



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado**

“ ”

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA**

Dr. Gerardo Antonio Díaz Molina

AUTOR

Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez

TUTOR

Ciudad de México 2016.



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.

**Dra. Aura A. Erazo Valle Solís**

Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez**

Profesor titular del curso de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

**Dra. Julita del Socorro Orozco Vázquez**

Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE

Tutor

**Dr. Gerardo Antonio Díaz Molina**

Servicio de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica

Autor

# ÍNDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>11</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>11</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>12</b>
<b>Población de estudio.....</b>	<b>12</b>
<b>Criterios de selección.....</b>	<b>12</b>
<b>Variables.....</b>	<b>13</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>14</b>
<b>Análisis estadístico.....</b>	<b>14</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>15</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>19</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>20</b>

## **Resumen**

Los Cavernomas Cerebrales son anomalías vasculares que pueden confundirse en su diagnóstico con otros trastornos vasculares. Habitualmente son asintomáticas, pero se hacen patentes cuando se presenta deterioro neurológico y crisis convulsivas secundarias a hemorragias en el sitio de la lesión vascular. Las imágenes de Resonancia Magnética se han convertido en el estándar de oro diagnóstico, existiendo a la fecha discrepancia sobre la eficacia diagnóstica entre las modalidades radiológicas.

**Objetivo:** Identificar el método de mayor eficacia diagnóstica de Cavernomas Cerebrales en un contexto sistematizado y metódico de publicaciones de la literatura médica.

**Material y Método:** A partir del año 2000, revisamos en los sistemas de búsqueda internacional PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCIENCE, COCHRANE Y ELSIEVER publicaciones relacionados con las técnicas radiológicas para el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales con las siguientes técnicas de Resonancia Magnética: Imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI), Eco gradiente 2T, RM T1 y T2 convencional, Tensor de difusión. La calidad metodológica de los artículos de acuerdo a su diseño de investigación se evaluó con las herramientas QUADAS-2, PRISMA y CONSORT.

**Resultados:** Encontramos 12 artículos relacionados con las técnicas de Resonancia Magnética utilizadas para establecer el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales con diseño de investigación transversal descriptivo (n = 6), transversal analítico (n = 4), ensayo clínico (n = 1) y Revisión narrativa (n = 1). En 6 publicaciones con diseño transversal, 4 fueron publicados en revistas de elevado impacto clínico (> 3) y puntuación QUADAS-2 > de 7. Las técnicas de RM utilizada fueron T1 y T2 con imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI). En 4 publicaciones con diseño Transversal Analítico, el factor de impacto clínico fue > 3 con puntuación QUADAS-2 > de 7, con mayor eficacia diagnóstica de la RM T2 con imágenes SWI. Una publicación de revisión narrativa del 2015 publicada en revista con factor de impacto de 2.1, destaca el uso combinado de imágenes de RM T2, con gradiente de ecografía y SWI. Un ensayo clínico publicado en revista con factor de impacto de 6.3 y 20 puntos de evaluación CONSORT utilizó imágenes T2 ponderadas y secuenciadas para guiar la neuronavegación quirúrgica en la resección de 18 Cavernomas Cerebrales.

**Conclusión:** El uso combinado de imágenes de Resonancia Magnética T2, Eco T2 y SWI identifican con elevada precisión la presencia de Cavernoma cerebral.

**Palabras Clave:** Cavernomas Cerebrales, Resonancia Magnética Diagnóstica, Revisión Sistematizada

## Abreviaturas

- **CONSORT (Consolidated Standars of Reporting Trials):** Estándares consolidados para el reporte de ensayos clínicos
- **ECO:** Imágenes de ecografía resonante
- **FI:** Factor de Impacto
- **PRISMA ( Quality of Reporting of Meta-Analyses):** Calidad de los reportes de Meta-Análisis.
- **QUADAS (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies):** Calidad de la evaluación de estudios diagnósticos.
- **RM:** Resonancia Magnética
- **SWI (Susceptibility of Weighted Images):** Imágenes de susceptibilidad ponderada
- **TC:** Tomografía Computada

## ANTECEDENTES

Los Cavernomas son lesiones hamartomatosas vasculares, no encapsuladas y bien delimitadas formadas por espacios vasculares sinusoidales, sin parénquima cerebral entre ellos. Representan uno de los 4 grandes tipos de malformaciones vasculares del sistema nervioso central, junto a las anomalías del desarrollo venoso, las malformaciones arteriovenosas y la telangiectasia capilar. Existen numerosos sinónimos en la literatura para referirse a esta malformación: Cavernomas, angiomas cavernosos, malformaciones cavernosas y malformación vascular angiográficamente oculta. Aunque originalmente se pensó que eran raros, se descubren cada vez con mayor frecuencia en los estudios de neuroimagen, sobre todo desde la aparición de la resonancia magnética (RM).<sup>1</sup>

Como habitualmente son asintomáticos, su frecuencia real no es bien conocida. Según series de autopsias, su prevalencia oscila en torno al 0.4% de los individuos, constituyendo del 5 al 13% de todas las malformaciones vasculares cerebrales (son la segunda en frecuencia tras las anomalías del desarrollo venoso). No existe predilección por sexos y suelen debutar entre la segunda y la quinta década de la vida.<sup>2, 3</sup>

Inicialmente se pensaba que todos los cavernomas tenían un origen congénito, sin embargo, se ha visto que son lesiones dinámicas en las cuales se producen cambios a lo largo del tiempo (aparición *de novo*, crecimiento, reducción de tamaño). Se han descrito varios factores asociados con su formación *de novo*: la irradiación craneal previa, las infecciones por virus, influencia hormonal, causas genéticas, siembra a lo largo de un trayecto de biopsia y las anomalías del desarrollo venoso. La asociación del cavernoma con las anomalías del desarrollo venoso hay que buscarla, pues su frecuencia puede estar en torno al 30% según lo informado en la literatura médica.<sup>4-8</sup>

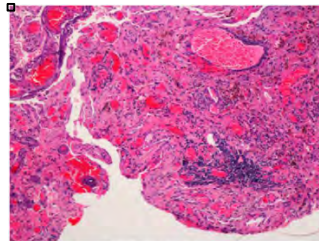
Se ha descrito la rara asociación entre el cavernoma, la anomalía del desarrollo venoso y la telangiectasia capilar, como espectro de una misma afección, proponiéndose en base a estudios histológicos e inmunohistoquímicos una teoría para la formación del cavernoma cuando existe una anomalía previa del desarrollo venoso.<sup>9-11</sup>

Estudios genéticos recientes han demostrado la disfunción de determinados genes involucrados en la angiogénesis en pacientes con formas hereditarias de cavernomas cerebrales. Estos genes codifican proteínas que interactúan en las uniones de las células endoteliales. En estos pacientes existiría una permeabilidad vascular aumentada por ausencia o disfunción de las uniones entre las células del endotelio vascular. Hasta el momento se han identificado tres genes asociados

con las formas familiares de cavernomas cerebrales que se han denominado con las siglas CCM (*cerebral cavernous malformations*): CCM1 (KRIT1), CCM2 (MGC4607) y CCM3 (PDCD10). De todos ellos el gen CCM3 es el que se asocia a un mayor riesgo de hemorragias y, por tanto, a un debut a una edad más temprana de la enfermedad.<sup>12</sup>

### **Características histológicas**

Al examen microscópico, los cavernomas están formados por canales vasculares dilatados de distintos tamaños que se encuentran tapizados por un epitelio fino y débil, carente de capas elástica y muscular, lo que los predispone al sangrado. Los canales se encuentran envueltos en una matriz colágena cicatricial reactiva. Su principal característica histológica es que no existe parénquima cerebral entre ellos, lo que los diferencia de las telangiectasias capilares. Macroscópicamente, son nódulos de color azulado que contienen hemorragias en distintos estadios. Debido a los sangrados repetidos, se encuentran rodeados por una pseudocápsula de cerebro gliótico teñido de depósitos de hemosiderina.<sup>10</sup>



Tinción Hematoxilina Eosina con imágenes en tono rosado de hemosiderina

### **Manifestaciones clínicas**

Los cavernomas pueden afectar a cualquier parte del encéfalo y su presentación clínica va a depender fundamentalmente de su localización. Los cavernomas supratentoriales son los más frecuentes y representan aproximadamente el 80%. Afectan principalmente a la región subcortical, y los lóbulos frontales y temporales son los afectados con mayor frecuencia.<sup>12</sup>

Las crisis convulsivas son su presentación clínica más habitual, generalmente relacionadas con hemorragias en su interior, aunque también pueden presentarse con cefalea, déficits neurológicos focales o hemorragias. En la fosa posterior, los cavernomas afectan con mayor frecuencia a la protuberancia y a los hemisferios cerebelosos, y suelen manifestarse con déficits neurológicos focales tales como la alteración de pares craneales, alteración de la sensibilidad y ataxia. Los cavernomas intraventriculares suelen debutar con hipertensión intracraneal por obstrucción de la dinámica del líquido cefalorraquídeo debido a sangrados de repetición.<sup>13, 14</sup>



Se han descrito varios factores que modifican la historia natural y el comportamiento de estas lesiones, incrementando su riesgo de sangrado y, por tanto, condicionando presentaciones clínicas más agresivas: Formas múltiples, sexo femenino, genotipo CCM3, debut clínico por debajo de los 35 años, localización infratentorial, asociación con una anomalía del desarrollo venoso y las lesiones de más de 1 cm de diámetro.<sup>15</sup>

### Características radiológicas típicas

La Tomografía Computarizada (TC) sin o con contraste intravenoso detecta tan solo el 30-50% de las lesiones, con el consiguiente infradiagnóstico de la enfermedad si solo se emplea esta técnica. Suelen presentarse como una lesión redondeada u ovoidea, de alta densidad y bien definida; en ocasiones pueden apreciarse calcificaciones en su interior. El parénquima cerebral circundante suele ser normal. No suele existir (o si existe es mínimo) un efecto de masa sobre las estructuras adyacentes, ni un edema vasogénico asociado.<sup>16, 17</sup>

La RM es la principal técnica de imagen para diagnosticar y evaluar a los cavernomas, con una sensibilidad claramente superior a la de la TC. Su apariencia es variable dependiendo del estadio de la hemorragia. La imagen más típica en los cavernomas no complicados es conocida como «lesión en palomitas de maíz»: núcleo de señal heterogénea en las imágenes ponderadas en T1 y T2 (debido a fenómenos de trombosis, hemorragia, fibrosis y calcificación), rodeado por un anillo de hemosiderina completo, de menor intensidad de señal, en las secuencias ponderadas en T2.<sup>17</sup>



Imagen ponderada en T1 y T2. La flecha muestra imagen en forma de Palomita de Maiz.

La secuencia más sensible para detectarlo es el eco de gradiente T2, debido al efecto de susceptibilidad magnética generado por los productos de degradación de la hemoglobina, haciéndose más patente la lesión. Recientemente se ha propuesto que los estudios de RM realizados en equipos de alto campo (3 T) podrían ser superiores para caracterizar morfológicamente a estas lesiones, especialmente cuando se combina con secuencias potenciadas en susceptibilidad magnética (SWI) por su capacidad para detectar lesiones de pequeño tamaño.<sup>18, 19</sup>

## **Características radiológicas atípicas**

Los cavernomas pueden presentar características radiológicas atípicas en cuanto a su apariencia, tamaño, localización y número. En caso de hemorragia reciente, que suele coincidir con eventos clínicos, el cavernoma puede perder su apariencia típica en las distintas modalidades de imagen y presentar características radiológicas atípicas: edema vasogénico asociado, efecto de masa sobre estructuras adyacentes, pérdida del anillo periférico de baja intensidad de hemosiderina, nivel líquido-líquido en su interior o presencia de una hemorragia perilesional.<sup>20, 21</sup>

Ante una lesión hemorrágica en el sistema nervioso central con edema asociado, Yung et al., demostraron la utilidad de identificar un halo periférico hiperintenso en las secuencias ponderadas en T1, que puede ser altamente sugestivo de cavernoma. Este halo fue observado en el 62% de las hemorragias secundarias a cavernomas, tan solo en el 6% de las hemorragias secundarias a metástasis y no fue identificado en hemorragias por tumores primarios ni en hemorragias primarias. De ahí que identificarlo en una hemorragia del sistema nervioso central sugiera que, con una gran probabilidad, será un cavernoma la causa de la hemorragia.<sup>22</sup>

## **Tratamiento**

En general, los cavernomas que se presentan con crisis epilépticas se manejan en un principio de forma conservadora con tratamiento médico antiepiléptico. En caso de que las crisis no puedan ser controladas con tratamiento farmacológico, los efectos adversos de dichos fármacos sean demasiado graves o el paciente no cumpla una correcta adherencia terapéutica, estaría indicada su extirpación quirúrgica.<sup>23</sup>

Algunos trabajos han publicado tasas de control de las crisis del 60% con tratamiento farmacológico, mientras que el tratamiento quirúrgico consigue el control de las crisis en aproximadamente el 80% de los casos. Aquellas lesiones que se presentan con hemorragias inicialmente también deberían ser manejadas de forma conservadora. Sin embargo, si las hemorragias causan graves signos o síntomas neurológicos, o si existe resangrado de la lesión, debería optarse también por su extirpación quirúrgica.<sup>24</sup>

El tratamiento quirúrgico está especialmente indicado en las lesiones superficiales y supratentoriales que suelen presentar un fácil abordaje. Se puede realizar biopsia cuando existen dudas diagnósticas. Es importante reseñar que es

obligatorio extirpar completamente la lesión, pues extirpaciones parciales conllevan un riesgo de hemorragia superior al existente si se opta por un tratamiento conservador.<sup>25</sup>

A pesar de su difícil acceso quirúrgico y riesgo de secuelas, se debe adoptar una actitud más agresiva con las lesiones del tronco cerebral y las que afectan a los ganglios basales, ya que estas lesiones tienen mayor tendencia a la hemorragia y su porcentaje de secuelas y de mortalidad asociadas a estos eventos hemorrágicos es alta. Existe controversia respecto a la opción terapéutica en estas lesiones.<sup>26, 27</sup>

### Revisiones Sistematizadas

Los artículos de investigación publicados en la literatura médica coadyuvan en la toma de decisiones en la práctica clínica, pero con el tiempo algunos de ellos resultan haber sido incorrectos por sesgos o insuficiente poder estadístico, por lo tanto, el médico clínico tiene que apoyarse en una evidencia científica más amplia, que puede ser alcanzada a través de revisiones sistematizadas.<sup>28.</sup>

Existen dos tipos de revisiones, la sistematizada y la narrativa conocida en idioma Ingles como Update que traducido al idioma español significa actualización. La revisión narrativa tiene 2 debilidades básicas, en primer lugar no tiene normas para seleccionar los artículos, ni integrarlos, predominando el juicio del investigador y en segundo lugar no se sintetiza cuantitativamente los hallazgos obtenidos de los estudios, de tal manera que este tipo de revisiones tienen muchas imprecisiones y sesgos.<sup>28</sup>

La revisión sistemática por el contrario, exige un método riguroso y explícito para la identificación, evaluación crítica y síntesis de la evidencia obtenida, se puede identificar las razones de las discrepancias o las contradicciones entre los resultados de las distintas investigaciones, impulsando a rediseñar los estudios con el objeto de mejorar la investigación clínica. Además, al incluir mayor número de pacientes se tiene mayor precisión en las estimaciones.<sup>28</sup>

En la siguiente tabla se pueden observar las diferencias entre una revisión narrativa y sistemática.

CARACTERÍSTICA	NARRATIVA	SISTEMATIZADA
Focalizada	Tema	Pregunta
Estrategia de búsqueda	No especificado	Claramente especificado
Criterios de selección	No especificado	Especificado y aplicado
Análisis de la información	Variable	Riguroso y crítico
Síntesis	Cualitativa	Cualitativa o cuantitativa

## Técnicas de evaluación de publicaciones científicas

Una característica fundamental en las revisiones sistematizadas consiste en que los estudios publicados deben ser evaluados en términos de su calidad metodológica, en la medida en que se redujeron errores o sesgos sistemáticos por el diseño del estudio y su realización, así como la probabilidad de errores aleatorios (intervalo de confianza de los resultados) para establecer una determinada precisión en la interpretación de los resultados y validez externa.<sup>27</sup>

La escala “Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies” (QUADAS) suele ser utilizada para evaluar todos los aspectos referentes a la calidad metodológica de estudios observacionales, considerando 14 ítems, asignando 1 punto a cada respuesta positiva (si) y cero puntos a una respuesta negativa (no o No claro), obteniendo una puntuación de 0 a 14, considerándose una puntuación QUADAS > 10 como estudio con calidad metodológica ALTA.<sup>26-30</sup>

Siempre es recomendable que los estudios observacionales incluidos en el análisis de los resultados de una revisión sistemática, deben ser únicamente los que tengan una calidad metodológica considerada como alta (consensuada entre al menos dos revisores), aunque, en el caso de que éstos no se encuentren en la literatura publicada, se pueden incluir también estudios con calidad metodológica moderada entre 7-10, siempre y cuando no bajen de QUADAS < 7.<sup>26-27</sup>

CUESTIONARIO QUADAS-2				
Item		SI	NO	NO CLARO
		1 Punto	0 Puntos	0 Puntos
1	El número de pacientes es suficientemente representativo			
2	Los criterios de selección están claramente descritos			
3	La condición diagnóstica está correctamente clasificada			
4	El periodo de seguimiento y evaluación postoperatoria fue suficiente de acuerdo a la búsqueda de mortalidad y morbilidad			
5	El reclutamiento de pacientes fue aleatorizado			
6	El Reclutamiento de pacientes fue consecutivo			
7	El diseño de estudio NO es reporte de casos			
8	Se excluyeron pacientes en forma inapropiada			
9	La inclusión de pacientes pudo contener sesgo de selección			
10	El artículo tiene relación con el planteamiento del problema			
11	Se describe con claridad la metodología			
12	Se identificó con claridad la relación de la mortalidad con el procedimiento quirúrgico y/o con la enfermedad			
13	Se identificó con claridad la relación de la morbilidad con el procedimiento quirúrgico y/o con la enfermedad			
14	Se utilizaron herramientas estadísticas apropiadas de acuerdo al diseño de investigación y objetivos del estudio			

## Cuestionario PRISMA

Desde 1999 de la declaración Quality of Reporting of Meta-analyses (QUOROM) para la publicación de Meta Análisis de estudios aleatorizados abrió el camino a la mejora en la calidad de evaluación de este tipo de estudios, apareciendo como una lista de comprobación estructurada de 18 ítem cuyo objetivo fue proporcionar una herramienta de evaluación de resultados apropiada. Sin embargo, su aplicación mostró bajo impacto en el medio científico, debido a que en ese tiempo existían muy pocos Meta Análisis y Revisiones Sistemáticas.<sup>30</sup>

Después de la actualización de los ítem QUOROM por 29 especialistas de diferentes países, se desarrolló el cuestionario PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses por sus siglas en Ingles) con la intervención de distintas universidades (Ottawa, Oxford, Módena, McMaster, Friburgo, Maastricht, San Francisco), centros Cochrane (Oxford, Italia, Noruega), así como la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) o Guideline International Network (GIN). Resaltando que la elaboración y la publicación de PRISMA ha coincidido en el tiempo con la actualización y la modificación sustancial del Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (versión 5), cuya finalidad principal es ayudar a los autores de revisiones Cochrane a ser sistemáticos y explícitos en el desarrollo de éstas.<sup>30</sup>

La declaración PRISMA es una lista de comprobación con 27 puntos explícita para la evaluación de revisiones sistemáticas. El cuestionario identifica 4 aspectos: 1) Metodología utilizada para la revisión sistemática. 2) Conducción y publicación del estudio sistemático. 3) Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios o de los resultados. 4) Importancia de los sesgos de publicación, bien por omisión de estudios completos o por omisión de resultados dentro de un estudio individual.<sup>27</sup>

CUESTIONARIO PRISMA				
Items		Si	No	NO claro
		1 punto	0 puntos	0 puntos
1	El título identifica el diseño de investigación			
2	Que incluya: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales;			
3	La justificación describe lo que se conoce del tema, hace referencia de la importancia del problema			
4	El objetivo indica con claridad las metas para contestar la pregunta de investigación			
5	El método incluye un registro o autorización por los comités de investigación y ética			
6	Se indica en el método los criterios de selección			
7	Se indica el diseño de estudio			
8	Se indica con claridad la metodología para las mediciones			
9	Se indican las herramientas estadísticas utilizadas			
10	Los resultados están descritos con claridad y son congruentes con la metodología			
11	Se discuten con claridad los hallazgos del estudio y se comparan con estudios afines			
12	Se mencionan las limitaciones del estudio			

13	Las conclusiones son acordes con el objetivo			
14	Las conclusiones son congruentes con los resultados			
15	Se especifican las fuentes de financiamiento			

## Cuestionario CONSORT

Los ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados y bien aplicados, proporcionan la mejor evidencia sobre las intervenciones sanitarias, pero una metodología inadecuada produce conclusiones erróneas. Para poder evaluar la metodología es necesario que se describa con claridad el diseño, ejecución y análisis, sin embargo, existen muchas publicaciones en donde la información es insuficiente.<sup>30</sup>

Para mejorar las publicaciones de ensayos clínicos se desarrolló una metodología de evaluación desde los años 90s, evolucionando con el tiempo hasta llegar a describir el cuestionario CONSORT (Por sus siglas en Ingles Consolidated Standars of Reporting Trials) en el 2001, utilizándose a la fecha por el Registro Internacional de Ensayos Clínicos y la fundación COCHRANE para la estructuración y evaluación de ensayos clínicos.<sup>30</sup>

CUESTIONARIO COCHRANE - CONSORT				
Items		Si	No	No claro
		1 punto	0 puntos	0 puntos
1	Título y Resumen mencionan la asignación aleatoria de los pacientes			
2	Los antecedentes incluyen estudios científicos que justificaron la necesidad del estudio			
3	Los criterios de selección son claros y específicos			
4	Se describe con claridad la forma en que se aplicaron los procedimientos.			
5	Los objetivos e hipótesis son claros y específicos, acordes con el título.			
6	Los resultados se muestran con mediciones acordes con la técnica de medición correcta y se presentan con claridad			
7	Se indica la forma en que se calculó el tamaño de muestra y si es el caso los motivos que detuvieron el estudio			
8	Se incluye una descripción precisa de la forma en que se realizó la aleatorización de los pacientes			
9	Se indica la forma en que se realizó el cegamiento y si este fue incluido			
10	Se indica quien genero la secuencia de asignación al grupo de intervención			
11	Se indica como se evaluó el éxito del cegamiento			
12	Los métodos estadísticos son apropiados			
13	Se indica el número de participantes que completaron el estudio en cada grupo y los motivos de las perdidas			
14	Se indican las fechas de reclutamiento y de seguimiento			
15	Se indican las características demográficas y clínicas basales en cada grupo			
16	Se indica el número de participantes en cada grupo			
17	Se indican con claridad las comparaciones entre los grupos y se especifica la significancia de la comparación			
18	Se realizó un análisis por subgrupos			
19	Se mencionan los eventos adversos			

20	Se hace una discusión y análisis de los resultados, considerando la hipótesis, objetivos, sesgos e imprecisiones potenciales			
21	Se hace una generalización de los resultados (Validez externa)			
22	Se hace una discusión de los resultados en relación a un contexto del conocimiento actual			

### **Planteamiento del Problema**

Los Cavernomas son una patología neurológica que usualmente cursa asintomática, pero se manifiesta con trastornos neurológicos variados de acuerdo a sus dimensiones, localización y hemorragia asociada, con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.<sup>1-3</sup>

El diagnóstico de esta enfermedad es más difícil de realizar en comparación con otras enfermedades vasculares, puesto que son malformaciones angiográficamente ocultas, por lo que a la fecha se han venido desarrollando diferentes técnicas de imagen para establecer con mayor precisión el diagnóstico de los Cavernomas Cerebrales.<sup>3-6</sup>

Las técnicas radiológicas convencionales como la Tomografía Computada (TC) y la angiografía 3D rotacional y con sustracción digital han mostrado limitaciones para establecer el diagnóstico. Las imágenes de Resonancia magnética (RM) convencionales ponderadas en formato T1 y T2 mejoraron la sensibilidad diagnóstica, con apertura para la exploración de diversas técnicas de imagen para mejorar la capacidad diagnóstica de los Cavernomas Cerebrales.<sup>10-14</sup>

En diversas publicaciones se mencionan las bondades de las diferentes modalidades de imagen de RM para establecer el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales, la mayoría de ellas limitadas a formato descriptivo, con pocos sujetos de estudio, que incluso llegan a ser de tipo anecdótico, de tal manera que no se ha llegado a un consenso de eficacia diagnóstica, utilizándose a la fecha las siguientes modalidades de imagen de RM: Imágenes de secuencia ponderada T1 y T2, gradiente de eco secuenciado T2, RM de campo ampliado, Susceptibilidad de Imágenes Ponderadas (SWI).<sup>29-34</sup>

### **Justificación**

El cavernoma es una de las 4 grandes malformaciones vasculares del cerebro. Los pacientes con esta patología neurológica usualmente cursan asintomáticos y es hasta que se presenta una hemorragia o ejerce un efecto de masa que se presenta sintomatología convulsiva y déficit neurológico severo que requiere de una búsqueda diagnóstica específica mediante estudios de imagen radiológica. Debido a esta circunstancia, se desconoce la incidencia y prevalencia real de esta enfermedad, informándose una incidencia del 0.4% en series de autopsia.<sup>1-3</sup>

Las características radiológicas clásicas del Cavernoma Cerebral son fácilmente reconocidas mediante RM básica en pacientes con antecedente familiar de esta enfermedad, pero considerando que generalmente se asocian con otras malformaciones vasculares su diagnóstico preciso se dificulta, especialmente cuando la presentación radiológica es atípica.<sup>27-29</sup>

En la actualidad existe poca información publicada en la literatura médica sobre la eficacia de diversas modalidades de imagen radiológica diagnóstica de esta patología neurológica, la mayoría enfocada en resaltar las bondades de cada modalidad radiológica, generalmente con un número reducido de paciente e incluso con descripciones que llegan a ser anecdóticas, de tal manera que a la fecha no hemos encontrado alguna publicación que identifique la mejor modalidad diagnóstica. Realizamos la presente revisión sistematizada de las publicaciones relacionadas con las técnicas radiológicas de diagnóstico utilizadas para identificar Cavernoma Cerebral y evaluar la calidad de los estudios publicados para conocer el escenario diagnóstico actual que coadyuve con el diagnóstico preciso de esta malformación vascular cerebral.

### **Objetivo**

Identificar el método de mayor eficacia diagnóstica de Cavernomas Cerebrales en un contexto sistematizado y metódico de publicaciones de la literatura médica.

### **Objetivos específicos**

En publicaciones de la literatura médica relacionadas con los procedimientos radiológicos de imagen para el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales:

- Conocer las técnicas radiológicas utilizadas
- Conocer las fortalezas y debilidades de los procedimientos radiológicos diagnósticos.
- Conocer la eficacia diagnóstica de los procedimientos radiológicos.

### **Población de estudio**

Publicaciones médicas en revistas indexadas relacionadas con los procedimientos radiológicos diagnósticos de Cavernomas Cerebrales

### **Criterios de selección**

#### **Inclusión:**

- Artículos de investigación Biomédica publicados en sistemas de búsqueda internacional PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCIENCE, COCHRANE Y ELSIEVER relacionados con los procedimientos radiológicos diagnósticos de Cavernomas Cerebrales:



- Con los siguientes diseños de investigación: Casos y control, Cohorte, Ensayo clínico, meta-análisis y trasversales analíticos.

#### **Exclusión:**

- Publicaciones con un diseño de reporte de casos.
- Publicaciones en periódicos, comunicaciones personales, reseñas publicadas en internet y en revistas no idizadas

#### **Eliminación:**

- Artículos de investigación biomédica publicados en sistemas de búsqueda internacional que solo permitan acceso al resumen.

#### **Variables**

##### **Independientes:**

Cavernoma cerebral: Malformación vascular cerebral con capilares hialinizados rodeados por hemosiderina y márgenes aglióticos.

##### **Dependientes:**

**Resonancia Magnética convencional T1 y T2:** T1 es el tiempo que tarda la magnetización longitudinal en recuperar el 63% de su estado de equilibrio del tejido excitado. Este parámetro mide el retorno longitudinal de los protones para su alineación con el campo magnético externo después que se ha interrumpido el pulso de resonancia, que varía con la estructura molecular, es más largo en los líquidos que en los sólidos y es más corto en los tejidos grasos. T2 es el tiempo que tarda la magnetización transversal en descender en un 63% de su fuerza máxima. Con respecto al agua pura y otros líquidos, estas moléculas permanecen al paso durante un largo período de tiempo, por lo que la secuencia T2 es prolongada y aparecen blancas o brillantes en las imágenes ponderadas en T2. En cambio, la imagen de la grasa es de menor señal. Con esta técnica de RM es posible identificar malformaciones cavernosas sintomáticas mediante la observación de hipodensidad que rodea a una lesión densa. Los Cavernomas Cerebrales se clasifican en 4 tipos de acuerdo a su apariencia: 1) Lesión hiperintensa en T1 y T2; 2) Signos de hiper e hipo intensidad mezclada en T1 y T2 (Imágenes en forma de palomita de maíz); 3) Imágenes isointensas clásicamente observadas en Cavernomas familiares; 4) Imágenes homogéneas hipointensas.<sup>35,</sup>

<sup>36</sup>

**Gradiente ecográfico:** Tiempo entre el pulso inicial y uno máximo de una señal de resonancia en una serie de imágenes secuenciadas. Identifica una variedad de

hipodensidades asociadas a hemosiderina y en modalidad T2 es capaz de delinear con mayor precisión las lesiones cerebrales.<sup>35, 36</sup>

**Susceptibilidad de imágenes ponderadas (SWI por sus siglas en Ingles):** Es una técnica de RM mediante la cual se pueden visualizar imágenes por cambios producidos por diferentes sustancias como hierro, calcio, hemosiderina y deoxihemoglobina. Con esta modalidad radiológica es posible identificar microhemorragias cerebrales.<sup>37</sup>

**Imágenes de tensión de difusión:** Es una técnica que visualiza la dirección y orientación de la materia blanca cerebral. Esta técnica identifica la hemosiderina de las microhemorragias alrededor de la lesión del Cavernoma y las diferencias del tejido sano, por lo que se ha utilizado para la neuronavegación transoperatoria.<sup>38, 39</sup>

## **Material y Métodos**

Desde el año 2000, revisamos en internet con los sistemas de búsqueda internacional PUBMED, MEDLINE, SCIELO, SCIENCE, COCHRANE Y ELSIEVER publicaciones relacionados con las técnicas radiológicas para el diagnóstico de Cavernomas cerebrales, mediante las siguientes frases y palabras de búsqueda:

- Cavernoma
- Malformación cavernosa,
- Hemangioma cavernoso,
- Técnicas radiológicas para el diagnóstico de Cavernomas: Imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI), Eco gradiente 2T, RM T1 y T2 convencional, Tensor de difusión.

El estudio se realizó en 2 etapas: En la primera etapa se determinó la concordancia entre 2 evaluadores para determinar la calidad de los artículos. En la segunda etapa, cada evaluador realizó por separado las evaluaciones de los artículos con diseños de investigación de tipo observacional de acuerdo a la herramienta de evaluación "QUADAS-2" (Por sus siglas en Ingles Quality Assesment for Diagnostic Studies and Systematic Review). Las publicaciones de revisiones sistematizadas relacionadas con el tema de búsqueda fueron evaluadas con el cuestionario PRISMA para evaluar la calidad estructurada. Para evaluar las publicaciones de ensayos clínicos, se utilizó el formato estructurado COCHRANE basado las normas consolidadas para la publicación de ensayos clínicos (CONSORT).

Registramos las siguientes variables de cada publicación: Nombre y año de la revista, diseño del estudio, país donde se realizó el estudio, tamaño de muestra

reclutada, técnicas radiológicas diagnósticas utilizadas y evaluación QUADAS y PRISMA.

### **Análisis estadístico**

Utilizamos el programa estadístico v21.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con herramientas de resumen absolutas y proporcionales. Los resultados se presentan en tablas. El análisis de concordancia de la primera fase se realizó con prueba Kappa de Cohen.

### **Resultados**

La búsqueda arrojó 2404 artículos relacionados con Cavernoma Cerebral, la mayoría fueron reportes de casos aislados con manejo quirúrgico, hallazgos transoperatorios, diagnóstico de diferentes polimorfismos asociados a esta patología neurológica, Cavernoma Cerebral combinado con Cavernomas en otros órganos y resultados de tratamiento quirúrgico y farmacológico a mediano y largo plazo.

Solo 12 artículos relacionados con las técnicas de Resonancia Magnética cerebral utilizadas para establecer el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales mostraron un diseño de investigación observacional de tipo transversal descriptivo (n = 6), transversal analítico (n = 4), ensayo clínico (n = 1) y Revisión narrativa (n = 1).<sup>40-49</sup> En 6 publicaciones solo se hace una reseña de los aspectos tecnológicos, alcances y limitaciones de las técnicas radiológicas para el diagnóstico de patologías cerebrales incluidos los Cavernomas. Incluimos en el análisis a 6 artículos que cumplieron los criterios de exclusión debido a que fueron publicados en revistas con Factor Impacto (FI) clínico mayor de 1 e incluyeron técnicas radiológicas diagnósticas desarrolladas en años recientes.<sup>51-54</sup>

Del año 1999 al 2015 los estudios publicados con formato de reporte de casos incluyeron un tamaño de muestra muy pequeño (n = 1-3). El artículo publicado en 1999 por Arrue P<sup>54</sup> utilizó RM T1 y T2 con realce de imágenes con Gadolinio y en años posteriores la mayoría de los estudios utilizaron RM en modalidad T2 secuenciado, 1 utilizó Imágenes de Sensibilidad Ponderada (SWI por sus siglas en Inglés) y otro imágenes de Eco gradiente T2. Tabla 1

En los 8 años recientes encontramos 6 publicaciones con diseño trasversal, observacional descriptivo, 4 de las cuales, fueron publicados en revistas de elevado impacto clínico (> 3) y los estudios realizados en países desarrollados con una población de estudio considerable (n > de 16). El análisis QUADAS 2 de calidad metodológica para estudios observacionales, mostró calidad > de 7 en todos, excepto el publicado en 2011 por Toyada A<sup>41</sup> por haber incluido a 5

pacientes no aleatorizados, la metodología diagnóstica fue irregular en los casos y la variabilidad intra-evaluador no fue descrita. Del 2008 al 2011 las técnicas radiológicas utilizadas fueron RM en modalidad T1 y T2 con imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI). Del 2011 (Dosa E<sup>42</sup>) al 2013 se agregó a la metodología diagnóstica avanzada actual la administración de Feromoxyl y Gadolinio para identificar la extensión de las lesiones de Cavernomas Cerebrales. En la publicación hecha por Huan T<sup>44</sup> en 2014 utilizando la identificación del contenido de Hierro (Fe) en la lesión cerebral con las técnicas radiológicas Eco 2T y SWI, observó una correlación prácticamente perfecta ( $r_2 = 0.99$ ,  $p = 0.001$ ) para establecer el diagnóstico de Cavernoma Cerebral. De manera similar Abdul GM observó una correlación significativa del contenido de Hierro (Fe) con imágenes dinámicas de susceptibilidad ponderada (SWI). Tabla 2

Del 2008 al 2015 encontramos 4 publicaciones con diseño Transversal Observacional Analítico, donde se comparan diferentes técnicas radiológicas para el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales. Todas fueron publicadas en revistas de alto factor de impacto clínico y con calidad metodológica QUADAS-2 buena (> de 7), destacando en la comparación las modalidades radiológicas diagnósticas de Cavernoma Cerebral la RM T2 con imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI) en años recientes. Tabla 3

Encontramos 6 publicaciones en revistas con factor de impacto clínico menor de 1, en donde únicamente se hace referencia sobre las fortalezas y debilidades de los procedimientos diagnósticos conocidos a la fecha para establecer el diagnóstico de diversas patologías cerebrales entre las que se incluyen los Cavernomas Cerebrales.

Encontramos una publicación de revisión en 2015 en revista con factor de impacto de 2.1, donde se hace una descripción de las modalidades radiológicas de Resonancia Magnética para establecer el diagnóstico de Cavernomas Cerebrales, destacando el uso combinado de imágenes de RM T2, con gradiente de ecografía e imágenes de susceptibilidad ponderadas.<sup>57</sup>

Solo un artículo publicado en revista indexada con un factor de impacto clínico alto (FI 6.3) y una calidad metodológica evaluada mediante cuestionario CONSORT para ensayos clínicos de 20 puntos, evaluó en 18 pacientes la seguridad y eficacia de la RM en modalidad T2 ponderada y secuenciadas como guía de neuronavegación transoperatoria en la resección de Cavernomas Cerebrales, alcanzando la resección completa del Cavernoma sin complicaciones postoperatorias y remisión completa de las crisis convulsivas.<sup>56</sup> La concordancia intra e inter evaluadores fue mayor del 90%.

Tabla 1.- Artículos de diagnóstico radiológico de Cavernomas Cerebrales con diseño reporte de casos

Año	Autor	País	Revista	FI	n	Técnica Radiológica
1999	Arrue P	Francia	J Comp Assi Tomo	1.4	3	T1, T2 + Gadolinio

2002	Möller H	Alemania	Surg Neurol	1.6	1	T2 Secuenciado + DWI
2003	Rosso D	Canadá	J Neurol Sci	1.5	1	T2 Secuenciado
2003	Esteves T	Brasil	Arch Neuropsi	1.2	2	T2 Gradiente de Ecografía
2011	Velmar T	Slovenia	Clin Neurophatol	1.3	1	T2 Secuenciado
2015	Centeno G	Perú	Rev Neuropsi	1.1	1	T2 Secuenciado

FI: Factor de Impacto; DWI: Imágenes Dinámicas Ponderadas por sus siglas en Ingles

Tabla 2.- Estudios de diagnóstico radiológico de Cavernomas Cerebrales con diseño Transversal descriptivo

Año	Autor	País	Revista	FI	n	QD	Técnica Rx. Descritas	Hallazgo sobresaliente
2008	Jinhu Y	China	Am J Neuroradiol	1.7	21	9	T1, T2 SWI contrastado	Aumento de intensidad perilesional
2011	Toyada A	Japón	Brain Nerve	0.3	-	5	T1, T2 secuencias, EG, T2 SWI	Mayor sensibilidad de T2 SWI
2011	Dosa E	USA	Stroke	5.5	25	11	T2 SWI con Feromoxytol	Identifica la extensión de la lesión
2013	Hart BL	USA	Trans Stroke Res	4.5	16	10	T2 SWI+ T2 EG con Gd dinámico	Identifica la extensión de la lesión
2014	Huan T	USA	Invest Radiol	3.2	16	14	Contenido de Fe en SWI y T2Eco	Fuerte correlación $r^2=0.99$ , $p=0.001$
2014	Abdul GM	USA	Stroke	5.5	22	14	Contenido de Fe en SWI dinámico	Buena correlación $r^2=0.49$ $p=0.001$

FI: Factor de Impacto; QD: Puntaje de evaluación QUADAS-2; EG: Eco Gradiente; SWI: Sensibility Weighted Images (Sensibilidad de Imágenes Ponderadas).

Tabla 3.- Estudios de diagnóstico radiológico de Cavernomas Cerebrales con diseño transversal analíticos

Año	Autor	País	Revista	FI	n	QD	Técnica Rx. Comparadas	Técnica Rx Sobresaliente
2008	Shenkar R	USA	Neurosurg	3.7	4	7	T1, T2 Eco spin; T2EG	T2 EG
2003	Haque TL	Japón	Eur J Radiol	1.7	14	9	T2 Eco gradiente; T2 Eco spin; FES	FES
2011	Champflour	Japón	Neurosurg	3.7	23	12	T2 Eco; SWI	SWI
2015	Fricher J	Austria	NeuroImage	6.4	24	9	SWI en 3T y 7T	SWI 7T

FI: Factor de Impacto; QD: Puntaje de evaluación QUADAS-2; EG: Eco Gradiente; FES: Fast Eco Sequence; SWI: Sensibility Weighted Images (Sensibilidad de Imágenes Ponderadas).

## Discusión

Los Cavernomas Cerebrales generalmente se diagnostican cuando se inicia protocolo de estudio en pacientes con deterioro neurológico y crisis convulsivas asociadas a hemorragias peri Cavernomas, no obstante, el diagnóstico es difícil de realizar cuando existe combinación de anomalías vasculares que enmascaran la presencia de Cavernoma Cerebral.<sup>2-6</sup> En este sentido, se entiende la existencia de gran cantidad de publicaciones de reportes de casos con un tamaño de muestra tan pequeño, que incluso llega a ser anecdótico el uso de alguna modalidad radiológica para llegar a establecer el diagnóstico, destacando para determinar el diagnóstico la evaluación postoperatoria de la muestra de tejido extraída, de tal manera que los criterios histológicos de diagnóstico del Cavernoma Cerebral se encuentran bien establecidos a la fecha.

A pesar de que las modalidades de Resonancia Magnética han evolucionado importantemente en el estudio de diversas patologías neurológicas, poco se ha hecho en la determinación precisa de los Cavernomas Cerebrales, puesto que en esta revisión sistematizada encontramos pocas (n = 12) publicaciones de revistas indizadas con diseño de investigación que aportan evidencia científica apropiada (Trasversal descriptivo, Trasversal Analítico, Ensayo clínico y Revisión Narrativa), aunque afortunadamente publicadas en revistas con factor de impacto clínico alto (FI 1.5-6.4), lo cual implica el escrutinio hecho por expertos en metodología científica.

La evaluación de la calidad de las publicaciones médicas mediante las herramientas desarrolladas por las instituciones de arbitraje metodológico sobresalientes en el mundo como CONSORT, QUADAS, PRISMA y COCRHANE, mostró que las publicaciones con diseño observacional transversal tuvieron suficiente calidad metodológica (Puntaje > de 7 puntos) para ser considerados en esta revisión sistematizada y por lo tanto, la evidencia observada muestra que las modalidades de RM Eco 2T e imágenes de susceptibilidad ponderada (SWI) son indispensables en la búsqueda de Cavernomas Cerebrales.

Frecuentemente se discute sobre las bondades y limitaciones de las modalidades radiológicas para establecer diagnósticos neurológicos, que en un escenario de sospecha de Cavernoma Cerebral, existe a la fecha, discrepancia sobre la utilidad de diferentes modalidades de imágenes de Resonancia Magnética para establecer el diagnóstico. En esta revisión sistematizada encontramos evidencia con calidad metodológica alta sobre la utilidad de la RM en sus modalidades T2, que combinadas con imágenes de ecografía secuenciada y de susceptibilidad ponderada (SWI) incrementan la precisión diagnóstica, además que en casos especiales donde exista duda diagnóstica, por la posibilidad de enmascaramiento de otras patologías neurológicas, existe la posibilidad de utilizar medios de contraste (Gadolinio y Feromoxyl<sup>42, 43</sup>) que ayudan a discernir la presencia de Cavernoma Cerebral. En una publicación reciente se determinó que el contenido de hierro en el sitio de lesión cerebral correlaciona muy fuertemente con las imágenes diagnósticas de ecografía T2 y SWI de Cavernoma cerebral ( $r^2 = 0.99$ ,  $p = 0.001$ ).<sup>56</sup>

En el terreno de la neuronavegación quirúrgica, aún existe muy poca información que apoye su uso frecuente, puesto que a pesar de que se describen algunos artículos sobre su utilidad como guía en la resección de los Cavernomas Cerebrales en tiempo real con pocos casos desde el año 2007, solo encontramos en esta revisión sistematizada un artículo con un tamaño de muestra mayor ( $n = 18$ ) donde se verifica la seguridad y eficacia del uso de imágenes de RM en modalidad T2 ponderada y secuenciadas como guía en la resección de Cavernomas Cerebrales con una eficacia quirúrgica completa en la remisión de crisis convulsivas y ausencia de Cavernoma residual, circunstancia que invita a iniciar ensayos clínicos específicos dirigidos en el uso de modalidades de imágenes de RM en cirugía neurológica.<sup>56</sup>

En suma, existe mucha información publicada en la literatura médica indizada respecto a diagnóstico molecular, tratamiento quirúrgico y morbilidad asociada a los Cavernomas Cerebrales en formato de reporte de casos y de descripción de la utilidad de varias técnicas radiológica con Resonancia Magnética. En esta revisión sistematizada, observamos que existen publicaciones con suficiente calidad metodológica que orientan sobre la utilidad de las modalidades de imágenes de Resonancia Magnética para identificar eficientemente la presencia de Cavernomas Cerebrales, la cual aporta información que invita a no pensar sobre las ventajas que tienen algunas sobre otras modalidades diagnósticas de RM para esta patología neurológica, más bien muestra que deben ser utilizadas en forma combinada de manera racional para mejorar la sensibilidad para diagnosticar Cavernoma Cerebral, alcanzando así, mayor precisión diagnóstica en pacientes con antecedente familiar o datos neurológicos incipientes de sospecha de Cavernoma.

## **Conclusión**

El uso combinado de imágenes de Resonancia Magnética T2, Eco T2, SWI identifica con elevada precisión la presencia de Cavernoma cerebral.

Las imágenes de Resonancia Magnética T2, Eco T2, SWI podrían ser utilizadas en un futuro como guía de neuronavegación en la resección quirúrgica de Cavernomas Cerebrales

### **Limitaciones del Estudio**

Las pocas publicaciones encontradas a partir del año 2000 en relación con las técnicas radiológicas de Resonancia Magnética, aunque muestran buena calidad metodológica, no realizaron análisis estadístico complejo e incluyeron tamaño de muestra pequeña, lo cual no permitió realizar comparaciones estadísticas que confirmaran superioridad diagnóstica entre las técnicas de Resonancia Magnética informadas en cada una de los estudios publicados.

### **Referencias Bibliográficas**

1. McCormick WF. The pathology of vascular (“arteriovenous”) malformations. *J Neurosurg.* 1966; 24:807-16
2. Robinson JR, Awad IA, Magdinec M, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg.* 1991; 75: 707-14
3. del Curling O, Kelly DL, Elster A. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg.* 1991; 75: 702-8
4. Houtteville JP. Brain cavernoma: a dynamic lesion. *Surg Neurol.* 1997; 48: 610-4
5. Pérez López C, Isla Guerrero A, Gómez Sierra A, Budke M, Álvarez Ruiz F, Sarmiento Martínez MA. Tratamiento de la cavernomatosis cerebral múltiple. *Rev Neurol* 2002;35:407-14.
6. Vajtai I, Varga Z. Origin of the novo central nervous system cavernomas. *J Neurosurg.* 1998; 88 :616-7.
7. Ogilvy CS, Moayeri N, Golden J. Appearance of a cavernous hemangioma in the cerebral cortex after a biopsy of a deeper lesion. *Neurosurgery.* 1993; 33: 307-9.
8. Revert Ventura AJ, Martí-Bonmatí L, Poyatos Ruipérez C, Pallardó Calatayud Y, Arana E, Mollá Olmos E. Association of cavernous and venous angiomas. *Rev Neurol.* 2007; 22: 839-45.
9. Abla A, Wait SD, Uschold T, Lekovic GP, Spetzler RF. Developmental venous anomaly, cavernous malformation and capillary telangiectasia: spectrum of a single disease. *Acta Neurochir* 2008;150: 487-9.
10. Dillon WP. Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18: 1839-46.



11. Sure U, Butz N, Schlegel J. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 2001; 94: 972-7
12. Yadla S, Jabbour PM, Shenkar R, Shi C, Campbell PG, Awad IA, et al. Cerebral cavernous malformations as a disease of vascular permeability: from bench to bedside with caution. *Neurosurg Focus*. 2010; 29: E4
13. Lobato RD, Pérez C, Rivas JJ, Cordobés F. Clinical, radiological and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. *J Neurosurg*. 1988; 68: 518-31
14. Iza-Vallejo B, Mateo-Sierra O, Mosqueira-Centurión B, Ruiz- Juretschke F, Carrillo R. Cavernomas cerebrales. Revisión y actualización etiológica, clínica y terapéutica. *Rev Neurol*. 2005; 41: 725-32
15. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 659-70.
16. Vaquero J, Salazar J, Martínez R, Martínez P, Bravo G. Cavernomas of the central nervous system: clinical syndromes, CT scan diagnosis and prognosis after surgical treatment. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987; 85: 29-33.
17. Rivera PP, Willinsky RA, Porter PJ. Intracranial cavernous malformations. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003; 13: 27-40.
18. Brunereau L, Labaug P, Tournier-Lasserre E, Laberge S, Levy C, Houtteville JP. Familial form of intracranial cavernous angioma: MR imaging findings in 51 families. *Radiology*. 2000; 214: 209-16.
19. Campbell PG, Jabbour P, Yadla S, Awad IA. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2010; 29: E6
20. Rigamonti D, Drayer BP, Johnson PC, Hadley MN, Zabramski J, Spetzler RF. The MR appearance of cavernous malformations (angiomas). *J Neurosurg*. 1987; 67: 518-24
21. Willinsky R, Harper W, Wallace MC, Kucharczyk W, Montanera W, Mikulis D, et al. Follow-up MR of intracranial cavernomas: the relationship between haemorrhagic events and morphology. *Interv Neuroradiol*. 1996; 2: 127-35
22. Yun TJ, Na DG, Kwon BJ, Rho HG, Park SH, Suh YL, et al. A T1 hyperintense perilesional signal aids in the differentiation of a cavernous angioma from other hemorrhagic masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 494-500
23. Noto S. Management of patients with cavernous angiomas presenting epileptic seizures. *Surg Neurol*. 2005; 64: 495-8
24. Ferroli P. Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy. *Neurol Sci*. 2006;26:390-4

25. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Ojemann RG, Crowell RM. Risks of surgical management for cavernous malformations of the nervous system. *Neurosurgery*. 1998; 42:1220-8.
26. Hasegawa T, McInerney J, Kondziolka D. Long-term results after stereotactic radiosurgery for patients with cavernous malformations. *Neurosurgery*. 2002; 50: 1190-72
27. González de Dios J, Buñuel Álvarez JC, Aparicio Rodrigo M. Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis: declaración PRISMA. *Evid Pediatr*. 2011; 7: 97
28. QUADAS-2: A Revised Tool Research and Reporting Methods. *Annals of Internal Medicine* 2011;155(8): 189-223
29. Whiting P, Rutjes A, Reitsma J, Bossuyt P, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2003; 3: 25.
30. Recommendations for change at the Center for Scientific Review. Phase I: Report panel on scientific boundaries for review, 1999. <http://www.csr.nih.gov/bioopp/intro.htm>
31. P. Rivera, R. A. Willinsky, and P. J. Porter, "Intracranial cavernous malformations," *Neuroimaging Clinics of North America*. 2003;13(1): 27–40
32. K. A. Cauley, T. Andrews, J. V. Gonyea, and C. G. Filippi, "Magnetic resonance diffusion tensor imaging and tractography of intracranial cavernous malformations: preliminary observations and characterization of the hemosiderin rim," *Journal Neurosurgery* 2010; 112(4):814-823
33. J. N. Maraire and I. A. Awad, "Intracranial cavernous malformations: lesion behavior and management strategies," *Neurosurgery* 1995;37(4):591–605
34. X. Chen, D. Weigel, O. Ganslandt, M. Buchfelder, C. Nimsky. Diffusion tensor imaging and white matter tractography in patients with brain stem lesions. *Acta Neurochirurgica* 2007;149(11):1117–1131
35. D. Zotta, A. Di Rienzo, A. Scogna, A. Ricci, G. Ricci, and R. J. Galzio, "Supratentorial cavernomas in eloquent brain areas: Application of neuronavigation and functional MRI in operative planning. *J Neurosurgical Sciences* 2005; 49(1):13–19
36. Rivera P, Willinsky RA, Porter PJ. Intracranial cavernous malformations *Neuroimaging Clinics of North America* 2003;13 (1): 27- 40
37. K. A. Cauley, T. Andrews, J. V. Gonyea, and C. G. Filippi, "Magnetic resonance diffusion tensor imaging and tractography of intracranial cavernous malformations: preliminary observations and characterization of the hemosiderin rim," *Journal of Neurosurgery* 2010; 112 (4):814-823
38. J.M.DeSouza,R.C.Domingues,L.C.H.CruzJr.,F.S.Domingues, T. lasbeck, and E. L. Gasparetto, "Susceptibility weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with T2 weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences," *Am J Neuroradiology* 2008; 29 (1): 154–158

39. Chen X, Weigel D, Ganslandt O, Fahlbusch R, Buchfelder M, Nimsky C. Diffusion tensor-based fiber tracking and intraoperative neuronavigation for the resection of a brainstem cavernous angioma. *Surg Neurol.* 2007; 68:285–291.
40. Y. Jinhu D. Jianping L. Xin Z. Yuanli. Dynamic Enhancement Features of Cavernous Sinus Cavernous Hemangiomas on Conventional Contrast-Enhanced MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 577–81
41. Toyoda K1, Oba H. Diagnostic imaging of hemangiomas in the brain. *Brain Nerve.* 2011; 63(1): 5-15
42. Edit Dósa, Suchita Tuladhar, Leslie L. Muldoon, Bronwyn E. Hamilton, William D. Rooney, Edward A. Neuwelt. Magnetic resonance imaging using ferumoxytol improves the visualization of central nervous system vascular malformations. *Stroke* 2011; 42(6): 1581–1588
43. B. L. Hart, Rosenberg, L. A. Morrison. Dynamic Contrast-Enhanced MRI Evaluation of Cerebral Cavernous Malformations. *Transl Stroke Res.* 2013; 4(5): 500–506
44. Huan Tan, Tian Liu, Ying Wu, Jon Thacker, Robert Shenkar, Abdul Ghani Mikati, Changbin Shi, Conner Dykstra, Yi Wang, Pottumarthi V. Prasad, Robert R. Edelman, Issam A. Awad. Evaluation of Iron Content in Human Cerebral Cavernous Malformation using Quantitative Susceptibility Mapping. *Invest Radiol.* 2014; 49(7): 498–504
45. Abdul Ghani Mikati, Huan Tan, Robert Shenkar, Luying Li, Lingjiao Zhang, Xiaodong Guo, Changbin Shi, Tian Liu, Yi Wang, Akash Shah, Robert Edelman, Gregory Christoforidis, Issam Awad. Quantitative Susceptibility Mapping and Dynamic Contrast Enhanced Quantitative Perfusion in Cerebral Cavernous Angiomas. *Stroke.* 2014; 45(2): 598–601
46. Josa M. Frischer, Sabine Gödb, Andreas Grubera, Walter Saringera, Günther Grabner, et al. Susceptibility-weighted imaging at 7 T: Improved diagnosis of cerebral cavernous malformations and associated developmental venous anomalies. *Neuroimage: Clinical* 2012; 1(1): 116–120
47. Champfleury NM, Langlois C, Ankenbrandt WJ, Le Bars E, Leroy MA, Duffau H, et al. Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Cerebral Cavernous Malformations With Susceptibility-Weighted Imaging. *Neurosurgery.* 2011 Mar;68(3):641-7
48. Haque TL, Miki Y, Kanagaki M, Takahashi T, Yamamoto A, Konishi J, Nozaki K, Hashimoto N, Konishi J. MR contrast of ferritin and hemosiderin in the brain: comparison among gradient-echo, conventional spin-echo and fast spin-echo sequences. *Eur J Radiol.* 2003; 48(3): 230-6.
49. Robert Shenkar, Palamadai N. Venkatasubramanian, Jin-cheng Zhao, H. Hunt Batjer, Alice M. Wyrwicz, Issam A. Awad, M. Advanced magnetic resonance imaging of cerebral cavernous malformations: high field imaging of excised human lesion *Neurosurgery.* 2008; 63(4): 782–789

50. Cláudio Esteves Tatsui , Andrei Koerbel, Daniel Monte-Serrat Prevedello, Ricardo Alexandre Hanel , César Vinícius Grande , Marlus Sidney Moro , João Cândido Araújo. Ressonância magnética dos cavernomas intraventriculares. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(1): 79-82
51. José Centeno-Arispe, Sheila Castro-Suarez, Darwin Segura-Chávez, Jaqueline Cortez Escalante, María Meza Vega, Luis Larrauri Rojas. Cavernomatosis cerebral múltiple: primer reporte de caso en Perú. *Rev Neuropsiquiatr* 2015; 78 (1): 57-62
52. Rosso D1, Lee DH, Ferguson GG, Taylor C, Iskander S, Hammond RR. Dural cavernous angioma: a preoperative diagnostic challenge. *Can J Neurol Sci.* 2003; 30(3): 272-7
53. Möller-Hartmann W1, Krings T, Coenen VA, Mayfrank L, Weidemann J, Kränzlein H, Thron A. Preoperative assessment of motor cortex and pyramidal tracts in central cavernoma employing functional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Surg Neurol.* 2002; 58(5): 302-7
54. Arrué P1, Thorn-Kany M, Vally P, Lacroix F, Delisle MB, Lagarrigue J, Manelfe C. Cavernous hemangioma of the intracranial optic pathways: CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23(3): 357-61
55. Peter G. Campbell, Pascal Jabbour, Sanjay Yadla, Issam A. Awad. Emerging clinical imaging techniques for cerebral cavernous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus* 2010; 29(3): E6-10
56. Wurm G1, Fellner FA. Implementation of T2\*-weighted MR for multimodal image guidance in cerebral Cavernomas. *Neuroimage.* 2004;22(2):841-6