodo de Enero del 2003 al de 2005, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, se trataron 87 pacientes consecutivos con el diagnóstico de malformación arteriovenosa mediante radiocirugía, con un acelerador lineal (BrainLab Novalis 5.31, Alemania). Se incluyeron 74 pacientes, los cuales cuentan con expediente completo y seguimiento de cuando menos dos años, fueron excluidos 7 pacientes por perdida del seguimiento y 6 por haber recibido tratamiento fraccionado. A todos los pacientes se les explicó e informo de su padecimiento, necesidad del procedimiento y posibles complicaciones; todos y cada uno de ellos firmó una carta de consentimiento informado.

VARIABLES: Edad, sexo, volumen, elocuencia, tipo de drenaje de la malformación arteriovenosa, grado de Spetzler-Martin, el RBAS¹³, de sus siglas en inglés, radiosurgery based arteriovenous malformations score y, el RBAS modificado¹⁴, ver tabla 1.

También se considero al tratamiento recibido previo a la radiocirugía: microcirugía, embolización y radiocirugía previa, al igual que la dosimetría.

INTRUMENTOS DE MEDICIÓN: Volumetría mediante imagen por resonancia magnética, IRM, angiotomografía, y angiografía bidimensional.

TECNICA DE TRATAMIENTO

Previo a la colocación del marco de estereotáxia se realizó una IRM y angiogresonancia en un resonador de 3 Teslas, se colocó el marco (BrainLab, Alemania) bajo anestesia local, a continuación se colocó la caja de localización realizando una angiotomografía y una angiografía, posteriormente se realizó la fusión de imágenes en la estación de trabajo para la planeación del tratamiento con el software de BrainLab, delineando el nido de la malformación.¹⁵ Se prescribió la dosis total de radiación de acuerdo al volumen del blanco (target) y de la localización de la malformación arteriovenosa, en todos los casos se utilizó un solo isocentro y el colimador multi-hojas, de acuerdo a la técnica empleada en la unidad de radiocirugía del INNN.¹⁶

VIII. RESULTADOS

De los 74 pacientes analizados 36 (48.6%) fueron del género femenino y 38 (51.4%) del masculino, con una edad media de 29 años y un rango de 8 – 54 años. El seguimiento cuando menos fue de dos años con una media de 39 meses y un rango de 25 – 49 meses. De acuerdo al grado de Spetzler-Matin, se obtuvieron las siguientes frecuencias: G I 1 paciente (1.4%), G II 16 (21.6%), G III 41 (55.4%), G IV 12 (16.2%) y G V 4 (5.4%). Los pacientes que recibieron tratamiento previo, embolización 18 pacientes (24.3%), embolización y microcirugía 4 (5.4%), microcirugía 5 (6.8%), radiocirugía 2 (2.7%) y ninguno 45 (60.8%), ver gráfica 1.

En cuanto al volumen de las malformaciones arteriovenosas se obtuvo una media de 6.75 cm³ y una mediana de 4.65 cm³ con un rango de 0.18 – 47.15 cm³, se realizaron cuatro categorías de acuerdo al volumen, de la siguiente forma: categoría 1 (< 1.0 cm³), categoría 2 (1.1 – 4.0 cm³), categoría 3 (4.1 – 10 cm³) y categoría 4 (> 10 cm³). En la tabla 2 se muestran las características clínicas de los pacientes. La localización de las malformaciones de acuerdo al RBAS¹³, se distribuyó de la siguiente forma: localización 0 (frontal o temporal) 26 pacientes (35.13%), localización 1 (parietal, occipital, intraventricular, cuerpo calloso o cerebelo) 21 pacientes (28.37%) y, localización 2 (ganglios basales, tálamo, o tallo cerebral) 27 pacientes (36.48%). La localización de acuerdo al RBAS modificado¹⁴, en donde los autores evalúan la escala solo con dos localizaciones, localización 1 (ganglios basales, tálamo o tallo cerebral) 27 pacientes (36.48%) y, las demás como localización 0, 47 pacientes (63.52%).

En la escala de RBAS se obtuvo una media de 1.56 y una mediana de 1.50, para el RBAS modificado la media fue de 1.44 y la mediana de 1.35, para ambos el rango fue similar desde 0.45 – 5.25. Se prescribió la dosis total de radiación obteniendo una media de 18.55 Gy, una mediana de 18 y un rango de 13 – 22.22 Gy, en todos los casos se utilizó

un solo isocentro y el colimador multi-hojas. La técnica empleada más frecuentemente fue la de los arcos dinámicos en 54 pacientes 72.97%, campos estáticos en 13 pacientes 17.56%, intensidad modulada en 6 pacientes 8.10% y conos en un paciente 1.35%, ver la gráfica 2.

En el presente estudio no se presentaron complicaciones en 64 pacientes (86.48%), en 7 pacientes se presentó edema (9.45%), de los cuales dos requirieron oxígeno hiperbárico ya que no presentaron mejoría con esteroides, en 3 pacientes se presentó resangrado (4.05%), en un paciente 22 meses posterior al tratamiento, en el segundo paciente 4 meses después, ambos presentaron recuperación sin secuelas agregadas y el tercer paciente 7 meses posterior a la radiocirugía, siendo este la única defunción, 1.3% de mortalidad, la cual fue secundaria al resangrado. Ver la gráfica 3.

La oclusión temprana se presentó en 20 casos (27%), para los cuales se analizaron los factores antes descritos, encontrando que la edad no está asociada a la obliteración temprana con una $p = 0.499$, la elocuencia, tratamiento previo, el grado de Spetzler-Martin, el RBAS y el RBAS modificado, así como la dosis administrada fueron variables sin relación para la obliteración temprana, solo el volumen tiene asociación con la obliteración temprana, siendo estadísticamente significativo con una $p = 0.002$; ver la tabla 3 para los valores de p y alfa.

Al realizar el modelo de regresión logística^{17, 18, 19, 20} se emplearon todos los casos de oclusión de la cohorte para obtener un modelo más adecuado, en 37 pacientes se presentó la obliteración de la malformación arteriovenosa, representando el 50%, de este porcentaje se obtuvo una media de 19.13 meses, una mediana de 18 meses y un rango de 6 – 43 meses.

Encontrando en dicho modelo que la dosis se asocia significativamente a la obliteración total con una $p = 0.006$ y que tiene interacción el volumen de la malformación arteriovenosa en la oclusión con una $p = 0.434$, obteniendo un valor de intersección de las

variables de $p = 0.008$, en la tabla 4 se muestran los valores obtenidos de la regresión logística. A continuación se muestra la ecuación del modelo, representando esta la probabilidad de que ocurra el evento, obliteración de la malformación arteriovenosa de acuerdo a un volumen y una dosis aplicada.

$$\text{OBLITERACION} = 1 / (1 + \exp(-(-8.088 + 3.485 \times \text{Volumen} + 0.423 \times \text{Dosis})))$$

Para este modelo se obtuvo un área bajo la curva ROC^{21, 22} de 0.679 con una especificidad de 65.57% y una sensibilidad de 62.16%, ver la gráfica 4.

IX. DISCUSION

Existen diversas publicaciones que asocian diferentes factores a la obliteración de la malformación arteriovenosa tratada con radiocirugía, como es el caso de Pollock y cols²³ que determinan cuatro factores asociados al éxito en el tratamiento de dichas lesiones: volumen pequeño, número de venas de drenaje, paciente joven, y localización hemisférica de la malformación. Friedman y cols²⁴ correlacionan con un buen resultado las dosis altas y los grados bajos de Spetzler-Martin; otras publicaciones de igual forma mencionan los factores morfológicos de la malformación y los factores técnicos asociados a la obliteración.^{25, 26} Pero en relación a factores de obliteración temprana solo existe la publicación de Nagaraja y cols.²⁷ que estudiaron 40 malformaciones arteriovenosas en busca de factores que pudieran predecir la obliteración, analizando la localización del nido, la dimensión lineal del nido, el volumen, tipo de nido y el drenaje sin encontrar alguno que estuviese asociado significativamente, de igual forma la dosis y la embolización previa no se encontraron con asociación a la obliteración; siendo esta la única publicación que menciona los factores de obliteración temprana, con una oclusión del 22%.

En el presente estudio encontramos que el volumen de la malformación se asocia a la obliteración temprana, siendo este significativo con una $p = 0.002$, ocluyéndose tempranamente 20 para un 27%, porcentaje muy similar al publicado por Nagaraja, de acuerdo al volumen por categoría se presentó la siguiente obliteración temprana: categoría 1 (62.5%), categoría 2 (42.3%), categoría 3 (4%) y categoría 4 (18.7%). Oppenheim y cols⁴, reportaron un 40% de obliteración temprana, Inoue y Ohye²⁸ publicaron un 63% de oclusión a 12 meses en malformaciones arteriovenosas de bajo flujo, ambas publicaciones no aportan otro dato sobre los factores de obliteración y la primera no menciona las características morfológicas de las malformaciones estudiadas. La obliteración total del presente estudio fue del 50% (37 casos) con un volumen medio de 6.75 cm^3 valores que contrastan con los obtenidos por Pollock²⁹ con un 64% de obliteración en su serie y un volumen medio de 5.7 cm^3 , Flickinger³⁰ reporta 72% de oclusión con una media de 4.1 cm^3 , Karlsson³¹ reportó 80% con un volumen medio de 3.6 cm^3 y finalmente Shin y cols³², presentan su serie con una obliteración del 90% en lesiones con un volumen medio de 1.9 cm^3 ; demostrando de esta forma que la presente serie maneja volúmenes mayores y por lo tanto disminuye el porcentaje de obliteración, siendo así la obliteración inversamente proporcional al volumen de la malformación arteriovenosa.

Las complicaciones de esta serie son similares a los publicados en la literatura mundial con un 9.45% de edema posradiación, 4.05% de resangrado, de estos tres pacientes uno falleció representando 1.3% de mortalidad y un 86.48% sin complicaciones, porcentajes similares a los reportados por Friedman²⁴ con un 4.7% de complicaciones inducidas por la radiación y 10% de resangrado; Pollock²³ reporta una mortalidad de 4% por resangrado.

Existen diferentes modelos para predecir la obliteración como el Índice K^{31} , el índice para predecir obliteración³³ (OPI), el índice conformal empleado en la universidad de Florida²⁴ (UFIC), el RBAS¹³ y el RBAS modificado.¹⁴ El modelo desarrollado en el presente

trabajo es un intento más para predecir la obliteración, disminuir al máximo el periodo de latencia y por consiguiente el riesgo de resangrado, sirviendo para elegir de una forma más efectiva a los pacientes candidatos a tratamiento con radiocirugía.

Moreno y cols.^{16, 34} al igual que Andrade-Souza y cols.³⁵ evaluaron el RBAS encontrándolo efectivo para predecir la obliteración y el buen resultado posterior al tratamiento, pero al predecir la obliteración temprana como se observa en el presente trabajo no es significativo, al final cualquier modelo nos sirve para mejorar el tratamiento en espera de excelentes resultados.

X. CONCLUSIONES

No existen publicaciones que analicen los factores de obliteración temprana a excepción de la publicación de Nagaraja, siendo el presente trabajo un intento válido por predecir la oclusión temprana, con el objetivo de disminuir al máximo el periodo de latencia y el resangrado. Los diferentes modelos son una guía para elegir el tratamiento ideal para el paciente adecuado, concluyendo que el volumen es el factor más importante y predictor de la obliteración temprana, siendo las malformaciones con un volumen menor a 4.0 cm^3 las que tienen la mayor probabilidad de ocluirse tempranamente, siendo la dosis y el volumen los factores principales para el éxito del tratamiento, como se ha observado en las diferentes series de malformaciones tratadas con radiocirugía. La presente serie es una de las que maneja un volumen medio mayor a las ya publicadas con adecuado porcentaje de obliteración.

XI. TABLAS Y GRAFICAS

TABLA 1
SISTEMA DE GRADACION DE LA MAV PARA RADIOCIRUGIA (RBAS)

RBAS
0.1 x (volumen, cc) + 0.02 x (edad, años) + 0.3 x (localización 0, 1, 2)
Localización 0 = frontal, temporal
Localización 1 = parietal, occipital, intraventricular, cuerpo calloso, cerebelo
Localización 2 = ganglios basales, tálamo, tallo cerebral
RBAS MODIFICADO
0.1 x (volumen, cc) + 0.02 x (edad, años) + 0.5 x (localización 0, 1)
Localización 1 = ganglios basales, tálamo, tallo cerebral
Localización 0 = otros
Radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale (RBAS)

TABLA 2
CARACTERISTICAS CLINICAS

VOLUMEN	N	EDAD MEDIA	RANGO	GENERO F/M	HEMORRAGIA	DRENAJE P/S	ELOCUENCIA
1	8	26.5	17 - 49	6/2	6 (75%)	6/2	6(75%)
2	26	29	11 - 50	9/17	18(69.2%)	16/10	20(76.9%)
3	24	31.7	16 - 54	11/13	11(45.8%)	17/7	20(83.3%)
4	16	26.6	8 - 42	10/6	8(50%)	11/5	16(100%)
TOTAL	74	29.1	8 - 54	36/38	43(58.1%)	50/24	62(83.7%)

Categoría 1 (< 1.0 cm³), categoría 2 (1.1–4.0 cm³), categoría 3 (4.1–10 cm³) y 4 (> 10 cm³).

TABLA 3
RESULTADOS DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A OBLITERACION TEMPRANA

VARIABLE	CHI CALCULADA	CHI CRITICA	GDL	P - VALOR	ALFA
RBAS	3.213	3.841	1	0.073	0.05
RBAS MOD.	1.242	3.841	1	0.265	0.05
SM	7.011	9.488	4	0.135	0.05
ELOCUENCIA	1.556	3.841	1	0.212	0.05
OTRO TX	2.909	9.488	4	0.573	0.05
EDAD	0.458	3.841	1	0.499	0.05
DOSIS	3.136	5.991	2	0.209	0.05
VOLUMEN	15.098	7.815	3	0.002	0.05

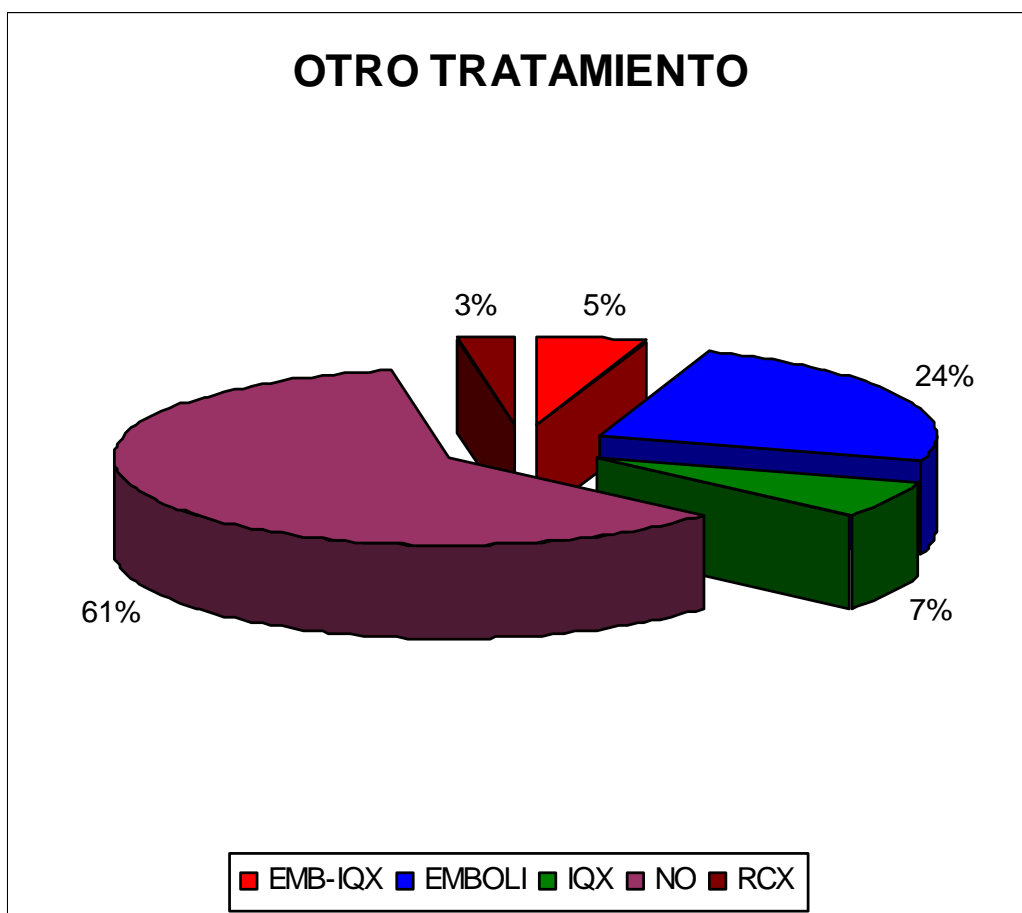
CHI (Chi² calculada y critica) GDL (grados de libertad), valor de p y de alfa.

TABLA 4
PARAMETROS DEL MODELO DE REGRESION LOGISTICA

VARIABLE	COEFICIENTE	ERR. EST	CHI	P-VALOR	L.INF 95%	L.SUP 95%
INTERSECCION	-8.088	3.069	6.944	0.008	-14.104	-2.072
VOLUMEN	0.035	0.045	0.611	0.434	-0.053	0.122
DOSIS	0.423	0.155	7.503	0.006	0.120	0.726

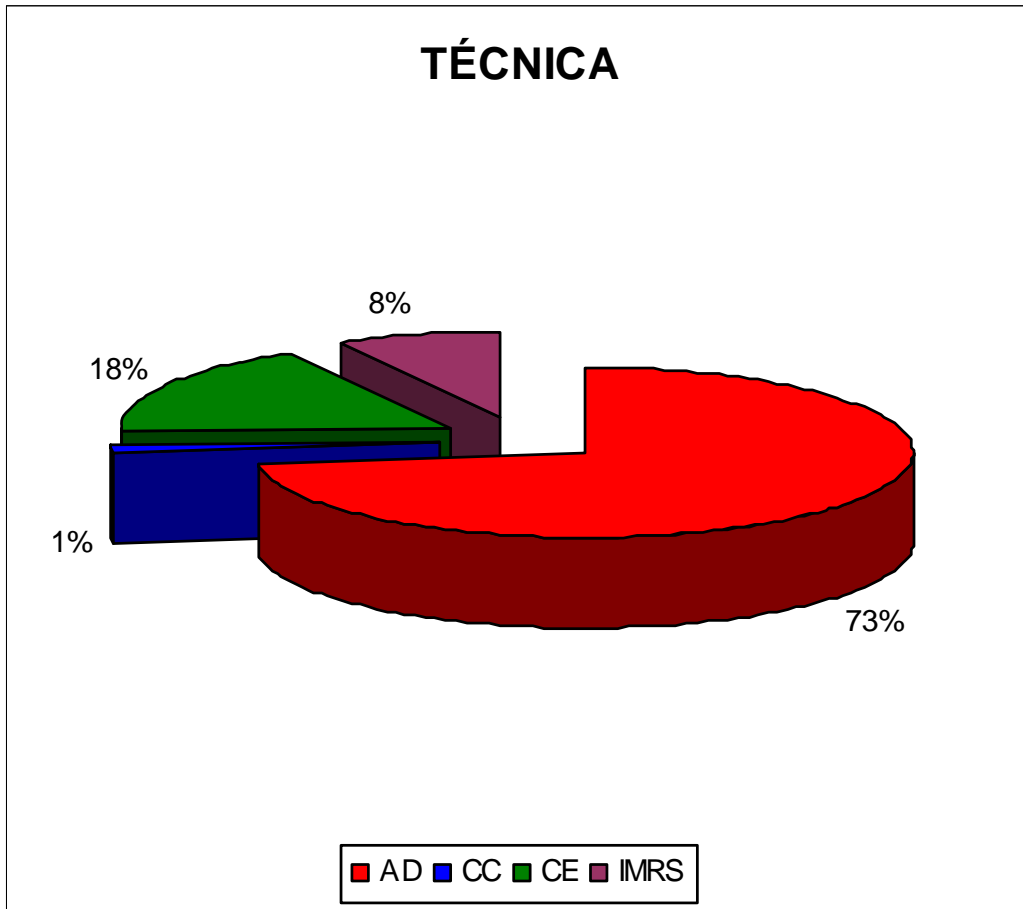
ERR. EST. (Error estándar), CHI (Chi² de Wald), L.INF 95% (Limite inferior 95%), L.SUP95% (Limite superior 95%)

GRAFICA 1
TRATAMIENTO PREVIO A LA RADIOCIRUGIA



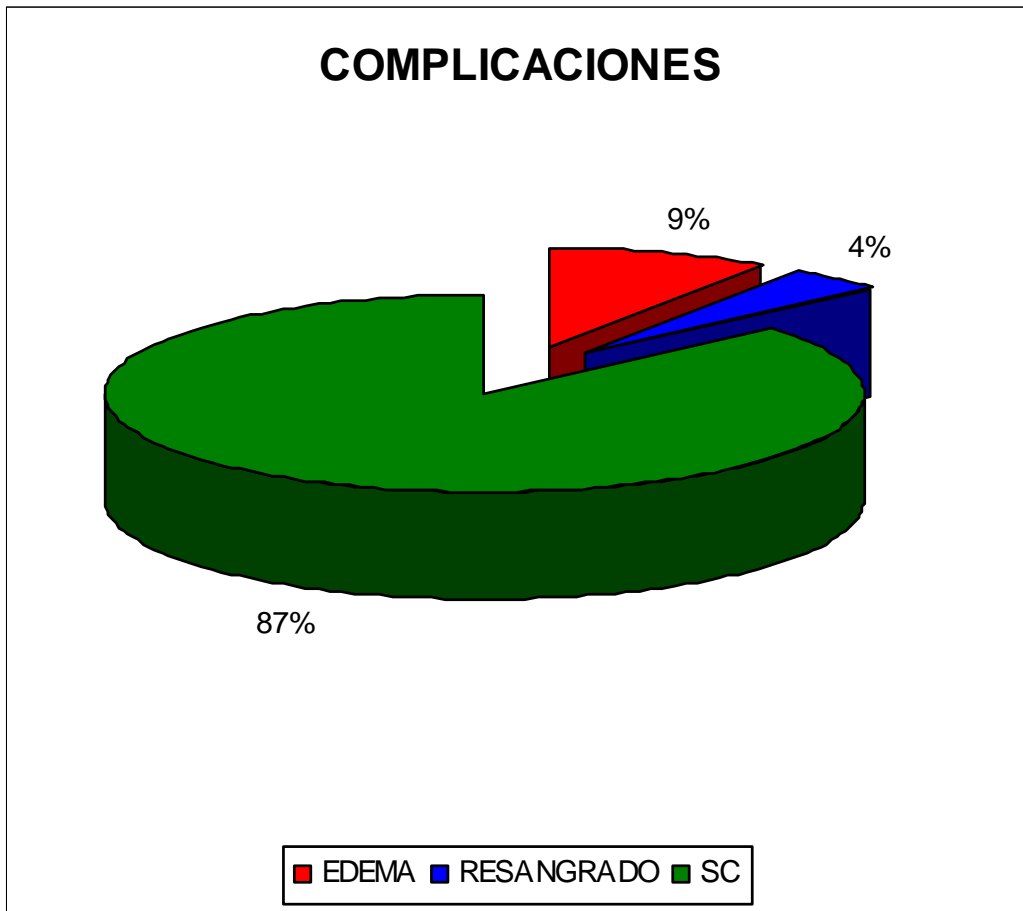
EMB-IQX (embolización y microcirugía), EMBOLI (embolización), IQX (microcirugía) NO (sin tratamiento previo a la radiocirugía) y RCX (radiocirugía previa).

GRAFICA 2
TECNICA EMPLEADA EN EL TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGIA.



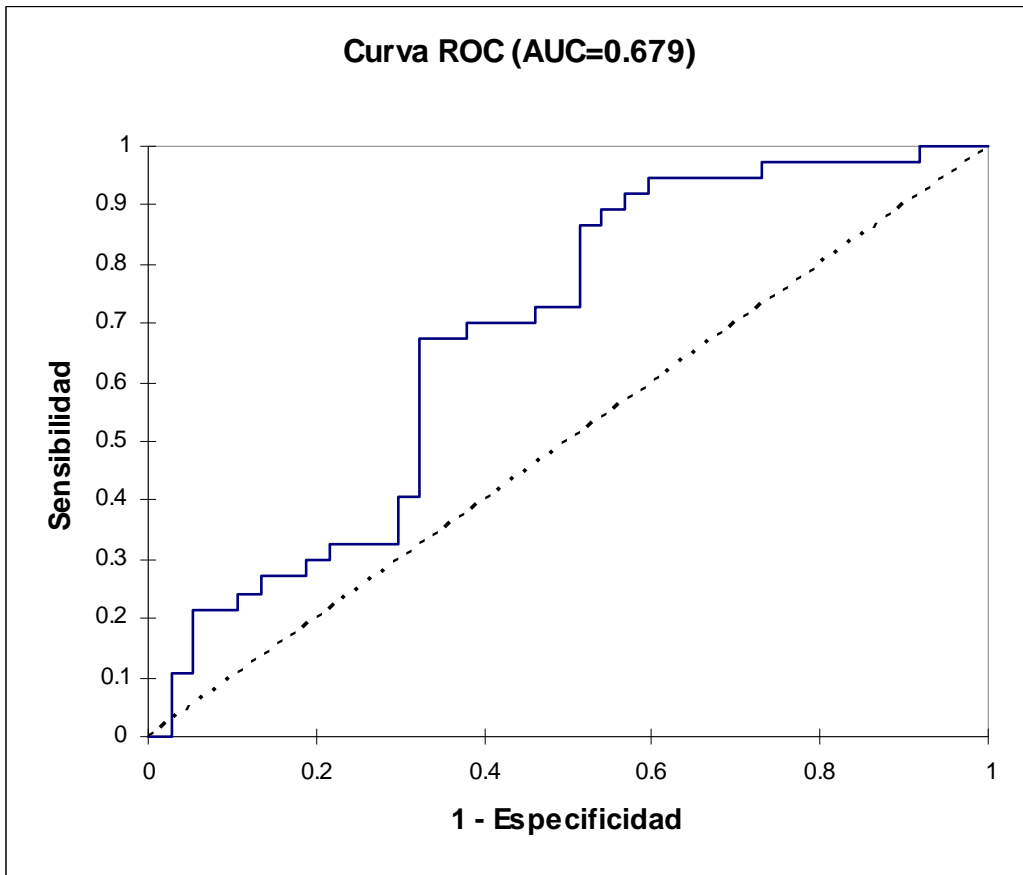
AD (arcos dinámicos), CC (conos), CE (campos estáticos), IMRS (intensidad modulada)

GRAFICA 3
COMPLICACIONES POST-RADIACION



SC (sin complicaciones)

GRAFICA 4
CURVA ROC



AUC (Área bajo la curva)

XII. REFERENCIAS

1. Neurological Surgery, Youmans, Fourth Edition. W.B. Saunders Company
2. Ian Fleetwood, Gary Steinberg. Arteriovenous Malformations. Lancet 2002; 359: 863-73
3. Neurosurgery Clinics of North America. Vol. 3 no. 1, Enero de 1992
4. Oppenheim C, Francois Meder J, Trystram D, et al. Radiosurgery of Cerebral Arteriovenous Malformations: Is an Early Angiogram Needed? Am J Neuroradiol. 1999; 20:475-481
5. The Arteriovenous Malformation Study Group. Arteriovenous malformations of the brain in adults. N Engl. J Med. 1999; 340: 1812 – 18.
6. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, et al. Recommendations for the Management of Intracranial arteriovenous Malformations. Stroke. 2001; 32: 1458 – 1471.
7. Fernández Melo R, López Flores G, Cruz García O. Modes of treatment for arteriovenous malformations of the brain. Rev Neurol. 2003; 37 (10): 967-975
8. Oliveira E, Tedeschi H, Raso J, Comprehensive management of arteriovenous malformations Neurological Research 1998; 20: 673 - 683
9. Lawton M, Hamilton M, Spetzler R, Multimodality Treatment of Deep Arteriovenous Malformations: Thalamus, Basal Ganglia, and Brain Stem Neurosurgery 1995; 37: 29 – 36
10. Deruty R, Pelissou-Guyotat D, Mottolese C, et al. Multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations Neurological Research 1995; 17: 169 – 177
11. Ogilvy Christopher S. Radiation Therapy for Arteriovenous Malformations: A Review Neurosurgery 1990; 26: 725 – 735
12. Schneider B, Eberhard D, Steiner L. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 1997; 87: 352 – 357

13. Pollock B, Flickinger J. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2002; 96: 79 - 85
14. Pollock B, Flickinger J. Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale
15. Moreno-Jiménez S, Celis-López M, Suárez-Campos J, et.al. Malformaciones arteriovenosas intracraneales y radiocirugía con LINAC: artículo de revisión. *Neurocirugía* 2006; 17: 317 – 324.
16. Moreno-Jiménez S, Celis-López M, Suárez-Campos J, et.al. Intracranial arteriovenous malformations treated with LINAC-based conformal radiosurgery: validation of the radiosurgery-based arteriovenous malformation score as a predictor of outcome. *Neurological Research*; 2007; 000: 1 – 5.
17. Lewis Steff. Regression Analysis. *Pract Neurol* 2007; 7: 259 – 264
18. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et. al. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49, 12 1373 - 1379
19. Hosmer D, Taber S, Lemeshow S The Importance of Assessing the Fit of Logistic Regression Models: A Case Study. *Am J Pub Health* 1991; 81 1630 – 1635
20. Greenland S, Schwartzbaum J, Finkle W. Problems due to Small Samples and Sparse Data in Conditional Logistic Regression Analysis. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 531 – 539
21. Moskowitz C. Semi-parametric estimation of the binormal ROC curve for a continuous diagnostic test. *Biostatistics* 2004; 5: 573 – 586
22. Hanley J, McNeil B. The Meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29 – 36
23. Pollock B, Flickinger J, Lunsford L, et. al. Factors Associated with Successful Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 1239 – 1247

24. Friedman W, Bova F, Bollampally S. Analysis of Factors Predictive of Success or Complications in Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Neurosurgery* 2003; 52: 296 - 308
25. Chang J, Woo J, Gou Y. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2000; 93: 96 – 101
26. Meder J, Oppenheim C, Blustajn J, et. al. Cerebral Arteriovenous Malformations: The Value of Radiologic Parameters in Predicting Response to Radiosurgery. *AJNR* 1997; 18: 1473 – 1483.
27. Nagaraja S, Lee K, Coley S, et. al. Stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: quantitative MR assessment of nidus response at 1 year and angiographic factors predicting early obliteration. *Neuroradiology* 2006; 48: 821 – 829.
28. Inoue H, Ohye C. Hemorrhage risks and obliteration rates of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2002; 97: 474 – 476.
29. Pollock B, Gorman D, Coffey R. Patient Outcomes After Arteriovenous malformation Radiosurgical Management: Results based on a 5 to 14 year follow up Study. *Neurosurgery* 2003; 52: 1291 – 1297.
30. Flickinger J, Pollock B, Kondziolka D, Lunsford L. A Dose-Response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1996; 36: 873 – 879.
31. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of Obliteration after Gamma Knife Surgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 1997; 40: 425 – 431.
32. Shin M, Maruyama K, Kurita H, et. al. Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. *J. Neurosurg.* 2004; 101: 18 – 24

33. Schwartz M, Sixel K, Young C, et. al. Prediction of Obliteration of Arteriovenous Malformations after Radiosurgery: the Obliteration Prediction Index. *Can. J. Neurol. Sci.* 1997; 24: 106 – 109.
34. Moreno-Jiménez S, Celis M, et. al. Intracranial arteriovenous malformations treated with linear accelerator-based conformal radiosurgery: clinical outcome and prediction of obliteration. *Surgical Neurology* 2007; 67: 487 – 492.
35. Andrade-Souza Y, Zadeh G, Ramani M, et. al. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler-Martin grading system to predict radiosurgical outcome.