



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA  
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**Factores asociados a la presencia de epilepsia  
en pacientes con cavernomas cerebrales**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROLOGIA**

**PRESENTA**

Carmen Arteaga Reyes

**TUTOR DE TESIS**

Juan Manuel Calleja Castillo



Ciudad de México, Julio 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGÍA Y  
NEUROCIROLOGÍA  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

---

**DR. PABLO LEON ORTIZ**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA**

---

**DR. JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO**

**TUTOR DE TESIS**



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Insurgentes Sur 3877  
Col. La Fama, C.P. 14269  
Mexico, D.F., Tel. 56-06-14-07  
www.innn.salud.gob.mx

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

No.: 6717

DEPARTAMENTO QUE PROPONE: Neurología

TITULO DEL PROTOCOLO: Factores asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.

INVESTIGADOR PRINCIPAL	SERVICIO	CARGO (extensión telefónica y correo electrónico)	FIRMA
Carmen Arteaga Reyes	Neurología	Medico Residente	
COAUTORES:			
Juan Manuel Calleja Castillo	Neurología	Médico Adscrito	

TUTOR: Dr. Juan Manuel Calleja Castillo



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA  
Y NEUROCIROGÍA  
MANUEL VELASCO SUAREZ

25 JUL. 2017

**RECIBIDO**  
DEPARTAMENTO DE APOYO A LA INVESTIGACION

## AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A Ramón y Vicka, mi origen, mi camino, mis héroes, los amo, gracias por tanto y por todo.

Iliana, Tizbe, Pao-Pao, Tache y Beba, por su amor incondicional, las amo.

Bruno, mi amigo fiel e incansable, gracias por recordarme la bondad en el mundo.

A quien sino a ti, que me sabes tanto.

Alita, MaFer, Viejpicio, Ale, Gabo, “Andábamos sin buscarnos pero sabiendo que andábamos para encontrarnos” (J. Cortázar).

A todos aquellos que de una u otra forma en este largo y a la vez veloz camino me han ayudado,  
gracias.

Al Dr. Juan Manuel Calleja por su paciencia, optimismo y enseñanza.

A Dios y a la vida por sonreirme tanto y todos los días.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	6
II.	MARCO TEÓRICO .....	9
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
IV.	HIPÓTESIS .....	28
V.	OBJETIVOS .....	29
	a. OBJETIVO GENERAL	
	b. OBJETIVOS PARTICULARES	
VI.	JUSTIFICACIÓN .....	31
VII.	METODOLOGÍA .....	32
	a. DISEÑO DEL ESTUDIO	
	b. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	
	c. DEFINICIÓN DE VARIABLES	
	d. DESARROLLO GENERAL DEL ESTUDIO	
	e. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
VIII.	RESULTADOS .....	39
IX.	DISCUSIÓN .....	51
X.	CONCLUSIONES .....	55
XI.	BIBLIOGRAFÍA .....	56
XII.	ANEXOS .....	63
	a. CONSIDERACIONES ÉTICAS	
	b. CONSIDERACIONES FINANCIERAS	
	c. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	

## I. RESUMEN

### **Factores asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.**

**INTRODUCCIÓN:** Las malformaciones cavernosas cerebrales (CCM) son malformaciones vasculares de presentación clínica variable. El uso de estudios de imagen más sensibles ha permitido identificarlos con mayor frecuencia. Existen en dos formas: únicos y múltiples. Asimismo se pueden presentar en forma esporádica o familiar. El estudio de poblaciones mexicano-americanas y no hispanicas con alta prevalencia de cavernomatosis cerebral ha permitido la caracterización de mutaciones en tres genes principales cuyos productos interactúan (*CCM1*, *CCM2*, *CCM3*) siendo el gen *CCM1/KRIT1* la más frecuente en pacientes mexicanos. Las formas familiares son más frecuentes en los Hispano-Americanos, representando éste grupo un 50% de los casos, mientras que los caucásicos representan tan sólo un 10-20%. Por lo que la importancia de estudiar y definir los factores asociados con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales en la población mexicana radica en la mayor frecuencia de ésta patología en comparación con países anglosajones.

El objetivo de éste trabajo es describir los factores asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales en una población de pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Como objetivos secundarios describiremos de acuerdo a la literatura científica cuáles son los factores posiblemente asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales, estableceremos la relación entre los factores dependientes del paciente, de la lesión y/o de la evolución clínica que se asocian con la presencia de epilepsia, como el factor de localización cortical, el número de cavernomas, el tamaño de la lesión, la lateralidad de la lesión, la presencia de hemorragia previa, la edad de presentación clínica, la relación entre los factores de riesgo vascular y hemorragia, y el antecedente familiar de cavernomatosis y su impacto en la presencia de epilepsia.

Se espera que esta información permita la mejor caracterización clínica de una enfermedad frecuente en nuestra población y de lugar a decisiones terapéuticas y quirúrgicas individualizadas en los pacientes con cavernomas cerebrales.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio transversal comparativo casos y controles de pacientes consecutivos con cavernomas cerebrales. Se registrarán pacientes con cavernomas cerebrales de la clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México de forma retrolectiva. El diagnóstico de “Epilepsia relacionada a cavernoma” se definirá de acuerdo a la nueva definición operacional de Epilepsia según la ILAE. El grupo de estudio estará constituido por pacientes con cavernomas cerebrales que tengan diagnóstico de epilepsia y el grupo control estará constituido por pacientes con cavernomas cerebrales que no tengan diagnóstico de epilepsia. La variable dependiente principal será la “presencia de epilepsia relacionada a cavernoma” (CRE). Las variables independientes se clasificarán de acuerdo a las características del paciente y de las lesiones.

**RESULTADOS:** Se recopilaron y revisaron los datos de 127 pacientes admitidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo comprendido entre 1999 y el año 2016 que tuvieron un diagnóstico de Cavernomas cerebrales. Del total de pacientes analizados 48 pacientes femeninos y 32 pacientes masculinos (80 pacientes en total) presentaron epilepsia y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.710$ ) para el sexo y la presencia de epilepsia. Los dos modos de presentación clínica más frecuentes fueron en 51 pacientes (40%) con hemorragia sintomática y 63 pacientes (50%) con crisis epilépticas ( $p= 0.000$ ). La localización se documentó como supratentorial en 81 pacientes (64%), de los cuales se encontraron en el hemisferio derecho en 37 pacientes (46%), en el hemisferio izquierdo en 37 pacientes (46%) y de forma bilateral en 7 pacientes (8%). En 59 pacientes con cavernoma cerebral (45%) se encontró la lesión a nivel cortical, en 28 pacientes (22%) subcortical. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de epilepsia respecto al número de cavernomas por



paciente ( $p= 0.342$ ). La edad media de inicio de epilepsia en pacientes con cavernoma fue de 24 años ( $n=78$  pacientes) (Intervalo de confianza [CI] 95%: 7.67-18.14,  $p = 0.000$ ).

Una de las cifras más contrastantes, es el hallazgo de tan solo 7 pacientes con sintomatología inicial de hemorragia en el grupo de epilepsia en comparación con 73 pacientes del grupo de epilepsia sin hemorragia inicial, mientras que en el grupo de no epilepsia la tendencia se presentó hacia el inicio de sintomatología con hemorragia ( $n=44$ ) de forma estadísticamente significativa (Intervalo de confianza [CI] 95%: 3.51-13.95,  $p = 0.000$ ). En razón al desenlace de los pacientes con epilepsia relacionada a cavernomas se encontró que en 72 pacientes (60%) hubo un desenlace excelente en comparación con 47 pacientes (40%) del grupo sin epilepsia, lo cual significa que la gran mayoría de pacientes se encontraban en una escala de Rankin modificada (mRS) menor o igual a 1 punto.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de este estudio permitieron la identificación de los factores asociados con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales. El hallazgo de otros factores específicos diferentes a la localización cortical, como la edad de inicio de crisis y el debut clínico con crisis epilépticas permiten establecer otros factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia relacionada a cavernomas. Toda vez, que el debut clínico con hemorragia sintomática o cefalea, el diagnóstico de cavernoma como hallazgo incidental y la edad de diagnóstico no confieren riesgo de epilepsia e incluso se pueden considerar como factores protectores. Ésta información es relevante en cuanto a la asesoría al paciente respecto a su riesgo de epilepsia, permite entender la fisiopatogenia de las crisis epilépticas en ésta enfermedad y a generar hipótesis que pueden ayudar a definir y a desarrollar las indicaciones y estrategias de tratamiento quirúrgico para el control de crisis epilépticas o prevención de la aparición de epilepsia.

## II. MARCO TEÓRICO

### 1) ANTECEDENTES

#### 1.1 ANTECEDENTES GENERALES

##### 1.1.1 DEFINICIÓN

Las malformaciones cavernosas cerebrales (CCM), también conocidas como angiomas o cavernomas, se caracterizan por dilataciones capilares con barrera hemato-encefálica y uniones inter-endoteliales deficientes que causan hiperpermeabilidad y fuga crónica de sangre. Entre las consecuencias neurológicas destacan epilepsia, déficit focales y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico<sup>1</sup>. Debido a que su biología es usualmente dinámica con crecimiento progresivo las hemorragias pueden ser repetitivas<sup>2</sup>.

Los cavernomas son malformaciones de bajo flujo vascular que ocurren predominantemente en el cerebro y con menor frecuencia en la médula espinal, lo cual va en relación a que la prevalencia de localización es proporcional al volumen cerebral. Por lo que, el 65-80% de los casos son supratentoriales<sup>3</sup>.

##### 1.1.2 HISTORIA NATURAL

El flujo lento dentro de los sinusoides de la lesión predispone a estasis intraluminal y trombosis, calcificación y recanalización. Debido a la fragilidad de la pared sinusoidal, el cavernoma causa microhemorragias repetitivas en el tejido neural circundante, lo que conduce a la formación

perifocal de hemosiderina y, consecuentemente, a gliosis reactiva. Dicha inestabilidad hemostática local es producida genéticamente o por factores ambientales (inflamación, ruptura de barrera hematoencefálica, gliosis) y puede provocar neoangiogénesis intensa y proliferación sinusoidal. Subsecuentemente, las lesiones crecen, lo cual puede coexistir con la progresión clínica <sup>4</sup>.

### 1.1.3 PATOLOGÍA

Los cavernomas son lesiones multilobuladas con apariencia de mora, cuyo tamaño varía entre milímetros y centímetros de cámaras sinusoidales delineadas solo de endotelio que carecen de elementos murales de estructuras vasculares maduras (tales como músculo liso, uniones estrechas y lámina elástica) y que tienen poco o nulo tejido neural <sup>3</sup>.

Es común observar macrófagos que han fagocitado hemosiderina dentro de la lesión y en el tejido perilesional <sup>8</sup>. Existen factores que pueden predisponer a extravasación de eritrocitos con depósito de hemosiderina, tales como la ausencia de desmosomas en las células endoteliales, los espacios entre éstas, la lámina basal adelgazada o ausente, y la ausencia de filopodios que conforman la barrera hematoencefálica <sup>8,9,10</sup>. Los vasos comúnmente se encuentran rodeados de tejido fibrótico con acúmulo de hemosiderina, que posiblemente tenga que ver con las crisis epilépticas que se asocian con estas lesiones <sup>19</sup>.

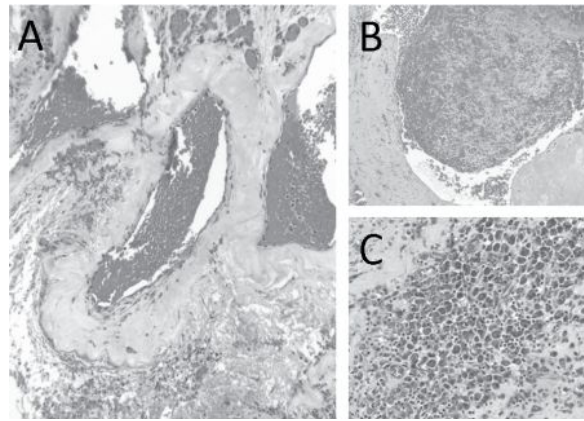


Fig 1: A) Paredes vasculares adyacentes con paredes engrosadas y carentes de todas las capas normales. B) Trombo intravascular en una de los vasos anómalos. C) macrófagos llenos de hemosiderina en el borde de la lesión. (Adaptado de referencias<sup>38</sup>).

#### 1.1.4 EPIDEMIOLOGÍA

Los angiomas cavernosos ocurren en 0.4-0.8% de la población general y representan la segunda causa de malformación vascular del sistema nervioso central con un 10-15%, después de las anomalías del desarrollo venoso (DVA), tanto la forma esporádica como la familiar, siendo ésta última un 6% de todos los casos <sup>3</sup>. La entidad asociada con mayor frecuencia a los cavernomas son las anomalías del desarrollo venoso y en segundo lugar las telangiectasias capilares <sup>15</sup>. La relación hombre:mujer es 1:1, con una edad media de presentación de 30.6 años<sup>5,56,57</sup>.

Las lesiones múltiples son frecuentes en las formas familiares de cavernomas, más del 50% presentan más de una lesión. En contraste, solo el 12-20% de las formas esporádicas presentan múltiples lesiones<sup>3</sup>. Las formas familiares son más frecuentes en los Hispano-Americanos, representando éste grupo un 50% de los casos, mientras que los caucásicos representan tan sólo un 10-20% <sup>4</sup>.

La localización de los cavernomas se ha descrito hasta en un 66% a nivel lobar, 18% en tallo encefálico, 8.2% en núcleos de la base o tálamo, 6% cerebelar, 1.2% combinación supra e infratentorial, 1.1% cuerpo calloso y 0.27% insular <sup>2,5,22</sup>. Pueden tener una localización cortical o profunda. Así mismo, pueden ser intra o extra-axiales, siendo la topografía extraaxial menos frecuente. Las localizaciones extra-axiales incluyen el ángulo pontocerebeloso, la hipófisis y la región peri o intraventricular <sup>23,24</sup>. Es inusual que aparezcan en la medula espinal pero cuando lo hacen sucede en la región toracolumbar baja<sup>20</sup>.

### 1.1.5 PRESENTACIÓN CLÍNICA

El 11-44% de los pacientes que albergan éste tipo de lesiones se encuentran asintomáticos, lo cual se debe a que el diagnóstico se realiza en múltiples ocasiones como un hallazgo incidental en imagen por resonancia magnética principalmente entre la tercera y cuarta década de la vida. Sin embargo, los individuos pueden presentar crisis epilépticas (23-50%), cefalea (6-52%), déficit neurológico focal (20-45%) o hemorragia (9-56%). Cuando las CCM están asociadas a DVA tienden a sangrar con mayor regularidad. Las crisis se han reportado como secundariamente generalizadas en 27-70%, parciales complejas en 6-58% y parciales simples en 21-44%<sup>3</sup>.

#### 1.1.5.1 HEMORRAGIA

Existe controversia respecto a si el riesgo de hemorragia va en relación a la localización, se ha descrito que en las lesiones profundas el riesgo es mayor<sup>4</sup>. El riesgo paciente/año es de 0.1-5% y la tasa anual de riesgo de re-sangrado se ha descrito de 2.4% en pacientes femeninos. El tamaño, multiplicidad y localización del cavernoma no intervienen en el riesgo de sangrado<sup>5</sup>. Sin embargo, cuando hablamos del riesgo de hemorragia, se hace distinción entre las

malformaciones cavernosas esporádicas, donde algunos autores proponen que la multiplicidad de lesiones parece indicar más riesgo y otros factores propuestos son su coexistencia con ADV, manifestación antes de los 35 años y tamaño mayor a 1cm<sup>16,17</sup>. Mientras que en las CCM familiares, las lesiones relacionadas con la mutación CCM3 se presentaron antes de los 15 años en 50% de los pacientes y tenían un riesgo de hemorragia a la presentación de 53% mientras que aquellas relacionadas con mutaciones CCM1 y CCM2 se presentaron antes de los 15 años en 17 y 19% de los casos, respectivamente y se relacionaron con un riesgo de hemorragia como primer síntoma de 26 y 39%<sup>18</sup>. Los hispanos con cavernomas tienen una frecuencia de hemorragia mayor que los pacientes de raza caucásica, posiblemente por la mayor frecuencia de enfermedad familiar en ésta población<sup>20</sup>.

En la mayoría de los pacientes la hemorragia no pone en riesgo la vida, sin embargo, en algunos casos en particular las lesiones infratentoriales tienden a tener déficits neurológicos devastadores. El riesgo de re-sangrado incrementa de 5 a 60% por paciente/año lo cual toma relevancia en la decisión de tratamiento de la lesión en las fases tempranas después de un primer evento de hemorragia<sup>4</sup>.

### 1.1.6 GENÉTICA

Las formas hereditarias o familiares de CCM son causadas por pérdida de función debidas a mutaciones en uno de los tres siguientes genes: KRIT1 (CCM1), MGC4607 (CCM2), PDCD10 (CCM3), y se ha propuesto la posible existencia de CCM4<sup>3</sup>. La mutación de CCM1 se encuentra en aproximadamente 50% de los casos localizada en el cromosoma 7q11.2-21, CCM2 en un 20% en 7p15-13 y CCM3 en un 10% en el cromosoma 3q25.2-27, esto a través de diagnóstico molecular en 80% de los casos familiares<sup>2</sup>. La penetrancia clínica de las formas familiares es más elevada que en las formas esporádicas y se ha reportado en un 50%<sup>6</sup>.

Verlaan et. al 2004 mostró la ausencia de la mutación CCM2 en 31 casos esporádicos y unos años más tarde se demostró la existencia de una mutación ancestral como efecto fundador en dicha población estudiada<sup>14,25</sup>. La mayoría de la población hispano-americana tiene la misma mutación en CCM1, indicando que ésta población tiene un ancestro común<sup>3</sup>.

Las proteínas CCM1, CCM2 y CCM3 interactúan para formar un complejo, sin embargo, la fisiopatología precisa que conecta dicho complejo con las malformaciones microvasculares continúa desconocida<sup>3</sup>.

### 1.1.7 IMAGEN

Las CCM suelen ser pequeños y de difícil identificación, sin embargo, gracias al anillo de hemosiderina asociado, existe una marcada floración (“blooming”) en las secuencias Eco-gradiente (GE) que resulta en mayor sensibilidad para la detección. Así mismo, el advenimiento de imágenes por resonancia magnética (MRI) de alta resolución y el desarrollo de imágenes ponderadas por susceptibilidad (SWI) incrementaron la sensibilidad de detección de dichas lesiones<sup>2</sup>.

La imagen característica de las CCM es una lesión multiquística con quistes que contienen productos sanguíneos de diferentes edades y por lo tanto diferentes intensidades de señal en T1 y T2-WI, así mismo el halo de hemosiderina debe identificarse en las secuencias GE y SWI. El uso de secuencias ecogradiente de magnetización rápida en T1 de alta resolución (MPRAGE “high resolution T1 magnetization prepared rapid gradient echo”) y secuencias ponderadas en T2-

WI son útiles para una correcta localización de la lesión incluyendo su relación con el tejido cortical<sup>2</sup>.

Existe escaso o nulo reforzamiento con contraste y no edema peri-lesional salvo que haya ocurrido hemorragia parenquimatosa reciente. La necesidad de realizar un estudio contrastado tiene justificación en determinar si existen DVA asociadas, lo cual tendría impacto en el abordaje quirúrgico de la lesión. Debido a que las CCM típicamente resultan de un reemplazo de parénquima cerebral normal en vez de desplazamiento del mismo, no existe efecto de masa sino en caso de hemorragia aguda<sup>2</sup>.

Las CCM pueden crecer a lo largo del tiempo y sangrar repetitivamente, por ello el seguimiento con imagen pareciera ser importante, sin embargo, no existe evidencia sobre el mejor tiempo para realizar estudios de rutina. La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) recomienda un seguimiento inicial seis meses después del diagnóstico y posteriormente anual o antes en caso de que el paciente desarrolle epilepsia o nuevos hallazgos neurológicos<sup>2</sup>.

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### 1.2.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA EN CAVERNOMAS

La fisiopatología de la epilepsia relacionada a cavernomas (CRE) involucra múltiples mecanismos, sin embargo, probablemente su causa es la infiltración de productos sanguíneos en el área perilesional. A pesar del amplio conocimiento en la historia natural de los cavernomas, los factores de riesgo para epilepsia continúan siendo controversiales, esto puede estar influenciado por la variabilidad en los resultados de reportes debida al uso de neuroimagen por tomografía de



cráneo en vez de imagen por resonancia magnética, la falta de determinación del involucro cortical y la distinción en la localización únicamente entre superficial y profundo<sup>7</sup>.

### 1.2.1.1 Epileptogénesis

#### 1.2.1.1.1 Hemosiderina

Se ha propuesto que las microhemorragias y los depósitos de hemosiderina en el tejido cortical circundante, producen hiperexcitabilidad debida a los iones de hierro lo cual genera radicales libres y peróxidos de lípidos. En 1978, Willmore et al., reportó que las inyecciones de hierro podían provocar descargas electroencefalográficas paroxísticas focales, sin embargo, nunca se confirmó. Probablemente, el depósito de hemosiderina puede ser considerado un indicador de daño asociado a los cavernomas más que un contribuidor principal a la epileptogénesis de los CCM<sup>2</sup>.

El involucro cortical del cavernoma o del anillo de hemosiderina en MRI está fuertemente asociado a epilepsia, sin embargo, el diámetro del anillo de hemosiderina por si mismo no se asocia a la presencia de epilepsia<sup>7</sup>.

#### 1.2.1.1.2 Gliosis

Un anillo de reacción astrogliol (astrogliosis) es la marca distintiva de los cavernomas. La fuga de otros componentes sanguíneos como la albúmina puede tener un rol. Lo anterior, se basa en que la albúmina es pro-epileptogénica por acción a nivel de la función astrocítica<sup>28</sup>. Ya es bien conocido, que los astrocitos tienen un rol epileptogénico a través de la liberación de

neurotransmisores excitatorios o por la reducción de adenosina considerada antiepileptogénica<sup>2,26,27</sup>.

#### 1.2.1.1.3 Malformaciones asociadas

La asociación de las CCM con anomalías del desarrollo venoso sugiere que comparten mecanismos patogénicos<sup>2</sup>.

### 1.2.2 FACTORES DE RIESGO PARA EPILEPSIA EN PACIENTES CON CAVERNOMA

Aproximadamente la mitad de los pacientes con CCM presentan epilepsia. El riesgo estimado paciente-año es de 1.5-2.4%<sup>7</sup>.

#### 1.2.2.1 Localización

Aproximadamente el 48% de las CCM son diagnosticados incidentalmente a través de imagen por resonancia magnética realizada por otras causas, sin embargo, las crisis epilépticas son la segunda manifestación clínica más frecuente, contabilizando más del 25% de los casos y generalmente se asocian a localizaciones supratentoriales. Las CCM infratentoriales se presentan con crisis en un 0-18%, mientras que los supratentoriales lo hacen en un 50-63%. El riesgo de recurrencia después de una crisis no-provocada es del 94%, por lo que se puede realizar el diagnóstico de Epilepsia y por ende está justificado el iniciar tratamiento antiepileptico<sup>2</sup>.

El involucro cortical representa un factor de riesgo mayor para epilepsia, es decir, 57-70% de las lesiones supratentoriales “superficiales” en comparación con 14-20% de las lesiones supratentoriales “profundas” se asocian a epilepsia<sup>2</sup>. La falta de involucro cortical en MRI tiene un valor predictivo negativo para crisis de 1.00<sup>7</sup>.

Respecto a la localización de los cavernomas, cuando se excluyen aquellos a nivel de lóbulo temporal mesial, no existe una correlación significativa entre la localización lobar y la epilepsia<sup>2</sup>. El involucro de la arquicorteza mesial temporal tiene un valor predictivo positivo de epilepsia de 0.89, debido a su alta epileptogenicidad, por lo que se sugiere considerarla por separado respecto a otras áreas corticales. Cuando se considera únicamente los cavernomas neocorticales, no existe asociación significativa entre la localización lobar del cavernoma y la epilepsia<sup>7</sup>.

#### 1.2.2.2 Número de lesiones

En el estudio retrospectivo realizado por Menzler et al., entre Octubre 1996 y Diciembre 2007, donde se incluyó 109 pacientes postoperados de CCM confirmado por histopatología en el Hospital Universitario de Marburg, durante el análisis univariado de los pacientes con cavernoma único supratentorial (n=98), la epilepsia apareció únicamente cuando la corteza estaba involucrada (n=49), mientras que en los 17 pacientes con cavernomas subcorticales no se presentó epilepsia (OR = 0.019, 95% CI: 0.00015-0.15, P<.0001). Así mismo, en el análisis multivariado la epilepsia fue más frecuente cuando existía involucro de la corteza mesial temporal (arquicorteza) en comparación con neocortical (OR = 6.7, 95% CI: 1.3-68, P = .02)<sup>7</sup>.

Del Curling et al. (1991) reportó un riesgo estimado de desarrollo de crisis epilépticas de 2.48% por persona/año en seis pacientes con cavernomas múltiples en comparación con 1.24% de los pacientes con una lesión única<sup>2,16</sup>.

### 1.2.2.3 Tamaño

Menzler et al. (2010), encontraron una asociación significativa entre el tamaño del cavernoma y la presencia de edema ( $P = .001$ ), lo cual se relaciona con mayor frecuencia déficit neurológico focal. Adicionalmente destaca la lateralidad de la lesión ya que cuando ésta se encuentra en el hemisferio izquierdo tiene una asociación significativa con epilepsia ( $P = .007$ )<sup>7</sup>.

A pesar de que Moriarty et al. (1999) detectaron ligera correlación entre la presencia o el tamaño del anillo de hemosiderina por sí mismo y epilepsia, Menzler et al. (2010) no observaron correlación entre éstos. Robinson et al. (1993) y Josephson et al. (2011) no encontraron diferencia en la ocurrencia de epilepsia en función del tamaño de la lesión, sin embargo, otros reportan una correlación importante entre el diámetro de la CCM (incluyendo el halo de hemosiderina) y la prevalencia de epilepsia (Menzler et al., 2010)<sup>2,7,29</sup>.

El diámetro de la lesión  $<1.5\text{cm}$  se asocia con mejor control de crisis durante los primeros 2 años, sin embargo, en el seguimiento a largo plazo no existe diferencia<sup>13,30</sup>.

### 1.2.2.4 Tiempo de evolución

El tiempo de evolución prologado de epilepsia previo a la cirugía se ha asociado a peor pronóstico para el control de crisis<sup>31,32,33</sup>. Existen múltiples autores que reportan un peor

desenlace en pacientes con duración de 1-2 años de epilepsia, con excepción de los pacientes con crisis esporádicas en un periodo de tiempo prolongado<sup>30,34</sup>. Sin embargo, otros autores encontraron resultados similares para los pacientes con historia de epilepsia de 0.5 a más de 10 años<sup>2,4,13</sup>.

#### 1.2.2.5 Edad

Baumann et al. (2007) reportaron mejor control de crisis en pacientes a quienes se sometió a cirugía antes de los 30 años de edad<sup>2,13</sup>.

#### 1.2.2.6 Frecuencia y número de crisis

En algunas series, una mayor frecuencia preoperatoria de crisis predecía un peor desenlace postoperatorio, sin embargo, en otras no se correlacionó ningún efecto<sup>4,11,13,32,33,35</sup>. Yeon et al. (2009) encontraron que los pacientes que presentaban más de una crisis por mes en un periodo de un año eran clasificación Engel I en 72% (54.5% IA) contrario a 89.5% (84.2% IA) de sujetos con crisis esporádicas<sup>30</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de Engel sobre desenlace postquirúrgico de epilepsia**

<b>Clase I. Libre de crisis incapacitantes.</b>	<p>A. Completamente libre de crisis posterior a cirugía.</p> <p>B. Crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía.</p> <p>C. Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía, pero libre de crisis incapacitantes por <math>\geq 2</math> años.</p> <p>D. Crisis generalizadas sin tratamiento con antiepilépticos.</p>
<b>Clase II. Crisis incapacitantes rara vez (prácticamente libre de crisis).</b>	<p>A. Libre de crisis incapacitantes inicialmente, pero aún con algunas crisis.</p> <p>B. Crisis incapacitantes de forma esporádica desde la cirugía.</p> <p>C. Crisis incapacitantes ocasionales desde la cirugía, pero poco frecuentes en los últimos <math>\geq 2</math> años.</p> <p>D. Crisis nocturnas únicamente.</p>
<b>Clase III. Mejoría justificada.</b>	<p>A. Disminución justificada de crisis.</p> <p>B. Intervalos libres de crisis prolongados mayores a 50% del tiempo de seguimiento, pero no <math>&lt; 2</math> años.</p>
<b>Clase IV. No mejoría justificada.</b>	<p>A. Disminución significativa de crisis.</p> <p>B. Sin cambio apreciable.</p> <p>C. Empeoramiento de crisis.</p>

Adaptado de referencias <sup>55</sup>

## 1.2.3 TRATAMIENTO

### 1.2.3.1 TRATAMIENTO MÉDICO

El bajo riesgo de crisis a los 5 años del diagnóstico incidental de un cavernoma (4%) o de una hemorragia intracraneal o déficit neurológico focal secundario a CCM (6%) es un argumento válido para oponerse al tratamiento antiepiléptico profiláctico. Sin embargo, la contraparte son aquellos pacientes que han presentado una crisis única o múltiples asociadas a CCM, en quienes el riesgo de desarrollar epilepsia es del 94%, por lo que de acuerdo a la nueva definición operacional de Epilepsia según la ILAE se puede realizar el diagnóstico de “Epilepsia relacionada a cavernoma” definitiva o probable y por ende el tratamiento antiepiléptico está indicado<sup>29</sup>.

La mayoría de los autores se encuentran a favor de un tratamiento conservador con antiepilépticos en pacientes con CCM y una crisis única, en lugar de tratamiento quirúrgico inmediato<sup>3,36,37</sup>. Así mismo, aquellos pacientes con lesiones en áreas elocuentes o adyacentes a éstas o aquellos que acepten el riesgo de sangrado<sup>2</sup>.

Los estudios muestran que el 47-60% de los pacientes con recién diagnóstico de CRE se controlan adecuadamente con antiepilépticos<sup>3,11,29</sup>.

### 1.2.3.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Debido a que las CCM no contienen tejido neuronal no son la zona epileptogénica en sí misma. Por lo anterior, el tratamiento quirúrgico está inevitablemente ligado a los efectos de las CCM en el tejido cerebral circundante. Aunque la evidencia actual no permite establecer una guía de

tratamiento respecto a la resección o no del halo de hemosiderina, parece claro que en consideración a que las crisis no se originan de las CCM sino del tejido cortical gliótico circundante lleno de hemosiderina es necesario su remoción<sup>2</sup>.

El tratamiento quirúrgico temprano se debe considerar en situaciones de alto riesgo de sangrado, en pacientes con imposibilidad para apegarse a tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), en pacientes quienes tengan el deseo inminente de suspender los FAE y en pacientes con CRE farmacorresistente. Sin embargo, en éste último grupo de pacientes, debido al riesgo de sangrado y la relación negativa entre la duración de la epilepsia y el pronóstico de epilepsia postoperatorio, la mayoría de los autores creen que los pacientes con CCM no es necesario esperar a completar los criterios propuestos por la ILAE para epilepsia refractaria<sup>39</sup>.

Aquellos pacientes con crisis esporádicas, pero con sintomatología de crisis y ondas agudas interictales consistentes con la localización de la CCM deben ser referidos a neurocirugía de un centro de epilepsia aún en ausencia de crisis documentadas por video-electroencefalograma (VEM)<sup>2</sup>.

En los pacientes con CCM mesiotemporal del hemisferio dominante, el asesoramiento estructural y funcional de la formación hipocampal es crítica para establecer la estrategia quirúrgica, es decir, para elegir entre lesionectomía, lesionectomía extensa o lesionectomía con amigdalo-hipocampectomía<sup>34,40</sup>. Las técnicas de monitoreo neurofisiológico como el mapeo cortical directo y el monitoreo neurológico funcional son especialmente útiles en CCM de áreas elocuentes<sup>37</sup>.

En pacientes con historia de larga evolución de CRE o crisis epilépticas frecuentes, el pronóstico postoperatorio es menos favorable en comparación con pacientes con corta evolución de CRE o



crisis infrecuentes<sup>11</sup>. En estos pacientes, el VEM es obligatorio para localizar los focos epilépticos y su correlación con la lesión presumiblemente epileptogénica<sup>34,41</sup>. En aquellos en los que el VEM resulta discordante con la localización de la CCM tienen significativamente menor probabilidad de lograr libertad de crisis después de una lesionectomía<sup>34</sup>.

En 2009, Rocamora et al., identificaron en la totalidad de sus pacientes con cavernomas múltiples que tan sólo una de las lesiones era responsable de las crisis, y que el pronóstico en general es favorable cuando el foco epileptogénico es único y es identificado por VEM no invasivo<sup>42</sup>.

Existen algunos pacientes con patología dual o triple, es decir que los cavernomas coexisten con otras lesiones, como displasia cortical focal. La mayoría de éstos pacientes no alcanzarán libertad de crisis con la remoción de una lesión única, por lo que la evaluación invasiva es indispensable. En estos casos, la electrocorticografía intraoperatoria (ECoG) ha mostrado resultados controversiales en el desenlace en CRE, por lo que su uso no es obligado<sup>43,44,45</sup>.

Debido a que la remoción subtotal de los cavernomas está asociada a mayor riesgo de recurrencia, la lesión debe ser resecada por completo, incluyendo el parénquima cerebral epileptogénico circundante<sup>46</sup>. Cuando se realiza la resección del cavernoma si existe angioma venoso asociado, éste debe preservarse. Lo anterior, confiere alteración anatómica sin embargo fisiológicamente es esencial para el drenaje venoso, lo cual previene la posibilidad de inducir un infarto venoso<sup>47,48</sup>.

La cantidad de tejido resecado continúa siendo un tema de discusión. La mayoría de los estudios reportan un resultado significativamente mejor cuando el área circundante de gliosis y el halo de hemosiderina son removidos<sup>11,13,33,34,35,40,46,49,50</sup>. Aparentemente la lesionectomía provee un

desenlace adecuado en pacientes con crisis esporádicas o con CRE menor a un año de duración, reportándose tasa libre de crisis de 70-90%<sup>37</sup>. En una revisión sistemática Englot et al. (2011) no observó diferencia en la tasa de libertad de crisis posterior a lesionectomía en comparación con resecciones que incluyeron el halo de hemosiderina<sup>51</sup>.

La radiocirugía puede llevar a la obliteración progresiva del cavernoma por proliferación de las células endoteliales, con su consecuente cierre del lumen, sin embargo, dicho proceso toma entre 1-3 años en completarse, durante el cual el riesgo de hemorragia permanece<sup>53</sup>. Las complicaciones derivadas de ésta, son bien conocidas, hasta un 41% de pacientes desarrolla deterioro neurológico y 27% requiere tratamiento quirúrgico<sup>52</sup>. Debido a lo anterior, la radiocirugía con acelerador lineal (LINAC) puede ser una alternativa en casos selectos de CRE, por ejemplo, en aquellos con localización cortical elocuente<sup>2</sup>.

Hasta un 12-17% de los pacientes desarrollan en el postoperatorio inmediato síntomas neurológicos (déficit sensorimotor, hemianopsia homónima o cuadrantanopsia), sin embargo, sólo un 2.6-8% de los déficits neurológicos permanecen. A la fecha, no se ha reportado mortalidad asociada a la intervención quirúrgica de CCM<sup>11,37</sup>.

El desenlace libre de crisis a lo largo del tiempo, de acuerdo a Baumann et al. (2007), en 168 pacientes, reportó que un año después 70% de los pacientes tuvieron una clase I de Engel (48% IA), sin embargo, previamente Kim et al. (1997) describió que el éxito disminuía con el tiempo siendo 68% y 65% en el segundo y tercer año, respectivamente<sup>13,46</sup>. Dichos resultados, contrastaron con los reportados por Casazza et al. (1996) y Cappabianca et al. (1997) con una tasa libre de crisis del 82-84%, así mismo algunos otros reportes indicaron una tasa libre de enfermedad estable después de dos años de seguimiento<sup>30,32,35</sup>.

Los sujetos con un EEG preoperatorio normal tuvieron mayor probabilidad de mantenerse libres de crisis en comparación con los pacientes con actividad epileptiforme multifocal<sup>4,13</sup>. Respecto al EEG postoperatorio, Di Gennaro et al. (2004) concluyeron que el registro de actividad epileptiforme postoperatoria se asoció con la persistencia de crisis<sup>54</sup>.

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La identificación de los factores asociados con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales permitirá entender la fisiopatogenia de las crisis epilépticas en ésta enfermedad y desarrollar una serie de estrategias para determinar qué pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico para el control de crisis o para la prevención de la aparición de epilepsia. Así mismo, la caracterización de los factores de refractariedad a tratamiento antiepiléptico derivados del paciente, de la lesión o de la evolución clínica serán útiles para la decisión de tratamiento quirúrgico en los cavernomas cerebrales.

## IV. HIPÓTESIS

### 4.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

- Sí bien existe una asociación entre factores específicos y la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales, los determinantes son la localización cortical de la lesión, el número de cavernomas, la lateralidad de la lesión y la presencia de hemorragia previa.

### 4.2 HIPÓTESIS NULA

- La localización cortical, el número de cavernomas y la presencia de hemorragia previa no son factores asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.

### 4.3 HIPÓTESIS ALTERNA

- La existencia de otros factores específicos diferentes a la localización cortical, el número de cavernomas, la lateralidad de la lesión y la presencia de hemorragia previa en los pacientes con cavernomas cerebrales son factores asociados a la presencia de epilepsia.

## V. OBJETIVOS

### 5.1 PRIMARIO

- Determinar los factores asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales (CCM) en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### 5.2 SECUNDARIOS

- Determinar, de acuerdo a la literatura científica cuáles son los factores posiblemente asociados a la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales (CCM).
- Establecer la relación entre los factores dependientes del paciente, de la lesión y/o de la evolución clínica que se asocian con la presencia epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.
- Determinar si los factores de localización cortical, el número de cavernomas, el tamaño de la lesión, la lateralidad de la lesión, la presencia de hemorragia previa tienen impacto sobre la frecuencia y el control de las crisis epilépticas en los pacientes con cavernomas cerebrales.
- Determinar si la edad de presentación clínica se asocia con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.
- Determinar si los factores de riesgo vascular se asocian con hemorragia y con presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales.
- Determinar si la recurrencia de hemorragia se asocia con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales previamente sin crisis epilépticas.

- Determinar si la presencia del antecedente familiar de cavernomatosis se asocia con presencia de epilepsia.
- Determinar si la localización en el lóbulo temporal de los cavernomas se asocia con la presencia de epilepsia.
- Determinar la frecuencia de estatus epiléptico en pacientes con cavernomas cerebrales.

## VI. JUSTIFICACIÓN

A pesar del amplio conocimiento en la historia natural de los cavernomas cerebrales, los factores de riesgo para epilepsia continúan siendo controversiales. La importancia de estudiar y definir los factores asociados con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales en la población mexicana radica en la mayor frecuencia de ésta patología en la población Hispano-Americana en comparación con países anglosajones.



## VII. METODOLOGIA

### 7.1 Diseño del estudio

Estudio transversal comparativo casos y controles de pacientes consecutivos con cavernomas cerebrales.

### 7.2 Población y muestra

Se registrarán pacientes con cavernomas cerebrales de la clínica de Enfermedad Vascular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México de forma retrolectiva. El diagnóstico de cavernoma cerebral se realizará de acuerdo a las manifestaciones clínicas de los pacientes y se confirmará por imagen a través de imagen por resonancia magnética cerebral que incluya secuencias de Eco-Gradiente y/o SWAN y/o T2\*.

El diagnóstico de “Epilepsia relacionada a cavernoma” se definirá de acuerdo a la nueva definición operacional de Epilepsia según la ILAE como el diagnóstico clínico de epilepsia por un especialista en neurología, la presencia de crisis epiléptica única no provocada con actividad epileptógena en un electroencefalograma interictal, la presencia de crisis epilépticas recurrentes o la presencia de una crisis única con riesgo de recurrencia de crisis mayor o igual al 60%<sup>29</sup>.

7.2.1 Grupo de estudio: Pacientes con cavernomas cerebrales de la clínica de Enfermedad Vascular Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México que tengan diagnóstico de epilepsia.

7.2.2 Grupo control: Pacientes con cavernomas cerebrales de la clínica de Enfermedad Vasculare Cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de México que no tengan diagnóstico de epilepsia.

### 7.3 Criterios de selección del estudio

#### 7.3.1 Criterios de inclusión

- Se incluirán los individuos (hombres y mujeres) que recibieron atención médica en el periodo del año 1993 al 2016, con diagnóstico de cavernoma cerebral por imagen de resonancia magnética evaluada por un neurólogo o neurorradiólogo.
- Se incluirán pacientes de cualquier de edad, que tengan por lo menos un cavernoma cerebral confirmado clínica y radiológicamente.
- Se incluirán tanto pacientes con lesiones únicas como pacientes con lesiones múltiples.

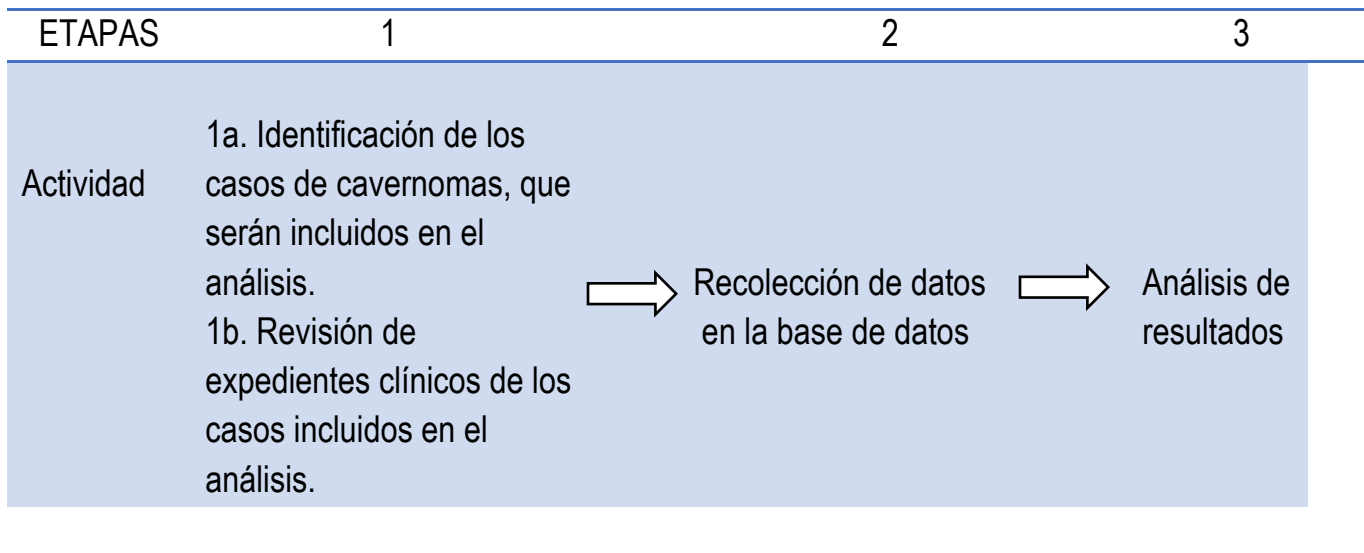
#### 7.3.2 Criterios de exclusión

- Imposibilidad para obtener los datos relevantes para la inclusión a través de la revisión de expediente clínico.

### 7.4 Procedimiento de recolección de las variables del estudio

Todo el estudio se dividirá en tres etapas, las cuales se muestran en la figura 2.

**Figura 2. Diagrama del estudio**



7.4.1 Etapa 1: Identificación de los casos con cavernomas que serán incluidos en el análisis.

Etapa 1a: En esta etapa se revisará la base de datos de la clínica de enfermedad vascular cerebral e identificarán los registros de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión descritos.

Etapa 1b: Posteriormente, se solicitarán los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados y se extraerá la información.

7.4.2 Etapa 2. Obtención de datos clínicos.

Los pacientes seleccionados en la Etapa 1, se recolectaran los datos en la base de datos.

7.4.3 Etapa 3. Análisis de resultados.

Se realizará el análisis de la variable dependiente y de las variables independientes.

## 7.5 Variables

### 7.5.1 Variable dependiente

La variable dependiente principal será la “presencia de epilepsia relacionada a cavernoma” (CRE) definida de acuerdo a la nueva definición operacional de Epilepsia según la ILAE como la presencia de crisis epiléptica única no provocada con actividad epileptógena en un electroencefalograma interictal, la presencia de crisis epilépticas recurrentes o la presencia de una crisis única con riesgo de recurrencia de crisis mayor o igual al 60% o el diagnóstico clínico de epilepsia por un especialista en neurología, <sup>29</sup>.

### 7.5.2 Variables independientes

#### 7.5.2.1 Características del paciente

1. La edad, en años y meses al momento del diagnóstico será el registrado en la base de datos.
2. El sexo, hombre o mujer, será el registrado en la base de datos.
3. Las enfermedades diagnosticadas pre-diagnóstico de cavernoma serán las que a continuación se enlistan:

3.1 Diabetes mellitus: La historia de diabetes será definida por la confirmación de alguno de los siguientes criterios: 1) reporte del diagnóstico de diabetes en expediente clínico, 2) uso de hipoglucemiantes orales o insulina y/o registro de niveles de glucosa  $\geq 126$  mg/dl en ayuno durante la hospitalización en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, registrados en expediente clínico.

3.2 Hipertensión arterial sistémica será definida con alguno de los siguientes criterios: 1) registro del diagnóstico de hipertensión en el expediente clínico del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2) uso de medicamentos antihipertensivos y/o niveles de presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y diastólica  $\geq 90$  mmHg, durante la estancia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

3.3 Fibrilación atrial (FA), la historia de FA se definirá por diagnóstico registrado en expediente clínico y la información de la base de datos.

3.4 Hipercolesterolemia se definirá por el cumplimiento de alguno de los siguientes criterios: 1) registro en expediente clínico del uso de fármacos hipolipemiantes y/o niveles de colesterol total sérico en ayuno  $\geq 200$  mg/dl, lipoproteínas de baja densidad  $\geq 130$  mg/dl, lipoproteínas de alta densidad  $\leq 40$  mg/dl durante la estancia hospitalaria.

3.5 Se recabará en expediente clínico la presencia de las siguientes enfermedades: infarto al miocardio, falla cardíaca, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva, enfermedad reumatológica, enfermedad de úlcera péptica, enfermedad hepática leve, hemiplejia o paraplejia, enfermedad renal, trastorno maligno como leucemia o linfoma, enfermedad hepática grave, tumor sólido metastásico y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

3.6 Otra enfermedad de reportada en el expediente clínico será incluida en la base de datos como otra, con su respectivo nombre.

4. Consumo de tabaco (si/no), y años de consumo se extraerán del expediente clínico.

5. El consumo de alcohol (si/no) y años de consumo se extraerá del expediente clínico.

6. La información del consumo de estupefacientes se extraerá de los expedientes clínicos.

### 7.5.2.2 Características de las lesiones

7. Localización cortical se definirá como la localización de la totalidad del cavernoma o de una parte de éste en la sustancia gris cortical hemisférica de cualquier lóbulo.
8. La lateralidad de la lesión se definirá como la localización de la lesión en el hemisferio derecho o izquierdo.
9. La presencia de hemorragia se definirá por dos criterios:
  - 9.1. La presencia de déficit neurológico focal transitorio o persistente nuevo que corresponda con la localización del cavernoma y no secundaria a parálisis de Todd (parálisis posterior a crisis focal) o a migraña, la presencia de cefalea intensa súbita con un patrón diferente al previamente conocido por el paciente.
  - 9.2. La presencia de evidencia radiológica de hemorragia reciente (hiperdensidad en tomografía de cráneo simple o hiperintensidad en secuencias T1 y T2 en imagen por resonancia magnética).
  - 9.3. Evidencia patológica o quirúrgica o en líquido cefalorraquídeo (LCR) de hemorragia.
  - 9.4. La presencia aislada de halo de hemosiderina circundante a la lesión y/o el aumento de tamaño de la lesión en estudios radiológicos sin otra manifestación, no se considerará hemorragia.
10. El número de lesiones cavernomatosas se considerará el número de cavernomas de cualquier tamaño que se aprecien en resonancia magnética secuencia SWAN, T2\* o Eco-Gradiente.
11. Se categorizará al paciente en dos grupos:
  - 11.1. Lesión única.
  - 11.2. Lesiones múltiples.

12. Se describirá la localización de las lesiones cuando sean únicas y cuando sean múltiples se categorizarán como lesiones infratentoriales, supratentoriales o ambas.
13. Se describirá la presentación clínica de las lesiones.
14. Se describirá si el paciente ha sido sometido a tratamiento médico, quirúrgico y/o radiocirugía.

## 7.6 Análisis Estadístico

- 7.6.1 Los datos serán analizados usando software estadístico (SPSS 22.0).
- 7.6.2 Estadística descriptiva: porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables numéricas.
- 7.6.3 Para el análisis bivariado de comparación entre los grupos para el análisis de las variables categóricas (proporciones) se utilizará la prueba de chi cuadrada. Para las variables continuas se utilizará la prueba de T de Student de comparación de promedios.
- 7.6.4 Para el análisis multivariado para la variable presencia de epilepsia (dicotómica) se realizará prueba de regresión logística multivariada incluyendo las variables independientes que hayan demostrado ser asociadas a la presencia de epilepsia en forma estadísticamente significativa, mediante un modelo de entrada paso a paso.

## VIII. RESULTADOS

### 8.1 Características de los Pacientes

Se recopilaron y revisaron los datos de 127 pacientes admitidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el periodo comprendido entre 1999 y el año 2016 que tuvieron un diagnóstico de Cavernomas cerebrales, 74 de ellos de sexo femenino (58%) y 53 de sexo masculino (42%). Del total de pacientes analizados 48 pacientes femeninos y 32 pacientes masculinos (80 pacientes en total) presentaron epilepsia y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.710$ ) para el sexo y la presencia de epilepsia.

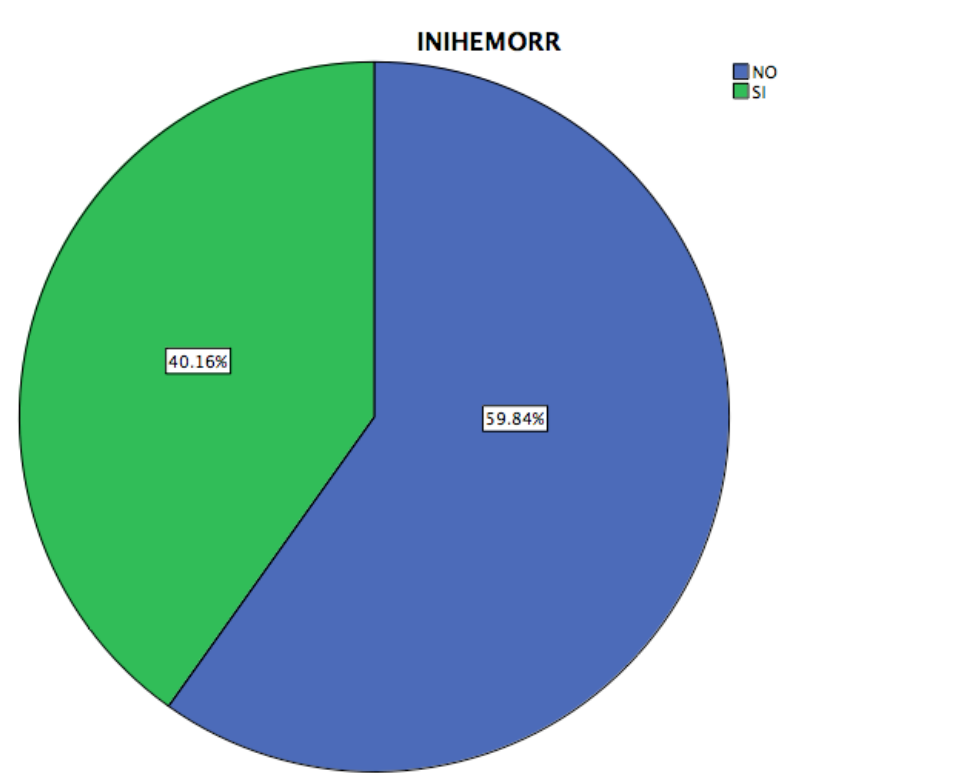
Respecto a la región geográfica de procedencia observamos que 71 pacientes (56%) son originarios del norte del país, 28 pacientes (22%) del centro y tan solo 3 (2.4%) provienen del sureste, sin embargo, de acuerdo con el lugar de residencia, 60 pacientes (47%) residen en la Ciudad de México, 21 (16.5%) lo hacen en el Estado de México y el resto habita en el interior de la república. Esto no solo se explica por la notoria tendencia a la centralización de los recursos y la mayor accesibilidad geográfica, sino por el alto nivel de especialización alcanzado en la institución.

Se encontró que 15 de los pacientes (12%) tienen el antecedente de algún familiar afectado de cavernoma cerebral, en 8 de ellos (7%) se trataba de un familiar en primer grado y en los 6 pacientes restantes (5%) se trató de un familiar en segundo grado. Entre los antecedentes familiares relevantes destaca que 14 pacientes (11%) cuentan con algún familiar con Epilepsia y 1 paciente (1%) con un familiar con antecedente de hemorragia cerebral.



Entre los factores de riesgo vascular, 6 pacientes (5%) son diabéticos, 24 pacientes (19%) presentan hipertensión arterial sistémica, 25 pacientes (20%) con tabaquismo activo, 39 pacientes (31%) con antecedente de tabaquismo y 18 pacientes (14%) con dislipidemia.

De los 127 pacientes con cavernoma cerebral 51 (40%) presentaron un inicio clínico con hemorragia, 63 pacientes (50%) presentaron crisis epilépticas, 1 paciente (1%) presentó deterioro cognitivo como síntoma inicial, 11 pacientes (9%) presentaron cefalea al inicio del diagnóstico y tan solo un paciente (1%) se diagnosticó de forma incidental ( $p= 0.000$ ). (Fig.3 y Tabla 2). De los 11 pacientes con cefalea al inicio del diagnóstico, ésta se encontró en 2 pacientes del grupo sin epilepsia y en 9 pacientes del grupo con epilepsia.



**Figura 3. Inicio clínico con hemorragia.** De los 127 pacientes con cavernoma cerebral 51 (40%) presentaron un inicio clínico con hemorragia.

**Tabla 2. Relación entre el género y epilepsia en cavernomas cerebrales.** Del total de pacientes analizados 48 pacientes femeninos y 32 pacientes masculinos (80 pacientes en total) presentaron epilepsia y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.710$ ) para el sexo y la presencia de epilepsia.

**Tabla de contingencia SEXO \* EPILEPSIA**

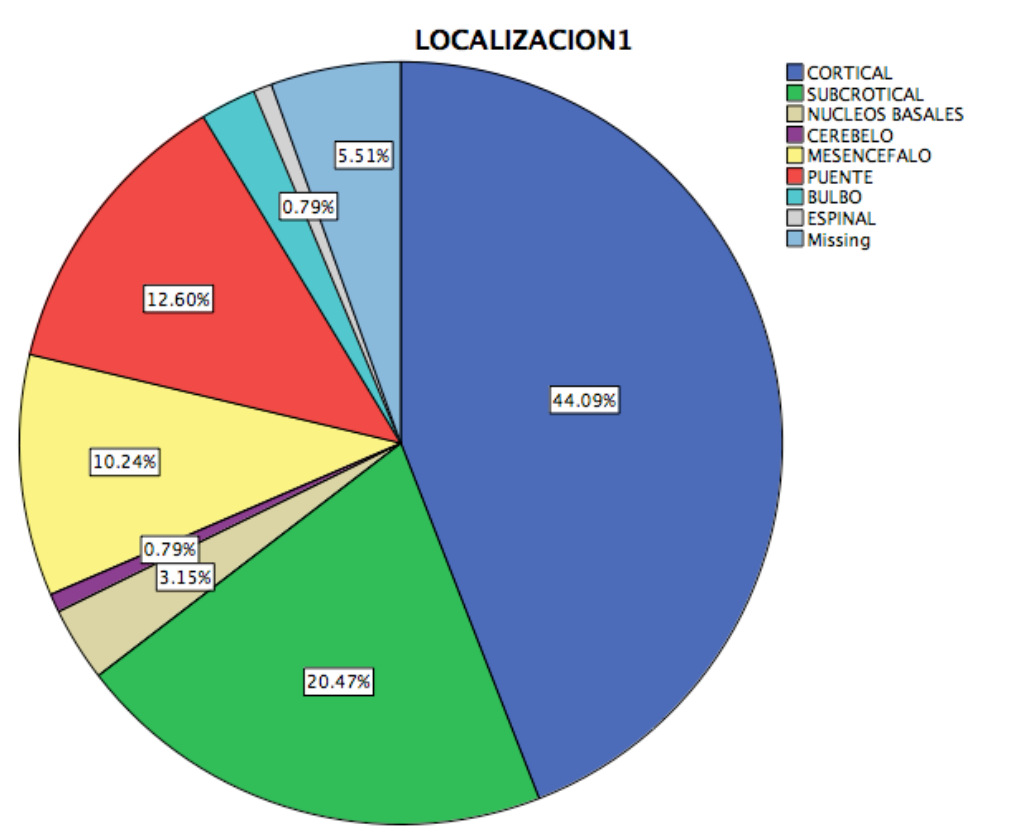
Recuento

		EPILEPSIA		Total
		NO	SI	
SEXO	F	26	48	74
	M	21	32	53
Total		47	80	127

## 8.2 Localización anatómica de los cavernomas cerebrales

La localización se documentó como supratentorial en 81 pacientes (64%), infratentorial en 40 pacientes (31%) y ambas en 6 pacientes (5%). Entre los 81 pacientes con lesiones supratentoriales éstas se encontraron en el hemisferio derecho en 37 pacientes (46%), en el hemisferio izquierdo en 37 pacientes (46%) y de forma bilateral en 7 pacientes (8%).

En 59 pacientes con cavernoma cerebral (45%) se encontró la lesión a nivel cortical, en 28 pacientes (22%) subcortical, en 16 pacientes (13%) en puente, en 13 pacientes (11%) en mesencéfalo, en 4 pacientes (3%) en núcleos de la base, en 3 pacientes (3%) en cerebelo, en 3 pacientes (2%) en bulbo y 1 paciente (1%) a nivel espinal. (Fig.4)



**Figura 4. Localización de los cavernomas cerebrales.**

De los 81 pacientes con cavernomas supratentoriales, en 40 de ellos (50%) el cavernoma se localizó en el lóbulo temporal, en 19 pacientes (24%) en el lóbulo frontal, en 9 pacientes (11%) en lóbulo parietal y en 7 pacientes (9%) en lóbulo occipital.

### 8.3 Cavernomas múltiples

Del total de pacientes estudiados 107 (84%) presentaron cavernoma único y 20 (16%) cavernomas múltiples. De los pacientes con cavernomas múltiples 8 (6%) presentaron 2 lesiones, 4 (3%) con 4 lesiones, 3 (2%) con 5 lesiones, 2 (2%) con 3 lesiones, 2 (2%) con lesiones incontables y 1 (1%) con 6 lesiones.

De acuerdo con el número de lesiones se encontró que en el grupo de 80 pacientes con epilepsia hay una media de 1.5 lesiones, mientras que en el grupo de 47 pacientes sin epilepsia se encontró una media de 1.26 lesiones. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de epilepsia respecto al número de cavernomas por paciente ( $p= 0.342$ ).

#### 8.4 Epilepsia relacionada a Cavernomas (CRE)

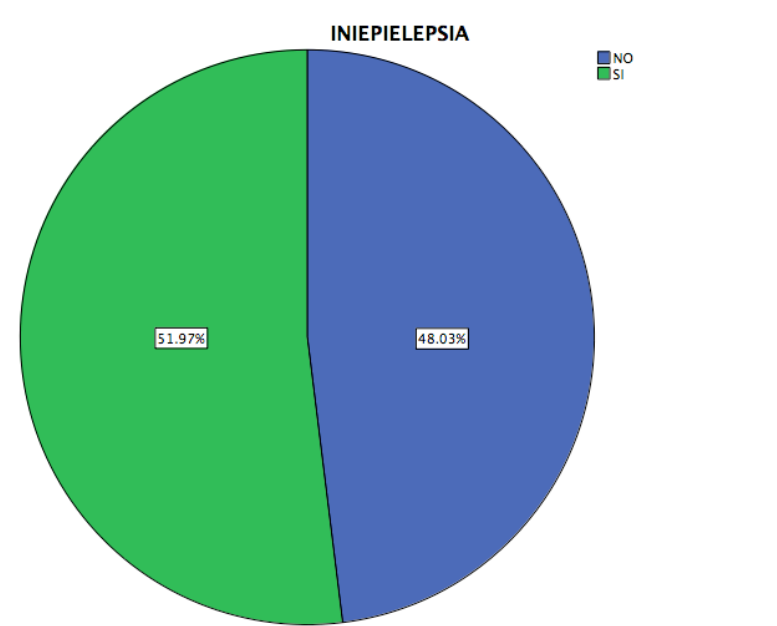
En el análisis de los 127 pacientes considerados se detectó epilepsia en 80 pacientes (63%) y en 47 pacientes (37%) no se detectó. De los 80 pacientes con diagnóstico de epilepsia 48 pacientes eran de sexo femenino y 32 pacientes de sexo masculino, al usar la prueba de  $\chi^2$  de Pearson no encontramos diferencia estadísticamente significativa relacionada entre cavernoma, epilepsia y sexo ( $p = 0.710$ ), lo cual, pese a existir ligera mayor prevalencia de epilepsia relacionada a cavernoma en el sexo femenino, no confiere ningún factor de riesgo para la misma. La edad media de inicio de epilepsia en pacientes con cavernoma fue de 24 años ( $n=78$  pacientes) lo cual resultó estadísticamente significativo al realizar la prueba T de Student (Intervalo de confianza [CI] 95%: 7.67-18.14,  $p = 0.000$ ). Mientras que la media de edad para el diagnóstico de cavernoma para los pacientes con epilepsia fue de 33 años ( $n=80$  pacientes) y para los pacientes sin epilepsia fue 38 años ( $n=47$  pacientes) con una  $p= 0.064$ . (Tabla 3)

**Tabla 3. Epilepsia relacionada a cavernomas.** La media de edad para el diagnóstico de cavernoma para los pacientes con epilepsia fue de 33 años (n=80 pacientes) y para los pacientes sin epilepsia fue 38 años (n=47 pacientes) con una p= 0.064.

**Estadísticos de grupo**

	EPILEPSIA	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
EDAD_DX	NO	47	37.79	14.445	2.107
	SI	80	33.25	12.442	1.391
EDADINI	NO	47	37.1277	14.41107	2.10207
	SI	78	24.2179	14.26434	1.61512
NRO_CAV	NO	47	1.26	.793	.116
	SI	78	1.46	1.345	.152
edadhemorr	NO	45	37.2222	14.59279	2.17536
	SI	13	34.6923	13.74400	3.81190

El hallazgo de cavernoma cerebral debido a sintomatología de inicio de crisis epilépticas se encontró en 1 paciente sin posterior desarrollo de epilepsia, mientras que los pacientes que desarrollaron epilepsia 65 debutaron con crisis epilépticas y 15 no presentaron crisis epilépticas de inicio pero desarrollaron epilepsia relacionada a cavernoma. Lo anterior resultó estadísticamente significativo con una p= 0.000 y con un intervalo de confianza para el grupo de no epilepsia [CI] 95%: 7.08 – 349.94. (Fig. 5)

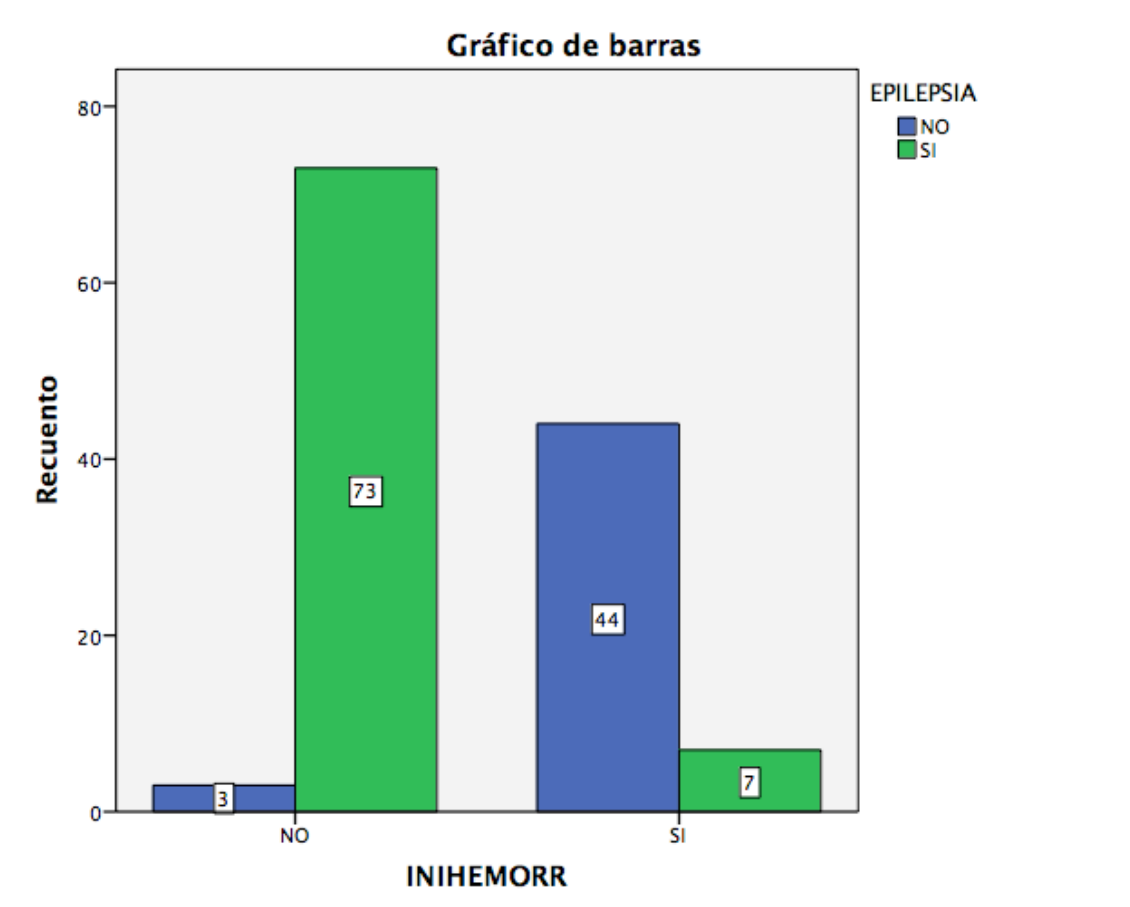


**Figura 5. Inicio clínico con crisis epilépticas.** De los 127 pacientes con cavernoma cerebral 66 (40%) presentaron un inicio clínico con crisis epilépticas.

Al hablar específicamente de crisis tónico-clónicas generalizadas como síntoma inicial, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo con epilepsia y el grupo sin epilepsia ( $p= 0.442$ ), ya que este tipo de crisis como sintomatología inicial se reportó únicamente en 1 paciente del grupo de epilepsia y en cero pacientes del grupo de no epilepsia. Por lo que la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas como síntoma inicial no representa riesgo para el desarrollo de epilepsia.

En cuanto al tipo de epilepsia se encontró epilepsia focal en 34 pacientes (43%), secundariamente generalizada en 15 pacientes (18%) y generalizada 31 pacientes (39%). Al dividir por subtipos de epilepsia focal las crisis discognitivas se presentaron en 20 pacientes (58%), motoras en 8 pacientes (24%), sensitivas en 4 pacientes (12%), visuales y autonómicas en 1 paciente cada una (3% cada una). La presencia de estatus epiléptico asociado a epilepsia relacionada a cavernomas se detectó en 8 pacientes (24%).

Una de las cifras más contrastantes, es el hallazgo de tan solo 7 pacientes con sintomatología inicial de hemorragia en el grupo de epilepsia en comparación con 73 pacientes del grupo de epilepsia sin hemorragia inicial, mientras que en el grupo de no epilepsia la tendencia se presentó hacia el inicio de sintomatología con hemorragia (n=44) de forma estadísticamente significativa (Intervalo de confianza [CI] 95%: 3.51-13.95,  $p = 0.000$ ). (Fig. 6 y Tabla 4)



**Figura 6. Inicio clínico con hemorragia en los pacientes del grupo con y sin epilepsia.**

**Tabla 4. Frecuencia de inicio clínico con hemorragia.** De los 127 pacientes con cavernoma cerebral 51 (40%) presentaron un inicio clínico con hemorragia.

**Tabla de contingencia**

Recuento

		EPILEPSIA		Total
		NO	SI	
INIHEMORR	NO	3	73	76
	SI	44	7	51
Total		47	80	127

### 8.5 Tasa de hemorragia

Encontramos que la media de edad de presentación de la hemorragia en el grupo de epilepsia fue de 35 años (n=13) y de 37 años en el grupo sin epilepsia (n=45) sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa ( $p= 571$ ). La hemorragia sintomática se presentó en 57 pacientes (45%) de los cuales 45 pacientes (79%) pertenecieron al grupo con epilepsia y 12 pacientes (21%) al grupo sin epilepsia ( $p= 0.000$ ). El halo de hemosiderina se detectó únicamente en 22 pacientes (17%), la totalidad de los pacientes pertenecieron al grupo con epilepsia ( $p= 0.000$ ). La recurrencia de hemorragia se observó en 12 pacientes (9%).



## 8.6 Tratamiento

De la totalidad de los 127 pacientes de nuestra muestra 45 pacientes (35%) recibieron tratamiento médico, 77 pacientes (60%) tratamiento quirúrgico y 5 pacientes (5%) tratamiento con radiocirugía.

## 8.7 Desenlace

En razón al desenlace de los pacientes con epilepsia relacionada a cavernomas se encontró que en 72 pacientes (60%) hubo un desenlace excelente en comparación con 47 pacientes (40%) del grupo sin epilepsia, lo cual significa que la gran mayoría de pacientes se encontraban en una escala de Rankin modificada (mRS) menor o igual a 1 punto.

Al egreso hospitalario se encontraron 69 pacientes (54%, 15 pacientes del grupo sin epilepsia y 54 pacientes del grupo con epilepsia) con una escala de Rankin modificada (mRS) de un punto. El resto de los pacientes se distribuyó de la siguiente forma: cero puntos en 24 pacientes (19%, 5 pacientes y 19 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), dos puntos en 13 pacientes (10%, 10 pacientes y 3 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), tres puntos en 6 pacientes (5%, 5 pacientes y 1 paciente, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), cuatro puntos en 12 pacientes (9%, 10 pacientes y 2 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), cinco puntos en 3 pacientes (1%, 2 pacientes y 1 paciente, del grupo sin y con epilepsia respectivamente) y no se reportó ningún paciente con seis puntos de mRS.

De acuerdo a los hallazgos en la escala de discapacidad mRS al egreso hospitalario se observó de forma estadísticamente significativa ( $p= 0.000$ ) una tendencia en el grupo de epilepsia a un mejor desenlace al encontrar 76 pacientes en un rango de 0-2 mRS en comparación con 30 pacientes del grupo sin epilepsia. Por el contrario, en el grupo sin epilepsia en el rango de 3-5 mRS la tendencia fue a mayor discapacidad encontrando 17 pacientes en éste grupo en comparación con 4 pacientes en el grupo con epilepsia ( $p= 0.000$ ).

Al analizar la escala de Rankin modificada en la última valoración médica se detectó una tendencia a la estabilidad en la discapacidad respecto a su egreso encontrando 110 pacientes en el rango de 0-2 mRS, de los cuales 78 pacientes en los grupos con epilepsia y 32 pacientes en los grupos sin epilepsia ( $p= 0.000$ ). Así mismo, en el rango de 3-5 mRS se encontraron 15 pacientes del grupo sin epilepsia y tan solo dos pacientes del grupo con epilepsia. Al hacer la subdivisión por puntaje de la mRS se encontraron con cero puntos a 58 pacientes (46%, 11 pacientes y 47 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), con un punto a 45 pacientes (36%, 17 pacientes y 28 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), con dos puntos a 7 pacientes (5%, 4 pacientes y 3 pacientes, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), con tres puntos a 8 pacientes (5%, los 7 pacientes y 1 paciente, del grupo sin epilepsia y con epilepsia respectivamente), con cuatro puntos a 8 pacientes (5%, 7 pacientes y 1 paciente, del grupo sin y con epilepsia respectivamente), y con cinco puntos a 1 paciente (1%, del grupo sin epilepsia).

En relación a las secuelas se clasificaron como: motor, sensitivo, cerebelo, deterioro cognitivo, psiquiátricas, lenguaje, visual, nervios del cráneo, esfínteres y sin secuelas. Sin embargo, en más de un paciente se encontró la presencia de más de un tipo de secuela. De acuerdo con los dos grupos de estudio, sin epilepsia y con epilepsia, los hallazgos fueron: secuelas motoras en 37 pacientes (29%, 29 pacientes y 8 pacientes respectivamente), sensitivas 21 pacientes (16%, 14 pacientes y 7 pacientes, respectivamente), cerebelosas 12 pacientes (9%, 11 y un paciente

respectivamente), deterioro cognitivo 5 pacientes (4%, 2 y 3 pacientes, respectivamente), psiquiátricas con predominio de depresión 22 pacientes (17%, 9 y 13 pacientes, respectivamente), secuelas del lenguaje 11 pacientes (9%, 9 y 2 pacientes, respectivamente), visual 6 pacientes (4.7%, 4 y 2 pacientes, respectivamente), alteración de nervios craneales 29 pacientes (23%, 27 y 2 pacientes, respectivamente), esfínteres 6 pacientes (5%, 2 y 4 pacientes, respectivamente) y sin secuelas 62 pacientes (49%, 9 y 52 pacientes, respectivamente).

## IX. DISCUSIÓN

De acuerdo a la literatura el 80% de los cavernomas tienen una localización supratentorial <sup>7</sup>. En el análisis de los datos recopilados y revisados de los 127 pacientes admitidos al estudio se documentó la localización como supratentorial en un 64% (n= 81 pacientes). De los 81 pacientes con cavernomas supratentoriales, en 40 de ellos (50%) el cavernoma se localizó en el lóbulo temporal, seguido en orden descendente del lóbulo frontal, parietal y occipital.

La localización supratentorial cobra relevancia cuando se considera la relación entre ésta y la presencia de epilepsia, la cual se ha reportado clásicamente hasta en un 50% de pacientes con cavernomas supratentoriales. Así mismo, múltiples estudios han reportado que el involucro cortical del cavernoma o del halo de hemosiderina en la imagen por resonancia magnética se asocia fuertemente a la prevalencia de epilepsia, a la frecuencia y a la persistencia de crisis epilépticas. De igual forma se ha reportado que ningún paciente con cavernomas exclusivamente subcorticales ha presentado epilepsia <sup>7</sup>. En nuestro estudio se encontraron 59 pacientes con cavernoma cerebral a nivel cortical (45%) y 28 pacientes (22%) con lesión a nivel subcortical. Al realizar regresión logística en el análisis multivariado encontramos que el no tener localización cortical es un factor protector de epilepsia de -2.894 (p= 0.000).

Scott et al. (1985) y Dean et al. (1997) describieron mayor presencia de descargas epileptiformes interictales en el hemisferio izquierdo al realizar electroencefalogramas de rutina. Menzler et al. (2010) mostró mayor prevalencia de desarrollo de epilepsia cuando el cavernoma se localiza en el hemisferio izquierdo. Una explicación propuesta fue que la dominancia del hemisferio izquierdo incrementa la probabilidad de que una crisis epiléptica sea “sintomática” en comparación con una del hemisferio derecho <sup>7,59,60,61</sup>. Entre los 81 pacientes de nuestro estudio con lesiones supratentoriales éstas se encontraron en el hemisferio derecho en 37 pacientes (46%), en el

hemisferio izquierdo en 37 pacientes (46%) y de forma bilateral en 7 pacientes (8%). Sin embargo, la asociación de epilepsia con la lateralidad de la lesión se encontró en para el hemisferio izquierdo en un 52% y para el hemisferio derecho en un 40%, lo cual es congruente con lo reportado previamente en la literatura.

Chang et. al. (2009) demostró que la presencia de hemorragia sintomática se asoció con ausencia de epilepsia. Así mismo, reportó que la asociación de edema perilesional con la ausencia de epilepsia puede deberse secundariamente a un mayor porcentaje de pacientes que se presentan con un déficit neurológico focal causado por hemorragia reciente <sup>58</sup>. En nuestro estudio encontramos una tendencia marcada a un debút clínico con crisis epilépticas en pacientes con cavernoma cerebral que desarrollaron epilepsia con un resultado estadísticamente significativo (Intervalo de confianza para el grupo de no epilepsia [CI] 95%: 7.08 – 349.94,  $p=0.000$ ). Respecto a la hemorragia sintomática, encontramos que el no tenerla es un factor protector de epilepsia ( $p=0.000$ )

Al hablar específicamente de crisis tónico-clónicas generalizadas como síntoma inicial, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para la prevalencia de epilepsia ( $p=0.442$ ). Probablemente este hallazgo se debió a que este tipo de crisis como sintomatología inicial se reportó únicamente en 1 paciente del grupo de pacientes con epilepsia. Por lo que la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas como síntoma inicial no representa riesgo para el desarrollo de epilepsia.

Respecto a la asociación entre sexo, edad de cirugía, diámetro del anillo de hemosiderina o del diámetro de edema con la epileptogenicidad de la lesión, no se ha encontrado significancia estadística reportada. Lo mismo aplica para la incidencia de epilepsia en relación con el número de lesiones <sup>7</sup>. Nuestros hallazgos respecto al número de lesiones fue que en el grupo de 80

pacientes con epilepsia hay una media de 1.5 lesiones, mientras que en el grupo de 47 pacientes sin epilepsia se encontró una media de 1.26 lesiones, lo cual no representó una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de epilepsia respecto al número de cavernomas por paciente ( $p= 0.342$ ).

Robinson et al. (1993) y Maraire et al. (1995) sugieren que el sexo femenino confiere mayor riesgo de déficit neurológico y el sexo masculino mayor riesgo para crisis epilépticas, sin embargo, en nuestro análisis de los 80 pacientes con diagnóstico de epilepsia 48 pacientes eran de sexo femenino y 32 pacientes de sexo masculino, al usar la prueba de  $\chi^2$  de Pearson no encontramos diferencia estadísticamente significativa relacionada entre cavernoma, epilepsia y sexo ( $p = 0.710$ ), lo cual, pese a existir ligera mayor prevalencia de epilepsia relacionada a cavernoma en el sexo femenino, no confiere ningún factor de riesgo para la misma.

De acuerdo a los hallazgos de nuestro estudio la edad de inicio de crisis y el debut clínico con crisis epilépticas es un factor de riesgo para epilepsia. Toda vez, que el debut clínico con hemorragia sintomática o cefalea, el diagnóstico de cavernoma como hallazgo incidental, la edad de diagnóstico y el antecedente familiar de epilepsia no confieren riesgo de epilepsia e incluso los tres primeros se podrían considerar como factores protectores.

De acuerdo a los hallazgos en la escala de discapacidad mRS al egreso hospitalario se observó de forma estadísticamente significativa ( $p= 0.000$ ) una tendencia en el grupo de epilepsia a un mejor desenlace al encontrar 76 pacientes en un rango de 0-2 mRS en comparación con 30 pacientes del grupo sin epilepsia. Por el contrario, en el grupo sin epilepsia la tendencia fue a mayor discapacidad ( $p= 0.000$ ).

Así mismo, en la escala de Rankin modificada en la última valoración médica se detectó una tendencia a la estabilidad en la discapacidad respecto a su egreso en los pacientes con epilepsia ( $p= 0.000$ ).

## X. CONCLUSION

Los resultados de este estudio permitieron la identificación de los factores asociados con la presencia de epilepsia en pacientes con cavernomas cerebrales derivados del paciente, de la lesión o de la evolución clínica que pueden ser útiles para la decisión de tratamiento quirúrgico en ésta patología.

Sí bien existen factores específicos que sugieren que la epileptogenicidad de los cavernomas supratentoriales dependen de su involucro cortical, lo cual permite apoyar la noción de que la epilepsia es en general una enfermedad cortical supratentorial. Así mismo, el hallazgo de otros factores específicos diferentes a la localización cortical, como la edad de inicio de crisis y el debut clínico con crisis epilépticas permiten establecer otros factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia relacionada a cavernomas. Toda vez, que el debut clínico con hemorragia sintomática o cefalea, el diagnóstico de cavernoma como hallazgo incidental y la edad de diagnóstico no confieren riesgo de epilepsia e incluso se pueden considerar como factores protectores.

Ésta información es relevante en cuanto a la asesoría al paciente respecto a su riesgo de epilepsia, y en pacientes con cavernomas múltiples y epilepsia en cuanto a predecir cual cavernoma es el causante de la epilepsia. Adicionalmente, este conocimiento permite entender la fisiopatogenia de las crisis epilépticas en ésta enfermedad y a generar hipótesis que pueden ayudar a definir y a desarrollar las indicaciones y estrategias para determinar qué pacientes son candidatos a tratamiento quirúrgico para el control de crisis o para la prevención de la aparición de epilepsia.



## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Mikati AG, Tan H, Shenkar R, et al. Dynamic permeability and quantitative susceptibility related imaging biomarkers in cerebral cavernous malformations. *Stroke*. 2014;45(2):598-601. doi:10.1161/STROKEAHA.113.003548.
2. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al. Cavernoma-related epilepsy: Review and recommendations for management - Report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013;54(12):2025-2035. doi:10.1111/epi.12402.
3. Batra S, Lin D, Recinos PF, Zhang J, Rigamonti D. Cavernous malformations: Natural history, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(12):659-670. doi:10.1038/nrneurol.2009.177.
4. Kivelev J. *Brain and Spinal Cavernomas – Helsinki Experience.*; 2010.
5. Moriarity JL, Clatterbuck RE, Rigamonti D. The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 1999;10(3):411-417. doi:10.3171/2011.3.FOCUS1165.
6. Labauge P. Les formes familiales des cavernomes du système nerveux central: de leur reconnaissance à la thérapie génique. *Neurochirurgie*. 2007;53(2-3):152-155. doi:10.1016/j.neuchi.2007.02.007.
7. Menzler K, Chen X, Thiel P, et al. Epileptogenicity of cavernomas depends on (archi-)cortical localization. *Neurosurgery*. 2010;67(4):918-924. doi:10.1227/NEU.0b013e3181eb5032.
8. Moultrie F, Horne MA, Josephson CB, et al. Outcome after surgical or conservative management of cerebral cavernous malformations. 2014.
9. Stefan H, Hammen T. Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(6):393-397. doi:10.1111/j.1600-0404.2004.00333.x.

8. Clatterbuck, R.E., et al., Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. 71(2): p. 188-92.
9. Wong, J.H., I.A. Awad, and J.H. Kim, *Ultrastructural pathological features of cerebrovascular malformations: a preliminary report*. *Neurosurgery*, 2000. 46(6): p. 1454-1459.
10. Jian Tu, et al., *Ultrastructural characteristics of hemorrhagic, nonhemorrhagic, and recurrent cavernous malformations*. *Journal of Neurosurgery*, 2005. 103(5): p. 903-909.
11. Stavrou I, Baumgartner C, Frischer JM, Trattinig S, Knosp E. *Long- term seizure control after resection of supratentorial cavernomas: a retrospective single-center study in 53 patients*. *Neurosurgery*, 2008. 63: p. 888– 896.
12. Josephson C, Leach J, Duncan R, Roberts R, Counsell C, Salman R. *Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study*. *Neurology*, 2011. 76: p. 1548–1554.
13. Baumann CR, Acciarri N, Bertalanffy H, Devinsky O, Elger CE, Lo RG, Cossu M, Sure U, Singh A, Stefan H, Hammen T, Georgiadis D, Baumgartner RW, Andermann F, Siegel AM. *Seizure outcome after resection of supratentorial cavernous malformations: a study of 168 patients*. *Epilepsia*, 2007. 48: p. 559–563.
14. Günel M, Awad IA, Finberg K, Anson JA, Steinberg GK, Batjer HH, et al. *A Founder Mutation as a Cause of Cerebral Cavernous Malformation in Hispanic Americans*. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(15):946-51.
15. Perrini P, Lanzino G: *The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations*. *Neurosurg Focus* 2006;21:e5.
16. Del Curling, J., et al., *An analysis of the natural history of cavernous angiomas*. *Journal of Neurosurgery*, 1991. 75(5): p. 702-708.
17. Kupersmith, M.J., et al., *Natural history of brainstem cavernous malformations*. *Neurosurgery*, 2001. 48(1): p. 47-53; discussion 53-4.

18. Denier, C., et al., *Genotype–phenotype correlations in cerebral cavernous malformations patients*. *Annals of neurology*, 2006. 60(5): p. 550-556.
19. Awad, I. and P. Jabbour, *Cerebral cavernous malformations and epilepsy*. *Neurosurgical focus*, 2006. 21(1): p. 1-9.
20. Jenson, A.V., et al., *Higher Rate of Intracerebral Hemorrhage in Hispanic Patients with Cerebral Cavernous Malformation*. *J Vasc Interv Neurol*, 2015. 8(4): p. 1-4.
21. Er, U., et al., *Spinal intradural extramedullary cavernous angioma: case report and review of the literature*. *Spinal Cord*, 2006. 45(9): p. 632-636.
22. Conway, J.E. and D. Rigamonti, *Cavernous Malformations: A Review and Current Controversies*. *Neurosurgery Quarterly*, 2006. 16(1): p. 15-23.
23. Wang, C.-c., et al., *Surgical management of brain-stem cavernous malformations: report of 137 cases*. *Surgical Neurology*, 2003. 59(6): p. 444-454.
24. Biondi, A., et al., *Intracranial extra-axial cavernous (HEM) angiomas: tumors or vascular malformations?* *J Neuroradiol*, 2002. 29(2): p. 91-104.
25. Verlaan, D.J., et al., *Cerebral cavernous malformations: Mutations in *Krit1**. *Neurology*, 2002. 58(6): p. 853-857.
26. Fedele DE, Gouder N, Guttinger M, Gabernet L, Scheurer L, Rulicke T, Crestani F, Boison D. *Astrogliosis in epilepsy leads to overexpression of adenosine kinase, resulting in seizure aggravation*. *Brain*, 2005. 128:2383–2395.
27. Seifert G, Schilling K, Steinhauser C. *Astrocyte dysfunction in neurological disorders: a molecular perspective*. *Nat Rev Neurosci*, 2006. 7:194–206.
28. Seiffert E, Dreier JP, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U, Friedman A. *Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex*. *J Neurosci*, 2004. 24:7829–7836.
29. Josephson C, Leach J, Duncan R, Roberts R, Counsell C, Salman R. *Seizure risk from cavernous or arteriovenous malformations prospective population-based study*.

Neurology,2011. 76:1548–1554.

30. Yeon JY, Kim JS, Choi SJ, Seo DW, Hong SB, Hong SC. *Supratentorial cavernous angiomas presenting with seizures: surgical outcomes in 60 consecutive patients*. Seizure,2009. 18:14–20.

31. Morrell F. *Secondary epileptogenesis in man*. Arch Neurol,1985. 42:318– 335.

32. Cappabianca P, Alfieri A, Maiuri F, Mariniello G, Cirillo S, de Divitiis E: *Supratentorial cavernous malformations and epilepsy: seizure outcome after lesionectomy on a series of 35 patients*. Clin Neurol Neurosurg,1997. 99:179-183.

33. Cohen DS, Zubay GP, Goodman RR. *Seizure outcome after lesionectomy for cavernous malformations*. J Neurosurg, 1995. 83:237–242.

34. Hammen T, Romstock J, Dorfler A, Kerling F, Buchfelder M, Stefan H. *Prediction of postoperative outcome with special respect to removal of hemosiderin fringe: a study in patients with cavernous haemangiomas associated with symptomatic epilepsy*. Seizure, 2007. 16:248– 253.

35. Casazza M, Broggi G, Franzini A, Avanzini G, Spreafico R, Bracchi M, Valentini MC: *Supratentorial cavernous angiomas and epileptic seizures: preoperative course and postoperative outcome*. Neurosurgery, 1996. 39:26-32; discussion 32-4.

36. Awad I, Jabbour P. *Cerebral cavernous malformations and epilepsy*. Neurosurg Focus, 2006. 21:e7.

37. Ferroli P, Casazza M, Marras C, Mendola C, Franzini A, Broggi G. *Cerebral cavernomas and seizures: a retrospective study on 163 patients who underwent pure lesionectomy*. Neurol Sci, 2006. 26:390–394.

38. Rigamonti, D., *Cavernous malformations of the nervous system*. Cambridge medicine. 2011, Cambridge, UK ; New York: Cambridge University Press. xii, 195 p., 12 p. of plates.

39. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser W, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia*, 2010. 51:1069–1077.
40. Stefan H, Hammen T. *Cavernous haemangiomas, epilepsy and treatment strategies*. *Acta Neurol Scand*, 2004. 110:393–397.
41. Rosenow F, Luders H. *Presurgical evaluation of epilepsy*. *Brain*, 2001. 124:1683–1700.
42. Rocamora R, Mader I, Zentner J, Schulze-Bonhage A. *Epilepsy surgery in patients with multiple cerebral cavernous malformations*. *Seizure*, 2009. 18:241–245.
43. Ferrier CH, Aronica E, Leijten FS, Spliet WG, Boer K, van Rijen PC, van Huffelen AC. *Electrocorticography discharge patterns in patients with a cavernous hemangioma and pharmacoresistent epilepsy*. *J Neurosurg*, 2007. 107:495–503.
44. Van Gompim JJ, Rubio J, Cascino GD, Worrell GA, Meyer FB. *Electrocorticography-guided resection of temporal cavernoma: is electrocorticography warranted and does it alter the surgical approach? Clinical article*. *J Neurosurg*, 2009. 110:1179–1185.
45. Von der Brölie C, Schramm J. *Cerebral cavernous malformations and intractable epilepsy: the limited usefulness of current literature*. *Acta Neurochir*, 2011. 153:249–259.
46. Kim DS, Park YG, Choi JU, Chung SS, Lee KC. *An analysis of the natural history of cavernous malformations*. *Surg Neurol*, 1997. 48:9–17.
47. Rabinov JD. *Diagnostic imaging of angiographically occult vascular malformations*. *Neurosurg Clin N Am*, 1999. 10:419.
48. Buhl R, Hempelmann RG, Stark AM, Mehdorn HM. *Therapeutical considerations in patients with intracranial venous angiomas*. *Eur J Neurol*, 2002. 9:165–169.

49. Piepgras DG, Sundt TM, Ragoowansi AT, Stevens L. *Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous- malformations*. J Neurosurg, 1993. 78:5–11.
50. Yeh HS, Tew JM, Gartner M. *Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous- malformations*. J Neurosurg, 1993. 78:12–18.
51. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. *Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations clinical article*. J Neurosurg, 2011. 115:1169–1174.
52. Karlsson B, Kihlstrom L, Lindquist C, Ericson K, Steiner L. *Radiosurgery for cavernous malformations*. J Neurosurg, 1998. 88:293–297.
53. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. *Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery*. J Neurosurg, 1997. 87:352–357.
54. Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, Esposito V, Onorati P, Mascia A, Romanelli P, Grammaldo LG, Falco C, Scoppetta C, Eusebi F, Manfredi M, Cantore G. *Postoperative EEG and seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery*. Clin Neurophysiol, 2004. 115:1212–1219.
55. Durnford J.A, Rodgers W, Kirkham J.F, et al. *Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients*. Seizure, 2011. 20:809-812.
56. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR: *Brainstem cavernous malformations*. Neurosurgery, 2009. 64:E805-18; discussion E818.
57. Gross BA, Batjer HH, Awad IA, Bendok BR: *Cavernous malformations of the basal ganglia and thalamus*. Neurosurgery, 2009. 65:7-18; discussion 18-9.
58. Chang EF, Gabriel RA, Potts MB, Garcia PA, Barbaro NM, Lawton MT. *Seizure characteristics and control after microsurgical resection of supratentorial cerebral cavernous*

*malformations*. Neurosurgery, 2009. 65:31-37.

59. Scott DF. *Left and right cerebral hemisphere differences in the occurrence of epilepsy*. Br J Med Psychol, 1985. 58:189-192.

60. Dean AC, Solomon G, Harden C, Papakostas G, Labar DR. *Left hemispheric dominance of epileptiform discharges*. Epilepsia, 1997. 38:503-505.

61. Loddenkemper T, Burgess RC, Syed T, Pestana EM. *Lateralization of interictal EEG findings*. J Clin Neurophysiol, 2007. 24:379-385.

## XII. ANEXOS

### 12.1 CONSIDERACIONES ÉTICAS

12.1.1 Se realizará el análisis secundario de una base de datos y extracción de información de expedientes, lo cual no representa riesgo a los pacientes.

12.1.2 Se cuenta con el permiso de acceso a la base de datos y aprobación del protocolo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, para el acceso a expedientes. Además se respetará en todo momento los lineamientos de confidencialidad de la información.

12.1.3 El registro de los pacientes se manejará con estricta confidencialidad, de acuerdo a los principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos de la Declaración de Helsinki, última reunión en Seúl Corea 2008.

### 12.2 CONSIDERACIONES FINANCIERAS

#### 12.2.1 Aporte Financiero

- Este protocolo no requiere presupuesto específico.

#### 12.2.2 Recursos con los que se cuenta

- No aplica.

#### 12.2.3 Recursos a solicitar

- No aplica.

#### 12.2.4 Análisis del costo por paciente

- Ninguno.



### 12.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Tiempo (2017)							
	Dic.	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Diseño del protocolo	X	X	X	X				
Diseño de la base de datos		X	X	X	X	X		
Revisión de expediente			X	X	X	X	X	
Análisis de resultados					X	X	X	X
Artículo para Publicación								X