

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio comparativo de los resultados del tratamiento con  
intención curativa con embolización y radiocirugía en  
malformaciones arteriovenosas cerebrales de alto grado.  
Validación de escalas predictivas y pronósticas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Rebeca Pérez Alfayate**

Director

**Kita Sallabanda Díaz**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



**UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID**

***ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA CON  
EMBOLIZACIÓN Y RADIOCIRUGÍA EN MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES DE ALTO  
GRADO. VALIDACIÓN DE ESCALAS PREDICTIVAS Y PRONÓSTICAS***

***REBECA PÉREZ ALFAYATE***

***Madrid 2019***



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON  
INTENCIÓN CURATIVA CON EMBOLIZACIÓN Y RADIOCIRUGÍA EN  
MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS CEREBRALES DE ALTO GRADO.  
VALIDACIÓN DE ESCALAS PREDICTIVAS Y PRONÓSTICAS**

**REBECA PÉREZ ALFAYATE**

*Tesis Doctoral*

*Universidad Complutense de Madrid*

**DIRECTOR**

*Doctor Kita Sallabanda Díaz*

*Médico Adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico San Carlos*

*Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid*

**TUTOR**

*Profesor Javier Arias Díaz*

*Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico San Carlos*

*Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid*

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CARLOS**





UNIVERSIDAD  
**COMPLUTENSE**  
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS  
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. REBECA PÉREZ ALFAYATE,  
estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS,  
de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de  
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y  
titulada:

“Estudio comparativo de los resultados del tratamiento con intención curativa con embolización y radiocirugía  
en malformaciones arteriovenosas cerebrales de alto grado. Validación de escalas predictivas y pronósticas”

y dirigida por: KITA SALLABANDA DÍAZ

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 17 de mayo de 2019

Fdo.: \_\_\_\_\_

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en  
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



*A mis abuelos*



## *Agradecimientos*



Es difícil escribir un capítulo de agradecimientos, cuando en el camino hasta aquí, han habido muchas personas que me han dado lo que era necesario para que este momento llegase, todos los que han pasado por mi vida han contribuido a que llegue este día. Gracias a todos aquellos que me dieron el apoyo, la confianza y el cariño que he necesitado para seguir mi camino, gracias también, a todos aquellos que lo hicieron difícil, porque me hicieron más fuerte. Es difícil también expresar con palabras tantos sentimientos de agradecimiento. El camino no ha sido fácil, pero ha sido inmensamente bonito y sin duda, ha valido la pena. Gracias a todos aquellos que me ayudaron a luchar por mis sueños. Esta tesis es parte de todos ellos.

En primer lugar, no tengo más que agradecer a mi familia, mi pequeña familia, pero unida y fuerte como un diamante. A mis padres, gracias por no dejar jamás de confiar en mí, de creer en mí y de quererme con tanta fuerza. Gracias, porque he tenido los padres que volvería a elegir siempre, aunque tuviera mil oportunidades de elección. Gracias Mamá por ser la mujer valiente, optimista y cariñosa que eres, gracias por enseñarnos que los sueños no tienen límites y que con esfuerzo y cariño siempre se pueden alcanzar, que hagamos lo que hagamos, sólo debe ser importante lo que nos haga felices, porque con alegría no hay obstáculo invencible. Has sido el mejor ejemplo de mujer luchadora que mi hermana y yo hemos podido tener. Gracias Papá, por enseñarnos que con perseverancia e ilusión no hay nada inalcanzable, gracias por el apoyo incondicional y la comprensión. Gracias por enseñarnos que una batalla perdida no significa un fracaso. Gracias por el amor y la empatía que siempre has mostrado con nosotras. Gracias a mi abuela, mi persona favorita del mundo, gracias por enseñarnos a ser fuertes, a capear las tormentas con carácter y valor, gracias por esa sonrisa preciosa que nos enseñas cada día, aunque esté pasando un temporal. Gracias abuelito, por haber luchado tanto en tu vida, por desear con tanta fuerza que tus nietas tuvieran lo que tu no pudiste tener, por haber puesto todo de tu parte porque así fuera, gracias por ayudarnos a crecer sintiéndonos tan queridas. A mi hermana, la persona sin la que no podría imaginar mi existencia, gracias por ser mi hermana y mi mejor amiga, gracias por haber estado a mi lado toda mi vida, desde el principio y espero que hasta el fin. Gracias por sentirte tan orgullosa de mí siempre, y por ayudarme y enseñarme a reaccionar ante mis

fracasos, tu opinión siempre me ha hecho crecer y ser más valiente, gracias por esforzarte siempre por ayudarme, por delante de tus necesidades. Eres “my rock and my salvation”. Gracias a Santi, gracias por hacer mi vida más feliz cada día, gracias por hacerme volver a creer en cosas que ya pensaba que no existían y por ayudarme a restar importancia a los problemas que a veces me absorben. Gracias por ayudarme a sacar siempre lo mejor de mi y a sonreír cada día desde el corazón cuando te veo.

Gracias a mi director, el Dr. Sallabanda-Diaz. Gracias por ayudarme a que esta tesis haya sido posible, pero sobre todo, gracias por ser mi equipo, mi compañero incondicional, mi amigo y mi hermano mayor.

Gracias a mi tutor, el profesor Arias, en medio de la tormenta, sin su apoyo no hubiera podido salir de ella y esta tesis hubiera quedado en la nada. Nunca olvidaré lo fácil que me hiciste el camino en un momento que parecía completamente obstaculizado.

Gracias a mis mentores. Al Dr. García-Marín, gracias por haberme enseñado que para sobrevivir en este mundo hay que ser empática pero fuerte, decidida y asertiva, gracias por enseñarme a ser un Neurocirujano en todas sus esferas. Cuando me viste por primera vez, ni siquiera podía coger las tijeras. Si hoy estoy aquí es gracias a ti. Gracias al Dr. Saleem Abdulrauf, gracias por confiar en mi, creer en mi y enseñarme todo lo que sé de Neurocirugía Vasculat, te lo debo todo a ti. Me contagiaste del amor con el que sientes esta especialidad. Siempre quise ser como tú, desde que te vi por primera dando una charla cuando era residente pequeña, aún hoy, sigo queriendo ser como tú. La próxima vez que nos veamos, te traduciré estas palabras.

Gracias al Dr. Cabezas-Cerrato por tratarme siempre como a una hija, no hay palabras de agradecimiento para ese cariño. Gracias por todos tus buenos consejos y tu cariño para enfrentarme a esta tesis y todas las demás batallas. Gracias a la Dra. Camarero, por mirarme siempre con esos buenos ojos del cariño.

Gracias a mis amigas, esas hermanas que pude elegir, Rebeca, Marisa, Blanquita, Cris, Elena y Paty las que siempre apoyan mis locuras y nuevas ocurrencias, las que sólo me preguntan si estoy segura y cuando mi respuesta es sí, simplemente

me acompañan en el camino con plena confianza, las que cuando ven que me he caído, vienen corriendo a levantarme. Gracias por quererme siempre sin juicios.

Gracias a Carla, la mejor compañera que he podido tener. Te has convertido en una verdadera amiga para mí. Gracias por ser mi compañera de batallas, en las buenas y en las malas.

Quiero agradecer también a todos aquellos compañeros de la Neurocirugía, que se convirtieron en buenos amigos, Yanire, Igor, Javi Robla, Simal, Samer, Aneela, Tatiana, Victor y Hugo, no puedo sentir otra cosa más que una gran admiración y un enorme cariño y agradecimiento por todos ustedes.

Gracias a todos mis compañeros de residencia, a mis adjuntos y a mis resis, Don Mariano, Tío Diego, Héctor, Pablo, Mario, Luis, JC, Liberto y Julio. Se convirtieron en una familia para mí y nunca les olvido. Siempre serán mis “Neuropabons”. Quiero recordar especialmente a Marito, aunque ya no estés con nosotros, nunca olvidaré todo lo que me enseñaste, en especial, todo lo que había que hacer para poder entrar en buenas condiciones en quirófano. Siempre estarás con nosotros porque dejaste mucho de ti aquí.

Quiero agradecer al equipo de GenesisCare y al equipo de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Clínico San Carlos, por haberme dado la posibilidad de realizar esta tesis. Gracias Rafa, no he conocido en la Oncología Radioterápica a alguien como tú. Gracias a Iciar, la mejor física que pueda existir, gracias por simplificar siempre todos esos conceptos complejos para mí, gracias por haberme enseñado tantas cosas. Gracias a Santi Rosatti y Manu Moreu, es un auténtico placer poder hacer equipo con personas y profesionales tan valiosos como ustedes.

Por último, y no por ello menos importante, quiero dar las gracias a la Dra. Fernandez-Pérez por ayudarme con todo el arduo camino de la estadística, parecía imposible y la has hecho simple.



## *Abreviaturas*



- A1: Arteria cerebral anterior segmento A1
- ACI: Arteria carótida interna
- AVMES: Embocure Score
- GRD: grupos relacionados por el diagnóstico
- H-E: Tinción hematoxilina eosina
- M1: Arteria cerebral media segmento A1
- MAV: Malformación arteriovenosa
- mRS: Escala de Rankin modificada
- P1: Arteria cerebral posterior segmento P1
- PIV: Volumen de la isodosis de prescripción
- PTV: Volumen Blanco
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- SM: Escala de Spetzler-Martin
- SMS: Escala de Spetzler-Martin suplementaria
- TC: Tomografía axial computerizada
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular



## *Índices*



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.1 Marco Histórico</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2 Epidemiología de las MAVs y su riesgo de hemorragia.</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 Origen de las malformaciones arteriovenosas</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4 Opciones terapéuticas</b> .....	<b>22</b>
1.4.1 Tratamiento quirúrgico .....	23
1.4.2 Tratamiento Radioquirúrgico .....	27
1.4.3 Tratamiento embolizador.....	38
1.4.4 Manejo conservador.....	44
<b>1.5 Resultados y complicaciones de los tratamientos.</b> .....	<b>45</b>
1.5.1. Resultados y complicaciones asociadas a microcirugía en el tratamiento de MAVs de alto grado. ....	46
1.5.2. Resultados y complicaciones asociadas a la radiocirugía en el tratamiento de MAVs de alto grado. ....	47
1.5.3. Resultados y complicaciones asociadas a la embolización en el tratamiento de MAVs de alto grado. ....	48
1.5.4. Resultados de los tratamientos combinados en MAVs de alto grado.....	50
<b>1.6. Métodos de evaluación de resultados</b> .....	<b>52</b>
1.6.1. Oclusión de la Malformación arteriovenosa .....	52
1.6.2. Escalas para evaluar el pronóstico. ....	55
1.6.3 Complicaciones del tratamiento.....	56
<b>1.7 Justificación del Estudio</b> .....	<b>58</b>
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>59</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>63</b>
<b>3.1 Recursos humanos y bibliográficos</b> .....	<b>65</b>
3.1.1 Recursos humanos.....	65
3.1.2 Recursos bibliográficos .....	65
<b>3.2 Tipo de estudio.</b> .....	<b>66</b>
<b>3.3 Diseño del estudio</b> .....	<b>66</b>
<b>3.4 Consideraciones éticas</b> .....	<b>66</b>
<b>3.5 Pacientes</b> .....	<b>67</b>
3.5.1 Criterios de inclusión: .....	67

3.5.2 Criterios de exclusión:.....	68
<b>3.6. Tamaño muestral (N) .....</b>	<b>68</b>
<b>3.7 Variables .....</b>	<b>68</b>
3.7.1 Variables Demográficas.....	69
3.7.2 Variables clínicas al diagnóstico.....	69
3.7.3 Variables clínicas tras el tratamiento:.....	70
3.7.4 Variables angio-arquitectónicas y de localización .....	70
3.7.5 Puntuación de las escalas:.....	72
3.7.6 Variables en relación al tratamiento.....	72
<b>3.8. Recogida de datos .....</b>	<b>73</b>
<b>3.9. Análisis estadístico .....</b>	<b>74</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
<b>4.1 Análisis Descriptivo .....</b>	<b>77</b>
4.1.1. Edad .....	77
4.1.2. Sexo.....	77
4.1.3 Variables clínicas al diagnóstico.....	78
4.1.4 Descriptivo de la angioarquitectura de la muestra.....	81
4.1.5 Descriptivo de las Variables de tratamiento.....	85
<b>4.2 Comparación de las variables en función del tipo de tratamiento .....</b>	<b>89</b>
<b>4.3 Comparación de las variables en función de la complicación hemorragia.....</b>	<b>92</b>
4.3.1 Variables implicadas en la aparición de hemorragia.....	93
<b>4.4 Validación de escalas.....</b>	<b>94</b>
Resultados del contraste de hipótesis de las escalas entre los grupos de tratamiento. ....	94
Análisis de las escalas como predictoras de aparición de complicaciones y/o de obliteración. ....	94
Correlaciones entre las escalas aplicadas a la totalidadde la muestra. ....	94
Correlaciones entre las escalas aplicadas al grupo de embolización.....	94
Correlaciones entre las escalas aplicadas al grupo de radiocirugía .....	95
<b>4.5 Curvas ROC o de rendimiento diagnóstico .....</b>	<b>95</b>
<b>4.6. Análisis de variables en función de mRS dicotomizada en el seguimiento. ....</b>	<b>96</b>
<b>4.7 Estudio coste efectividad. ....</b>	<b>97</b>
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>101</b>
<b>5.1 Discusión del Material y Método .....</b>	<b>103</b>
5.1.1 Discusión del diseño de estudio .....	103
5.1.2 Discusión de los aspectos relacionados con los pacientes, criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral y consentimiento informado. ....	104
5.1.3 Discusión de las variables incluidas en el estudio.....	107
<b>5.2 Discusión de Resultados.....</b>	<b>115</b>
5.2.1 Variables demográficas y de diagnóstico .....	115
5.2.2 Angioarquitectura de las Malformaciones arteriovenosas .....	119
5.2.3 Características de los tratamientos.....	122

5.2.4 Resultados de los tratamientos .....	125
5.2.5 Variables independientes que se asocian con la complicación hemorragia.....	129
5.2.6 Análisis de escalas. Correlaciones y validez.....	130
5.2.7 Análisis coste efectividad .....	132
5.2.8 Nuevas direcciones del tratamiento de las malformaciones arteriovenosas.....	133
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>139</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>165</b>



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Planificación radioquirúrgica de una MAV con Cyberknife	<b>29</b>
Figura 2: Curación arteriográfica de una Malformación Arteriovenosa	<b>45</b>
Figura 3: Microfotografía de especímenes embolizados. Se observan cambios inflamatorios en la pared vascular	<b>53</b>
Figura 4: Cambios causados por radiocirugía sobre una Malformación arteriovenosa	<b>54</b>
Figura 5: Cortes Histológicos de Malformación arteriovenosa tratada con embolización (ónix) y posteriormente con radiocirugía.	<b>127</b>

## ***ÍNDICE DE TABLAS***

Tabla 1: Escala de Spetzler-Martin	24
Tabla 2: Escala de Spetzler-Martin Suplementaria	26
Tabla 3: Escala RBAS propuesta por Pollock y Flickinger	32
Tabla 4: Escala RBAS modificada	33
Tabla 5: Escala de Puerto Rico	40
Tabla 6: Escala de Buffalo	41
Tabla 7: AVMES	43
Tabla 8: mRS	55
Tabla 9 : AVICH score	56
Tabla 10: Resumen del contraste de hipótesis de las variables cualitativas que muestran diferencias entre los grupos de tratamiento	91
Tabla 11: Resumen del análisis de las variables cualitativas que muestran diferencias entre los grupos de tratamiento	92
Tabla 12: Estudio coste efectividad. (CEI).	99

## ***INDICE DE ESQUEMAS***

Esquema 1: Vía MAPK- ERK-MMP-9	<b>22</b>
Esquema 2: tamaño muestral	<b>68</b>
Esquema 3: coste de los tratamientos	<b>98</b>
Esquema 4: relación coste efectividad	<b>99</b>







## **INTRODUCCIÓN**

Las malformaciones arteriovenosas, a pesar de su rareza, cuya incidencia se estima en un 1,1 por 100.000 habitantes, son la segunda causa de infarto hemorrágico en pacientes jóvenes. Existe controversia respecto a si el tratamiento de las lesiones que no se presentan con hemorragia puede empeorar la historia natural de la enfermedad. En la actualidad, existen cuatro opciones de tratamiento. Estos son, la resección microquirúrgica, el tratamiento endovascular, la radiocirugía y el tratamiento conservador. Respecto a las lesiones de bajo grado existe cierto consenso de cual de los métodos terapéuticos utilizar. Esto no es así cuando se habla de malformaciones de alto grado. El tratamiento a través de la resección microquirúrgica sigue siendo el gold estándar, ya que es el tratamiento que ha demostrado lograr la mayor tasa de obliteración, y por tanto de curación de las malformaciones de alto grado, sin embargo, conlleva una alta tasa de complicaciones y de resultados desfavorables en cuanto a morbi-mortalidad. Es por esto que la embolización y la radiocirugía despiertan gran interés. Estas opciones terapéuticas han sido comparadas con el gold estándar y con la historia natural de la enfermedad, sin embargo, no existen estudios clínicos que comparen estas dos herramientas terapéuticas en el manejo de las malformaciones de alto grado. Por otro lado, no todas las modalidades de tratamiento disponen de escalas validadas que puedan estratificar el riesgo de complicaciones, ni la tasa de oclusión del mismo.

### **OBJETIVO**

El objetivo de este estudio fue comparar la radiocirugía con el tratamiento endovascular con intención curativa de las malformaciones arteriovenosas cerebrales de alto grado, en términos de probabilidad de oclusión de las lesiones, el riesgo de complicaciones y la probabilidad de que ocurriera un resultado clínico desfavorable.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

Se analizó una serie retrospectiva de casos consecutivos de 57 pacientes que presentaban malformaciones arteriovenosas de alto grado, que habían sido tratadas con embolización o con radiocirugía con intención de obliteración completa de la malformación

arteriovenosa. Esta serie fue obtenida de dos centros, cada uno de los cuales utiliza una de las dos técnicas para tratar estas lesiones. Se recogieron múltiples datos demográficos, clínicos, angioarquitectónicos y de localización. Asimismo, se recogieron variables en relación a las características de los tratamientos, y de sus resultados. Todos estos datos fueron analizados para comparar ambas técnicas entre sí. Además, se realizó un estudio coste-efectividad de los tratamientos. Las variables fueron evaluadas a través de regresiones logísticas para identificar factores relacionados con la aparición de una complicación hemorrágica o un resultado desfavorable. Por otro lado, se realizaron pruebas de fiabilidad y validez de diferentes escalas aún no validadas.

## **RESULTADOS**

Se observó que ambos grupos eran comparables en cuanto a sus características demográficas. En el grupo de radiocirugía fue más frecuente la presentación con clínica epiléptica que en el grupo de tratamiento endovascular ( $p=0,05$ ). Respecto a las características angioarquitectónicas, La presencia de drenaje venoso profundo, el mayor volumen del nido, el aporte a través de lenticuloestriadas y la localización elocuente era más frecuente en el grupo de radiocirugía ( $p=0,038$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,004$  y  $p=0,009$  respectivamente). El grupo de pacientes que fueron sometidos a tratamiento endovascular precisó con mayor frecuencia de asistencia con cirugía, en términos de resolución de complicaciones ( $p=0,005$ ). Las complicaciones fueron mas frecuentes en el grupo de embolización ( $p=0,05$ ). La aparición o empeoramiento de crisis comiciales así como la complicación con hemorragia del tratamiento fue más frecuente en en este grupo ( $p=0,019$  y  $p=0,007$  respectivamente). No se observaron diferencias significativas en las tasas de oclusión entre los dos tratamientos, así como en el tiempo hasta la oclusión completa de la malformación ( $p=0,184$  y  $p=0,326$ , respectivamente).

Se realizaron regresiones logísticas en las que se observó que el aporte elocuente (OR de 4,99, IC95%: 0,904-27,66;  $p=0,047$ ) y el tratamiento con embolización (OR 0,142, IC95%: 0,021-0,983;  $p=0,037$ ) fueron variables independientes de riesgo hemorrágico. La localización elocuente (OR indeterminado, CI95% 0,000-.;  $p= 0,002$ ) y el aporte elocuente (OR 0,084, CI95%:0,010-0,737,  $p=0,005$ ) se presentaron como factores predictores de un resultado clínico desfavorable, sin embargo, la presencia de drenaje

venosos superficial se identificó como una variable protectora (OR: 0,061, CI95%:0,006-0,653, p=0,006).

Se realizaron estudios de fiabilidad y validez de las escalas AVMES, Buffalo, Puerto Rico y AVICH. Ninguna mostró una alta sensibilidad y especificidad para predecir resultados. Las escalas SM, SMS y RBAS modificada no mostraron correlación con la escala mRS en el seguimiento.

La radiocirugía presentó un coste por oclusión completa lograda inferior al que se obtiene en el grupo de tratamiento embolizador. La relación del coste efectividad incremental es de 39.912 euros del tratamiento endovascular sobre la radiocirugía.

## **CONCLUSIONES**

Ambas técnicas consiguieron tasas de oclusión similares, siendo menor la frecuencia de complicaciones con el tratamiento radioquirúrgico que con el endovascular. Además, el tratamiento con radiocirugía parece tener una mejor relación coste efectividad. El tratamiento endovascular expone a mayor riesgo de complicación hemorrágica, así como la presencia de elocuencia vascular de los aportes. Estos últimos, junto con la localización elocuente favorecen la aparición de un resultado desfavorable, mientras que la presencia de drenaje venoso superficial protege. Las escalas que se utilizan habitualmente para describir las malformaciones arteriovenosas, no son útiles para predecir el resultado derivado del tratamiento endovascular ni del radioquirúrgico. Posiblemente, el mejor manejo para las malformaciones de alto grado sea la radiocirugía, con adyuvancia de la embolización en aquellos casos que sea necesaria para controlar factores de riesgo de hemorragia en la historia natural de las malformaciones arteriovenosas.



***ABSTRACT***



## **INTRODUCTION**

Arteriovenous malformations, despite their rarity, which incidence is estimated at 1.1 per 100,000 habitants, are the second main cause of hemorrhagic stroke in young patients. There is controversy about whether the treatment can worsen the natural history of the disease in those cases that doesn't present with hemorrhage. Currently, there are four treatment options: microsurgery, endovascular treatment, radiosurgery and conservative treatment. Regarding low-grade lesions, there is some consensus on which of the therapeutic methods to use. Conversely, there is no consensus regarding high-grade arteriovenous malformations. Microsurgery remains the gold standard, as it achieves the better occlusion and cure rates, but complications rate and morbi-mortality are high in this treatment modality. The other treatment modalities had been compared previously to microsurgery and the natural history of high-grade arteriovenous malformations. Nevertheless, they have not been compared between them yet. On the other hand, there are not validated prognostic scores for embolization that could predict the obliteration rate, the complications rate and the risk of morbidity and mortality.

The aim of this study was to compare the occlusion and complications rates, as well as the unfavorable outcome between two different treatment modalities, embolization and radiosurgery.

## **METHODS**

A retrospective series of 57 consecutive cases who were diagnosed with high-grade arteriovenous malformations was analyzed. Patients had been treated with embolization or radiosurgery with the aim of complete occlusion. The sample was obtained from two different centers, one of them specialized in radiosurgery, the other one in endovascular treatment. Data collection includes demographic, clinical and angioarchitectonic variables. Data about characteristics of the treatment and results were also collected. All the variables were used to compare both treatments, and logistic regression tests were applied with the aim of finding risk predictors of hemorrhage after the treatment and

unfavorable outcome. Tests of reliability and validity of different scales not yet validated were carried out and a cost-effectiveness study was conducted.

## RESULTS

Both groups were comparable in terms of their demographic characteristics. Epileptic symptoms at presentation was more frequent in the radiosurgery group than in the endovascular group ( $p = 0.05$ ). Regarding the angioarchitectonic characteristics, it was found that the presence of deep venous drainage, the greater volume of the nidus, the presence of lenticulostriates feeders and the eloquent localization were more frequent in the radiosurgery group ( $p = 0.038$ ,  $p = 0.000$ ,  $p = 0.004$  and  $p = 0.009$ , respectively). The more frequently group needing surgery was the endovascular treatment group ( $p = 0.005$ ). Complications were more frequent in the embolization group ( $p = 0.05$ ). The worsening of seizures as well as the complication with hemorrhage were also more frequent in this group ( $p = 0.019$  and  $p = 0.007$ , respectively). No significant differences were observed in the occlusion rates between the two treatments, as well as in the time to achieve a complete occlusion of the malformation ( $p = 0.184$  and  $p = 0.326$ , respectively). Logistic regressions were performed. The vascular eloquence (OR of 4.99, 95% CI: 0.904-27.66,  $p = 0.047$ ) and the treatment with embolization (OR 0.142, 95% CI: 0.021-0.983;  $p = 0.037$ ) were identified as independent variables of hemorrhagic risk. The eloquent localization (indeterminate OR, CI95% 0.000-.;  $P = 0.002$ ) and the vascular eloquence (OR 0.084, CI95%: 0.010-0.737,  $p = 0.005$ ) were identified as predictive factors of an unfavorable outcome, however, the presence of superficial venous drainage was identified as a protective variable (OR: 0.061, 95% CI: 0.006-0.653,  $p = 0.006$ ). Reliability and validity studies of the AVMES, Buffalo, Puerto Rico and AVICH scales were conducted. None showed high sensitivity and specificity to predict results. The SM, SMS and modified RBAS scales showed no correlation with the mRS scale in the follow-up. Radiosurgery presented a lower cost per effectiveness unit than that obtained in the embolization treatment group. The incremental cost effectiveness ratio was 39,912 euros for endovascular treatment above radiosurgery.

## CONCLUSIONS

Both techniques achieved similar occlusion rates, A lower frequency of complications was observed in the radiosurgery group. In addition, treatment with radiosurgery seems

to have a better cost-effectiveness ratio. The endovascular treatment and the vascular eloquence of the feeders expose to a greater risk of hemorrhagic complication. The eloquent location and vascular eloquence are related to an unfavorable outcome, while the presence of superficial venous drainage protects from it. The surgical scales that are commonly used to describe arteriovenous malformations are not useful to predict the outcome of endovascular or radiosurgical treatment. Possibly, the best management for high-grade malformations is radiosurgery, endovascular treatment could be useful as adjuvant treatment in those cases that are necessary, in order to control hemorrhage risk factors in the natural history of arteriovenous malformations.



## ***1. INTRODUCCIÓN***



## 1.1 Marco Histórico

Las primeras descripciones de malformaciones vasculares de piel y órganos visibles se encontraron en manuscritos antiguos. Galeno, Hipócrates, Avicena describieron diferentes tratamientos de las malformaciones vasculares externas. Harvey en 1628 y Willis en 1664 hicieron las primeras descripciones del sistema vascular cerebral, que fue completado por Malpighi quien, en 1661, completó los conocimientos describiendo el sistema capilar. Sin embargo fue William Hunter en 1757 quien identificó las características clínicas y ciertos detalles de las malformaciones arteriovenosas extracraneales, que fueron llamados “tumores eréctiles”. No es hasta después de 1850 que comienzan a aparecer numerosas publicaciones añadiendo más conocimientos y detalles de estas lesiones. Wagner el 1894 había copilado de la literatura 24 denominaciones diferentes, entre ellos, Angioma (Hughes Bennet, 1854) y cavernoma (Plenck, 1776) <sup>1</sup>

En 1887, Pfannenstiel realiza las primeras observaciones clínicas de las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAVs). Diez años después, Kaufmann, describe las características clínicas de una joven embarazada que muere por síntomas neurológicos agudos en cuya autopsia se encontró una lesión “varicosa” cerebral. Otros autores continúan describiendo casos aislados, pero es Hoffman en 1898 quien hace el primer diagnóstico clínico. Entre 1890 y 1936 se reportaron alrededor de 120 casos de MAV (1)

En 1889 Giardano interviene quirúrgicamente la primera MAV. Unos meses más tarde, Pean logra la primera resección completa de una MAV. En 1908, Krause publica sus primeras descripciones prácticas de estas lesiones<sup>2</sup>. En 1928 Harvey Cushing y Walter Dandy, publican sus series de MAVs.

La arteriografía fue introducida en 1927, siendo el pionero Moriz, siguiéndole Dott, Olivecrona, Tonnis, Penfield y Ericsson. En el año 1957, durante el primer congreso de Cirugía Neurológica en Bruselas, se acepta como tratamiento de las mismas la cirugía radical.

Seldinger (1953) y Djindjian (1962) introducen las técnicas de cateterización. Simultáneamente se van desarrollando las técnicas de microcirugía, Es el Profesor Yasargil, considerado el padre de la Neurocirugía moderna, quien introduce el

microscopio en esta disciplina, así como el uso de nuevos instrumentales que facilitan y aumentan la seguridad de la cirugía como son las pinzas bipolares.

En 1960, McCormick<sup>3</sup> publica una revisión sobre patología de las Malformaciones vasculares cerebrales y, excluyendo los aneurismas, las clasifica en 5 grupos: telangiectasias ( se incluyen las lesiones asociadas al síndrome de Sturge-Weber) , cavernomas ( angiomas) , varices ( malformaciones arteriovenosas de la vena de galeno) , malformaciones venosas ( angiomas, que incluyen algunos casos, también del síndrome de Sturge-Weber) y las malformaciones arteriovenosas, que también considera angiomas, pero a diferencia de los otros, estas se observan macroscópicamente como una “bolsa de gusanos”, y microscópicamente , se pueden describir vasos arteriales, vasos venosos y vasos hialinizados que no se pueden clasificar en ninguno de los dos anteriores. Además, describe que presentan calcificaciones piales o parenquimatosas en relación a ellas y que las leptomeninges están engrosadas y opacas en muchos casos.

En la década de los 70 se introducen técnicas de embolización y de radioterapia para el tratamiento de las MAVs. La evolución de las tres disciplinas ha mejorado los resultados terapéuticos de estas lesiones, sin embargo, aun no conocemos con exactitud cual es el mejor tratamiento o la mejor combinación de tratamientos que consiga los mejores resultados y que nos permita brindar algoritmos más eficaces para disminuir la morbimortalidad relacionada al tratamiento, a la vez que consiga curar definitivamente estas lesiones.

### ***1.2 Epidemiología de las MAVs y su riesgo de hemorragia.***

Las Malformaciones Arteriovenosas cerebrales (MAVs) son “shunts” arteriovenosos localizados o difusos que forman una maraña de canales vasculares y venas con engrosamiento fibroso de la capa íntima vascular y destrucción de tejidos de los vasos<sup>4</sup>.

Son lesiones raras, cuya incidencia se estima en un 1,1 por 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Una revisión que se centra en analizar los estudios de prevalencia disponibles hasta ese momento, concluye que la incidencia de las lesiones sintomáticas es de un 0.94 por 100.000 habitantes año<sup>6</sup>. Su prevalencia en la población general es de entre el 1.4% y 4.3%<sup>7-9</sup>. Aunque la incidencia posiblemente sea ligeramente superior a estos datos,

probablemente no exceda de 10,3 por 100.000 habitantes<sup>6</sup>. Además, es similar en ambos sexos<sup>10</sup>.

Representa la segunda causa más frecuente de infarto hemorrágico en pacientes jóvenes después de la ruptura aneurismática<sup>11</sup>. La edad media de diagnóstico de estas lesiones son los 33 años, 10 años más jóvenes que los pacientes diagnosticados de aneurismas cerebrales<sup>12</sup>.

La presentación de estas lesiones puede ser en forma de crisis comiciales, cefaleas o cuadros de secuestro vascular, de los que puede derivar un gran abanico de déficits neurológico, sin embargo, la forma más frecuente de presentación es la hemorragia. En el estudio ARUBA (Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations trial), se encontró que el riesgo anual de hemorragia de las MAVs es del 2%<sup>13</sup>. El 15-20% de los pacientes con Síndrome de Osler-Weber-Rendu o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) presentan MAVs. En la revisión de Helsinki<sup>8</sup>, en la que se analizaron 238 pacientes con MAVs y se evaluaba el riesgo de hemorragia de las mismas, se estimó que el riesgo de sangrado anual es de 2,4% y que el riesgo de sangrado tras la primera hemorragia era mayor durante los primeros años, esto es, un 4,6% de riesgo anual durante los 5 primeros años.

Laakso y colaboradores analizaron el riesgo de hemorragia de las MAVs de alto grado (IV y V de Spetzler-Martin), observando que la tasa de sangrado anual de las que ya se han presentado con hemorragia es de 5.4 % vs las no rotas cuya tasa de riesgo anual de sangrado es de 1,17%. El 60% de las MAVs de alto grado sangran en 20 años, y el 90% en 40 años desde el diagnóstico. Además, observaron que la morbilidad (39%) y la mortalidad (26%) un año después de este sangrado fueron altas. Los autores sugieren que las lesiones no tratadas pueden ser más peligrosas a largo plazo que el tratamiento activo ya que se trata de pacientes jóvenes en una entidad con una historia natural que a largo plazo es desesperanzadora<sup>14</sup>. Jayaraman y cols. también observaron en su serie, que el riesgo de hemorragia de las MAVs de alto grado no tratadas es mayor. No encontraron mayor riesgo de sangrado tras iniciar el tratamiento, que incluía embolización radiocirugía y resección microquirúrgica parcial o total<sup>15</sup>. También Hernesniemi y cols.<sup>8</sup>, en su estudio de historia natural, observaron que existía mayor riesgo de sangrado en aquellas MAVs de tamaño grande. Sin embargo, Han y cols.<sup>16</sup> cuantifican un subgrupo de pacientes que presentan MAVs grado IV y V en la escala de Spetzler-Martin, las cuales

clasificaron en tratadas, tratadas parcialmente y no tratadas y calcularon la tasa de hemorragia en los tres grupos. La tasa de sangrado general de las MAVs de alto grado fue de 1,5% año, el cual parece ser inferior al riesgo de las MAVs de bajo grado. El riesgo anual de sangrado en el grupo de tratamiento parcial fue de 10,4 % comparado con los pacientes que no habían sido tratados, por los que estos autores no apoyan el tratamiento paliativo parcial ya que podría incluso empeorar el riesgo de hemorragia, salvo en situaciones específicas como son los aneurismas intranidales o la aparición de clínica por fenómenos de secuestro vascular. También recomiendan tratar aquellas MAVs que se han presentado con sangrado causando déficits neurológicos progresivos. El grupo de Helsinki<sup>14</sup> también hace un análisis de historia natural de las MAVs de alto grado (IV y V) que han presentado un sangrado previo y que no han sido tratadas hasta al menos un mes después del evento hemorrágico. Encontraron que la incidencia anual media de ruptura es del 3.3% en las MAVs de alto grado no tratadas. La tasa acumulada de sangrado de 5 y 20 años es del 23% y del 45% respectivamente. Además, vieron que sólo el 35 % de los pacientes presentaban una buena recuperación funcional y que el 26% fallecieron. El resto de los pacientes presentaban una incapacidad moderada (26%) o severa (13%).

Si asumimos un riesgo anual del 2-4%, el riesgo anual de una hemorragia intracraneal en una MAV que no se ha roto previamente es aproximadamente el que deriva de la siguiente fórmula<sup>17</sup>:

$$\text{Riesgo de ruptura} = 1 - (\text{Riesgo de no sangrar})^{(\text{esperanza de vida})}$$

$$\text{Riesgo a lo largo de la vida} = 105 - \text{edad del paciente (años)}$$

En 1994, Kader<sup>18</sup> y cols. estudian la anatomía y fisiología de MAVs en una cohorte de 445 pacientes buscando las causas que puedan explicar las características que hacen que una MAV sangre. Encuentran que es más frecuente el sangrado en MAVs de menos de 2.5 cm, en aquellas con drenaje venoso profundo, sin influir la presión media en estos vasos. Sin embargo, la presión media en los aportes vasculares también es un factor de riesgo para el sangrado. Estos datos habían sido sugeridos previamente por Pasqualin y cols.<sup>19</sup> quienes además sugerían la alta velocidad media de los aportes vasculares por encima de 120cm/s evaluado con Eco-doppler transcraneal como un factor de riesgo añadido. Este dato es corroborado recientemente por Padilla y cols.<sup>20</sup>, quienes proponen una nueva escala para evaluar el riesgo de hemorragia de las MAVs en la que incluyen el

tamaño de la lesión, el tipo de drenaje y la velocidad media de flujo de los aportes vasculares como factores de riesgo de hemorragia.

Los aneurismas intranidales<sup>21</sup> y la presencia de estenosis venosa, aneurismas venosos, ángulo de los vasos de aporte mayor a 130° y longitud de los aportes menos a 60 mm se ha asociado también con mayor riesgo de sangrado de las MAVs<sup>22</sup>. Recientemente, el tiempo de pico máximo en la angiografía de sustracción digital ha sido propuesto como factor predictor de hemorragia<sup>23</sup>.

En el estudio SLAM, un meta-análisis en el que se analizó las malformaciones de alto grado según la escala radioquirúrgica de Pollock-Flickinger, demostró que el riesgo de sangrado de las MAVs con puntuación mayor a dos no aumenta con la radiocirugía. Este estudio clasifica a las MAVs en hemorrágicas y no hemorrágicas demostrando que no existe un cambio en la historia natural de estas últimas<sup>24</sup>. Todos los estudios de los que se dispone vienen de 4 fuentes: series de autopsias, estudios de población, estudios clínicos y series clínicas, todos estos estudios están sometidos a sesgos: los estudios de autopsias y poblacionales sobrestiman la prevalencia ya que observan pacientes sintomáticos. Además, las series clínicas, infraestiman los casos de presentación no hemorrágica. Los estudios y ensayos clínicos tienen sesgos debido al sistema de derivación de pacientes<sup>25</sup>.

### ***1.3 Origen de las malformaciones arteriovenosas***

El origen de las MAVs sigue siendo aún incierto. Se han descrito raramente en neonatos, y hasta donde llega nuestra información, tan sólo han sido descritos cuatro casos en fetos<sup>11,26,27</sup> por lo que se consideran un hallazgo anecdótico, sin valor suficiente como para atribuirles un origen congénito, en el sentido de que estas lesiones estén presentes desde el nacimiento, aunque posiblemente, durante la fase de embriogénesis, ocurran ciertos acontecimientos que den origen a las MAVs<sup>28</sup> como podrían ser la hipoxia y la isquemia<sup>29</sup>. Además, la rareza de encontrarlas en la población pediátrica defiende también que estas lesiones no existen al nacimiento, a pesar de poder haber tenido su origen en la fase de embriogénesis, sino que se desarrollan posteriormente a lo largo de la vida<sup>27,30</sup>, tratándose entonces de lesiones dinámicas y proliferativas<sup>28</sup>.

Se ha postulado que lo que hace evolucionar a estas lesiones es una alteración en la regulación del crecimiento de las células endoteliales de los vasos alterados que conforman las MAVs<sup>31</sup>. Además, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) parece tener un papel importante en su origen o en la recurrencia tras el tratamiento de las mismas<sup>32,33</sup>. Aumenta de forma significativa en el parénquima que está expuesto de forma crónica a hipoxia, como es el tejido colidante a las malformaciones arteriovenosas. Los procesos de hipoxia e isquemia hacen que aumente la secreción de este factor de crecimiento<sup>34</sup>, el cual, además es fundamental en la vasculogénesis durante la embriogénesis<sup>29</sup>. Asimismo, se han descrito factores angiogénicos que podrían determinar el fenotipo de dichas malformaciones y su curso clínico<sup>35</sup>. A pesar de que su origen sigue sin estar del todo claro, hoy en día se considera que existen varios factores implicados, sin haberse demostrado que alguno sea suficiente pero si, quizás, todos necesarios.

Se ha visto también que la metaloproteinasa de matriz (MMP-9) tiene una actividad aumentada en las MAVs cerebrales y que existe una correlación entre los niveles plasmáticos de IL-6 y MMP-9 en la malformación, de manera que la IL-6 potencialmente podría predecir el riesgo de hemorragia de las MAVS<sup>36</sup>. Esta metaloproteinasa de matriz, tiene un papel en la regulación del VEGF existiendo una regulación de feedback positivo entre ellos.<sup>37</sup> En un estudio realizado en ratones se observa que la doxiciclina y la minociclina en dosis bajas pueden disminuir la actividad de MMP-9<sup>38</sup>.

Recientemente ha sido publicado una posible relación entre la mutación en el oncogén KRAS presente en las células endoteliales cerebrales y la aparición o desarrollo de las MAVs<sup>39</sup>.

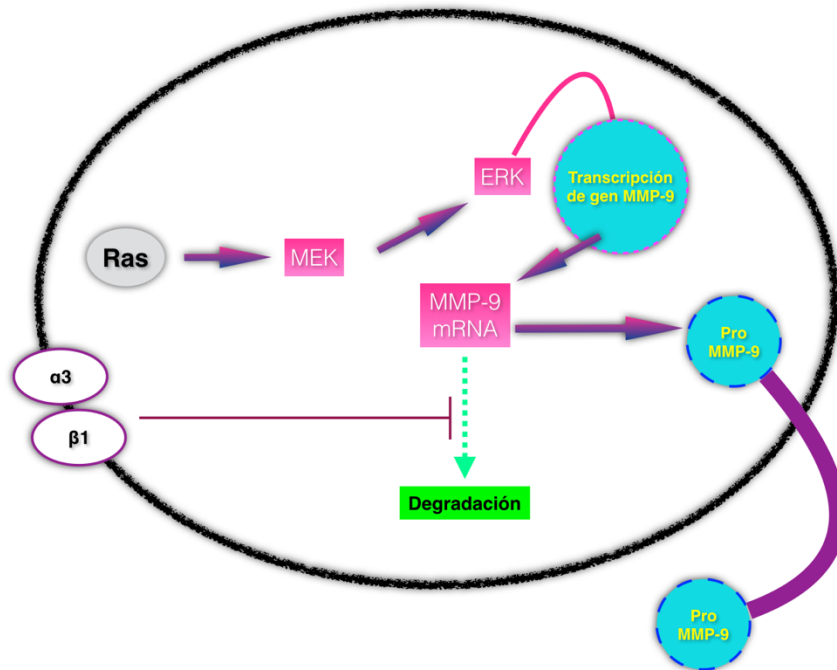
El oncogén KRAS se localiza en el cromosoma 12 y participa en señalización de las vías PI3K/PTEN/AKT y RAF/MEK/ERK. Las proteínas codificadas por estos genes constituyen una estructura proteica de 21Kd (p21), la que posee actividad GTP-asa, actuando en la vía de transducción de señales de crecimiento y diferenciación celular. La familia de los genes RAS (HRAS, NRAS y KRAS) es uno de los grupos de oncogenes más frecuentemente alterados en las neoplasias humanas. Existen tres oncogenes RAS: H, K y N-ras, expresados en todos los tejidos y tipos de células, aunque en distintas proporciones. Los tres genes ras codifican para cuatro proteínas (H-Ras, K-Ras4A, K-Ras4B y N-Ras). Estas proteínas están unidas a la lámina interna de la membrana plasmática de la célula. Actúan como interruptores moleculares. En función del

núcleotido unido, Ciclan entre un estado inactivo, unidas a GDP, y un estado activado, al intercambiar el GDP por GTP. Cuando KRAS está mutada se suprime su sensibilidad hacia las GAPs (GTPase activating proteins) que son las proteínas potenciadoras de la actividad GTPasa de Ras. Al estar su sensibilidad disminuida a esta unión, las RAS se mantienen siempre unidas a GTP y, por tanto, constantemente activadas.

Esto hace que la vía MAPK-ERK (proteínas implicadas en la señalización mitogénica) esté mantenidamente activada. Las MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases) son un paso crítico en la traducción de estímulos extracelulares en respuestas intracelulares mediante la fosforilación y consiguiente activación de múltiples substratos. A través de estos se regulan procesos como la expresión génica, dinámica citoesquelética, metabolismo celular, y otros mecanismos que son esenciales para la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. En estado basal, las ERKs (Extracellular signal-Regulated Kinases) se localizan en el citoplasma, ancladas al mismo mediante su interacción con MEK. Al ser fosforiladas por MEK se rompe dicha interacción, las ERKs dimerizan y se distribuyen por toda la célula, translocándose también al núcleo dando lugar a la oncogénesis a través de la promoción del crecimiento celular y la inactivación de la apoptosis<sup>40,41</sup>.

Se ha demostrado que la vía MAPK-ERK es esencial en la sobreexpresión de MMP-9 a través de la proteína-Kinasa C (PKC) en astrocitos cerebrales de ratas<sup>42</sup>. (Esquema 1)

**Esquema 1:** Vía MAPK-ERK-MMP-9



Nikolaev y cols.<sup>39</sup> demuestran presencia de mutación de KRAS en las células endoteliales de las MAVs, como se mencionó anteriormente, y por tanto, hipotéticamente las MAVs podrían proliferar como si de un tumor se tratase.

#### **1.4 Opciones terapéuticas.**

Existen cuatro armas terapéuticas para las MAVs: la cirugía, que continúa siendo el gold standard, la radiocirugía, la embolización de dichas lesiones y el manejo conservador. Existe falta de consenso respecto a la elección del tratamiento y habitualmente es la especialidad del médico que primero ve al paciente lo que determina la elección<sup>43</sup>, Sin embargo, cada vez es más frecuente la presencia de equipos multidisciplinares que facilita la toma de decisiones bajo consenso, donde se aportan los beneficios y riesgos de cada una de las opciones y se acuerdan estrategias de tratamiento. El mayor problema a la hora de toma de decisiones es la gran heterogeneidad que existe entre las diferentes malformaciones, respecto al tamaño, la localización y la angioarquitectura de las mismas. Cuando nos referimos exclusivamente al tratamiento de las MAVS de alto grado, esta controversia respecto a la mejor opción terapéutica es aún mayor.

### 1.4.1 Tratamiento quirúrgico

Sigue siendo hoy en día el tratamiento standard de estas lesiones ya que es la técnica que consigue mayor tasa de oclusión, y por tanto curación, sin embargo, como veremos mas adelante, tiene una alta morbi-mortalidad asociada cuando se refiere al tratamiento de malformaciones de alto grado.

La morbimortalidad asociada a este tratamiento se debe fundamentalmente a la aparición de edema en el tejido colindante tras la resección al reorganizarse la vascularización cerebral, y a las hemorragias intra- o post-operatorias que pueden acontecer. Se ha propuesto dos teorías que podrían explicar este hecho:

- 1) La hipótesis de “Normal Perfussion Presure Breakthrough” (NPPB) propuesta por Spetzler y cols. Que explica que estas hemorragias son debidas a un fallo en la autorregulación del tejido cerebral colindante crónicamente isquémico. Así, la hipoperfusión de este tejido alrededor de la MAV de forma crónica hace que los vasos que dan soporte vascular a este territorio estén crónicamente dilatados de forma que cuando recuperan la presión de perfusión normal, tras reseca la MAV, no son capaces de vasoconstrinirse.

De acuerdo a esta teoría, la forma de evitar este edema y hemorragia seria hacer una reducción estratificada de los aportes vasculares, bien a través de la ligadura quirúrgica estratificada de dichos aportes o a través de la embolización de los mismos<sup>7</sup>. Esta teoría no se sostiene adecuadamente ya que existen otros estudios<sup>44-46</sup> que demuestran que se mantiene la autorregulación en este territorio colindante a la MAVs tras su resección.

- 2) La hipótesis de la “Hiperemia Oclusiva” postula que el edema y hemorragia son causados por el estancamiento arterial y la obstrucción venosa que a su vez son el resultado directo de la resección de la MAV<sup>8,18</sup>. Según esta teoría la estratificación del tratamiento de la MAV estaría sólo indicada en aquellos casos en los que sea necesario por factores técnicos<sup>(7)</sup>.

Tradicionalmente se han clasificado según la escala de Spetzler-Martin, publicada en 1986<sup>47</sup> la cual gradúa las MAVs en 5 grupos (tabla 1), teniendo en cuenta el tamaño del nido, el patrón de drenaje venoso, y la elocuencia neurológica del área cerebral

subyacente a la lesión, y define la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico de las mismas con o sin embolización previa. Hay que tener en cuenta que esta clasificación no contempla la mayoría de las características de la angiarquitectura de la malformación. Desde el punto de vista quirúrgico, la presencia de aneurismas intranidales, estenosis venosas, número de aporte de pedículos vasculares o la proximidad del nido a vasos principales no tiene mayor relevancia en cuanto al resultado quirúrgico. No obstante, los resultados publicados en relación a la resección de MAVs tienen un nivel de evidencia V <sup>7</sup>.

Las MAVs grado I son lesiones pequeñas, superficiales, localizadas en corteza no elocuente, las grado V son lesiones grandes, profundas situadas en áreas neurológicas críticas<sup>19</sup>. Hamilton y cols., en el primer estudio publicado para comprobar si esta escala era válida, demostraron que la morbilidad asociada a la cirugía de las lesiones grado I, II y III era del 0% aumentando al 21.9% en las grado IV y 16.7% en las grado V <sup>19,20</sup>. Es esta la razón por la que se considera que el tratamiento de elección de las MAVs grado I a III es la resección microquirúrgica.

<b>Tabla 1: Escala de Spetzler-Martin</b>		
<b>Parámetros</b>		<b>Puntos</b>
<b>Tamaño del nido</b>	<3cm	1
	3-6	2
	>6	3
<b>Elocuencia de la localización</b>	No elocuente	0
	Elocuente	1
<b>Drenaje venoso</b>	superficial	0
	Profundo	1

Las MAVs de bajo grado son lesiones muy homogéneas, sin embargo, las MAVs de alto grado son, por el contrario, muy heterogéneas y de alta complejidad, por lo que podemos encontrar gran variabilidad entre ellas. Así en 2003, Lawton y cols. proponen una

modificación de la escala de Spetzler-Martin<sup>48</sup> que puede predecir mejor los resultados funcionales (tabla 2). En esta nueva clasificación se incluye la edad del paciente, si es difusa y si su forma de presentación es la hemorragia, como factores pronósticos añadidos. Puntuación hasta 10 y se considera que de 1-3 son de bajo riesgo quirúrgico, las de grado 4-6 son de riesgo moderado y aquellas de grado 7-10 son de alto grado. Esta escala es útil para afianzar la decisión de operar o no en aquellas MAVs en las que ambas escalas coinciden, pero, sobre todo, para la toma de decisiones en los casos que exista un desajuste entre la escala de Spetzler-Martin y la escala suplementaria. Esta escala es “dinámica” pudiendo variar su puntuación con el paso del tiempo, cuando el paciente va cumpliendo años o con la presencia de una hemorragia tras un intento de embolización, o incluso desapareciendo el componente difuso tras una radiocirugía, es, por tanto, una escala que permite modificar las decisiones terapéuticas a lo largo del tratamiento del paciente. La escala de Spetzler-Martin, por el contrario, es una escala que se establece desde el diagnóstico y no cambia su puntuación a lo largo del tratamiento del paciente.

Lawton, además, propone una subclasificación de las MAVs grado III<sup>49</sup>, ya que es un grupo heterogéneo de MAVs existiendo 4 combinaciones posibles teniendo en cuenta el tamaño, el patrón de drenaje venoso y elocuencia del área cerebral subyacente. Estos cuatro grupos son S1V1E1 (grado III-), S2V1E0 (grado III), S2V0E1 (grado III+) y S3V0E0 (grado III\*) (S1: tamaño del nido menor o igual a 3 cm de diámetro; S2: tamaño del nido medio, 3-6 cm; S3: tamaño del nido grande: igual o mayor a 6 cm; V0: drenaje venoso superficial; V1: drenaje venoso profundo; E0: área no elocuente; E1: área elocuente). El riesgo quirúrgico resultó ser de 2.9% en el grupo S1V1E1, en el grupo S2V1E0 fue de 7.1%, sin embargo, en el grupo S2V0E1 fue de un 14.8%. En este estudio no hubo pacientes operados del grupo S3V0E0, o bien por la rareza de estas lesiones o un sesgo de selección<sup>21</sup>. La recomendación es por tanto considerar las MAVs grado III- (S1,V1,E1) dentro del grupo de bajo grado junto con los grados I y II de Spetzler-Martin, y el resto considerarlas de alto grado junto con los Grados IV y V de Spetzler-Martin.

<b>Tabla 2: Escala de Spetzler-Martin Suplementaria</b>						
<b>Parámetros</b>	<b>Puntuación</b>		<b>Escala de Spetzler Martin</b>		<b>Escala Suplementaria</b>	
	Definición	Ponderación	Definición	puntos	Definición	Puntos
<b>Tamaño del nido</b>	Diámetro (cm)	x1	<3	1		
			3-6	2		
			>6	3		
<b>Drenaje venoso profundo</b>	NO	0	NO	0		
	SI	3	SI	1		
	NO	0				
<b>Elocuencia</b>			NO	0		
<b>Edad</b>	SI	2				
	Décadas	x1			<20 años	1
					20-40 años	2
					>40 años	3
<b>Presentación no rota</b>	NO	0			NO	0
	SI	4			SI	1
<b>Difusa</b>	NO	0			NO	0
	SI	2			SI	1
<b>Arterias perforantes</b>	NO	0				
	SI	0				
<b>Grado</b>	Total		Total (1-5)			Total (1-5)

Es importante, volver a reseñar que estas escalas clasifican las MAVs en relación al riesgo quirúrgico y no tenemos escalas que permitan comparar estos resultados con los obtenidos con las otras armas terapéuticas de las que disponemos (Radiocirugía y tratamiento endovascular para embolización).

#### **1.4.2 Tratamiento Radioquirúrgico**

La radiocirugía estereotáctica es una forma de tratamiento para enfermedades cerebrales, entre las que se encuentran las MAVs, que consiste en la administración de una alta dosis de radiación en un volumen concreto delimitado y definido radiológicamente por TAC y/o RMN cerebral, utilizando haces finos de radiación ionizante generados en unidades de mega-voltaje, mediante múltiples campos convergentes, conformados, que proporcionan un alto gradiente de dosis, evitando la irradiación innecesaria del tejido cerebral inmediatamente adyacente. Es una técnica poco agresiva que permite el acceso a lesiones inaccesibles para otras técnicas<sup>50</sup>.

En el caso de las MAVS, Esta irradiación ionizante ejerce un efecto proliferativo, al contrario de lo que ocurre en otras entidades como los tumores en los que ocurre ablación. La radiocirugía actúa a través de dos estadios: En primer lugar, la radiación a altas dosis produce edema en los vasos de pequeño y mediano tamaño causando vacuolización de las células endoteliales. En segundo lugar y posteriormente se produce una proliferación de estas células y depósitos lipídicos. Las células musculares lisas proliferan y aparece depósitos de material hialino, colágeno tipo IV y calcio en la matriz extracelular. Todo esto hace que ocurra un estrechamiento concéntrico de la luz de los vasos, lo que lleva a que ocurran procesos de trombosis, fibrosis y necrosis de los canales vasculares. Los efectos secundarios vienen derivados del volumen a tratar y la dosis administrada.

Para evaluar la bondad de una planificación radioquirúrgica se necesita estudiar diferentes índices y conceptos:

Índice de conformidad RTOG (Grupo de Radioterapia oncológica): El índice de conformidad, es una herramienta útil para evaluar cuantitativamente la calidad de los planes de tratamiento y representa la relación entre el volumen cubierto por una dosis dada y el volumen blanco. El índice de conformación ideal es igual a 1. Un índice de conformidad superior a 1 indica que el volumen irradiado es mayor que el volumen blanco

e incluye los tejidos sanos. Si el índice es menor que 1, el volumen blanco es sólo parcialmente irradiado.

$$IC_{RTOG} = \frac{V_{pi}}{V_T}$$

**IC: Índice de conformación**

**$V_{pi}$ : Volumen de isodosis de prescripción**

**$V_T$ : Volumen blanco**

Índice de Homogeneidad: es una herramienta objetiva para analizar la uniformidad de la distribución de dosis en el volumen del blanco. Se considera que el plan de tratamiento cumple con el protocolo RTOG si este índice está en el rango de 1,0 a 2,5, se considera como una violación menor, pero si el índice supera el valor de 2,5, se considera una violación mayor.

$$IH = \frac{D_{max}}{D_P}$$

**IH: Índice de homogeneidad**

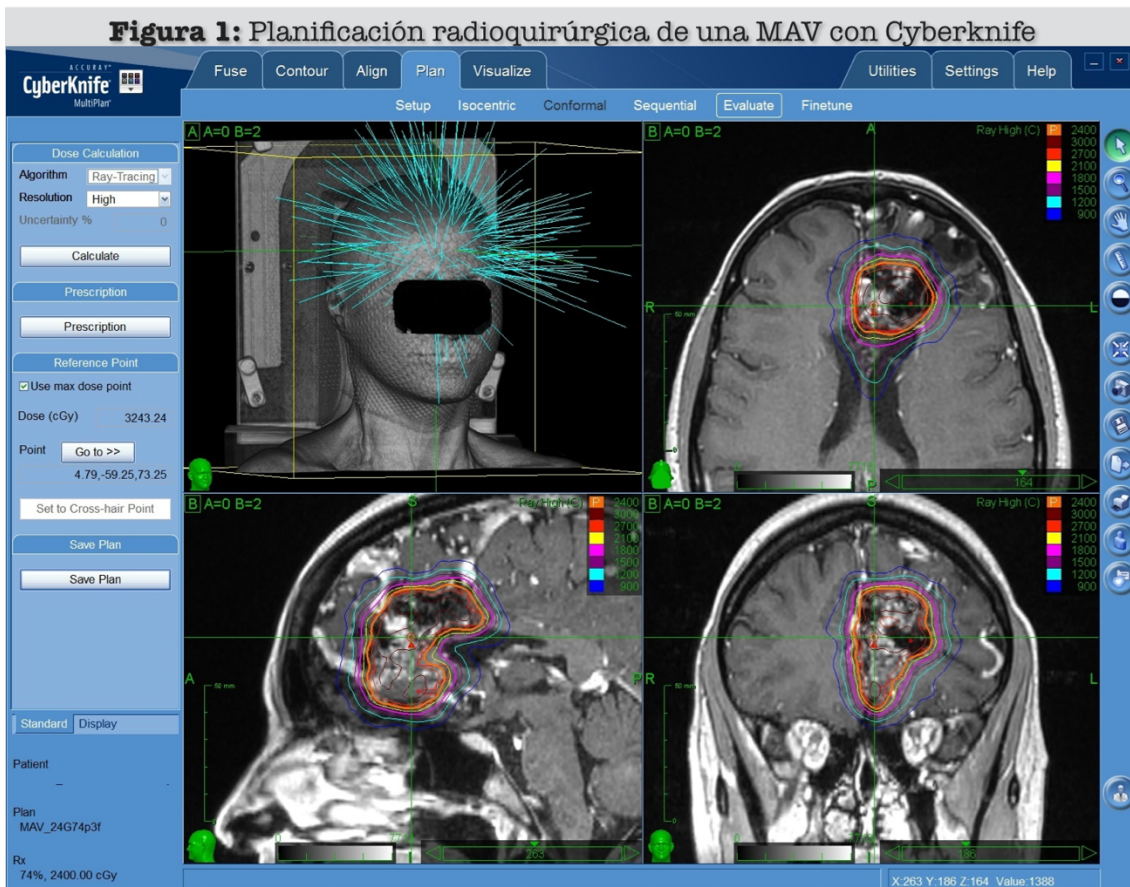
**$D_{max}$ : Dosis máxima en el blanco**

**$D_P$ : Dosis de prescripción**

Gradiente de dosis: hace referencia al hecho de que en pocos milímetros de tejido la dosis de irradiación decae bruscamente. Mientras más próxima esté la línea de isodosis al blanco o mayor gradiente de dosis.

$$IC = \frac{50\% PIV}{PIV}$$

No existe consenso unánime sobre la dosis al margen utilizada para el tratamiento de las MAVS, la mayoría de las publicaciones defienden que a mayor dosis administrada mayor tasa de oclusión de estas lesiones, El grupo de Pittsburgh y el de la Clínica Mayo administran una dosis media de 20 Gy (13-32 Gy), mientras que el de la Universidad de California lo hace con una dosis media de 18 Gy, Karlson 20 Gy, Ellis 15 Gy, De Salle 18 Gy, y Sallabanda 14-15 Gy. Para tener buenos resultados es importante la cobertura completa de la MAV con la dosis de prescripción adecuada.



La tasa de complicaciones de la Radiocirugía está directamente asociada al volumen a irradiar (a mayor volumen mayor tasa de complicaciones) y la dosis administrada (a mayor dosis, mayor tasa de complicaciones). La aparición de complicaciones depende así mismo del volumen de tejido sano irradiado que a su vez aumenta con el aumento del PIV (volumen de dosis de prescripción) y la dosis de prescripción. Esto se explica porque a medida que la PIV aumenta, la caída de la dosis en el margen de la MAV se hace menos aguda, resultando en mayor irradiación del tejido cerebral sano. Sabemos que las complicaciones aparecen cuando el volumen de tejido cerebral recibe una dosis de 10 y 12 Gy y cuando la dosis media recibida en los 20 cm<sup>3</sup> que rodean el punto máximo de irradiación es de 20 Gy <sup>51-53</sup>. Por otra parte, se ha descrito que cuando aparece edema en una línea de isodosis por debajo de 10 Gy en relación al tratamiento de una MAV con drenaje venoso único es indicativo de mayor tasa de oclusión. Van den Berg y cols.<sup>54</sup> explican este mecanismo. Al ir disminuyendo lentamente el flujo dentro del nido, va disminuyendo la velocidad de flujo dentro de la única vena de drenaje, lo que puede dar lugar a que progresivamente se trombose. Este mecanismo se retroalimenta.

Las MAVS gigantes tampoco son una labor fácil para la radiocirugía ya que se plantean

varios problemas en relación al gran volumen de la lesión: en primer lugar, condiciona la dosis de prescripción, en segundo lugar, aumenta la probabilidad de toxicidad y de edema cerebral y en último lugar, el gran volumen implica mayor cercanía a órganos de riesgo y zonas elocuentes del cerebro, Además de la alta dosis que debemos administrar.

La tasa de cierre con Radiocirugía en dosis única no es apropiada ni suficiente para el tratamiento de las MAVs de alto grado ya que resulta complicado conseguir un buen gradiente manteniendo una correcta dosis de prescripción homogénea. Para resolver este problema se han planteado varias opciones de planificación:

#### **1.4.2.1 Radiocirugía en dos fases. (Stage Radiosurgery)**

En la Radiocirugía en dos fases se incluye la irradiación de todo el nido, administrándose una dosis aceptable y baja que tras la espera de un tiempo razonable se vuelve a administrar. Las limitaciones principales son la dosis baja administrada, la posibilidad de reestructuración de la MAV, el largo periodo hasta que se consigue la obliteración y por tanto, la posibilidad de sangrado.

#### **1.4.2.2 Hipofraccionamiento.**

Se basa en realizar 5 o 6 sesiones de tratamiento con alta dosis, fraccionado, cubriendo todo el volumen de la MAV. Esta técnica aprovecha las ventajas de la IMRT-IGRT y de la Cyberknife. La precisión de la esterotaxia y las ventajas radiobiológicas del hipofraccionamiento.

Existen múltiples esquemas de hipofraccionamiento, pueden ser de 5-7 Gy por fracción en 5 sesiones, de 7 Gy por fracción en 3 sesiones o incluso de 10 Gy por fracción en 2 sesiones. Se ha descrito que los esquemas de 7Gy por fracción en 5 sesiones se asocian a una morbilidad elevada, por lo que debe administrarse entre 5 y 6 Gy por fracción<sup>55</sup>. Sin embargo, otros autores defienden también resultados satisfactorios<sup>56,57</sup>.

#### **1.4.2.3 “Stage Volumen Radiosurgery”. Radiocirugía en dos volúmenes, dos fases.**

El tratamiento de radiocirugía en dos volúmenes y dos fases divide a la MAV en dos

volúmenes para irradiar una porción de la MAV con una dosis efectiva y tras un periodo de tiempo de tres a seis meses se irradia la otra porción. De esta manera es posible aplicar una dosis adecuada a un volumen determinado reduciendo el efecto tóxico en el tejido cerebral cercano.

Existen varias formas de dividir la MAV en dos volúmenes:

- a) Irradiar un volumen profundo para más tarde irradiar el volumen superficial.*
- b) Dividir la MAV en función de sus aportes vasculares en dos volúmenes.*
- c) Dividir la MAV en función de las estructuras anatómicas colindantes.*

#### **1.4.2.4 Escalas radioquirúrgicas**

Existen escalas que pueden predecir los resultados obtenidos tras este tratamiento como son la “modified radiosurgery-based AVM score” (RBAS modificada), “Heidelberg score”, “Virginia Radiosurgery AVM Scale” (VRAS), and “proton radio-surgery AVM scale” (PRAS). En un estudio realizado sobre 471 MAVs tratadas con radiocirugía 58. Se demostró que las escalas continuas como son la RBAS y la PRAS son mejores para predecir la obliteración de las MAVs sin modificar los resultados funcionales del paciente tras el tratamiento radioquirúrgico en una sesión y que no existen diferencias estadísticamente significativas comparando las escalas utilizadas para radiocirugía entre sí, pero si existe una gran diferencia entre estas y la escala de graduación de Spetzler- Martin. No obstante, vieron que la RBAS modificada y la PRAS eran las que mostraban más precisión al compararlas con la escala quirúrgica

La RBAS, propuesta por Pollock y Flickinger<sup>59</sup> (tabla 3) evalúa el volumen de la MAV, la edad del paciente, la localización (frontal o temporal= 0; parietal, occipital, intraventricular, cuerpo calloso, cerebelo= 1; tronco de encéfalo, tálamo, ganglios basales = 2), si ha sido previamente embolizada o no, y el número de drenajes venosos. Además, confirman en este estudio que no existe una correcta correlación del pronóstico obtenido con radiocirugía con la escala de Spetzler-Martin.

<b>Tabla 3: Escala RBAS propuesta por Pollock y Flickinger</b>	
<b>Parámetros</b>	
<b>Volumen</b>	0,1 * volumen (mL/ cc)
<b>Edad</b>	0,2 * edad (años)
<b>Localización</b>	0.5 * localización
• <i>Frontal/ temporal</i>	0
• <i>Parietal/ occipital/ intraventricular/ Cuerpo calloso/ cerebelo</i>	1
• <i>Tronco de encéfalo/ gánglios de la base/ tálamo</i>	2
<b>AVM score = 0.1 * volumen + 0.02 * edad + 0.5 * localización</b>	

La RBAS modificada (tabla 4) propuesta por Wegner y cols<sup>60</sup>. en 2011, consiste en una simplificación de la RBAS en la que la localización en tálamo, tronco de encéfalo y ganglios basales se considera “profundo” teniendo una puntuación de 1 vs “resto de localizaciones” (puntuación= 0). Hay que tener en cuenta la limitación de comparar esta escala radioquirúrgica con la quirúrgica, ya que la RBAS modificada sólo tiene en común un ítem con la escala de Spetzler- Martin, o su modificación. Este factor común es el tamaño del nido de la MAV, aunque si tenemos en cuenta que en la de Spetzler-Martin modificada se evalúa el diámetro máximo del nido y en la RBAS el volumen del mismo, no existe ningún nexo entre ambas. Además, Wegner y cols., cuando proponen la escala RBAS modificada, excluyen en su estudio a los pacientes que fueron tratados de forma estratificada por lo que las malformaciones de alto grado puede que no estén correctamente valoradas<sup>60</sup>.

<b>Tabla 4: Escala RBAS modificada</b>	
<b>Parámetros</b>	
<b>Volumen</b>	0,1 * volumen (mL/ cc)
<b>Edad</b>	0,2 * edad (años)
<b>Localización</b>	0.5 * localización
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Superficial (hemisférica, cuerpo)</i></li> </ul>	0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Profundo (gánglios de la base, talamo,</i></li> </ul>	1
<b>AVM score = 0.1 * volumen + 0.02 * edad + 0.5 * localización</b>	

Recientemente se ha realizado un estudio que evalúa el resultado pronóstico tras el tratamiento con radiocirugía de las MAVs de bajo grado (I-III) utilizando la escala de Spetzler-Martin y concluyen que el resultado es comparable al obtenido con microcirugía<sup>61</sup>.

#### **1.4.2.5. Tipos de tecnologías para la realización de radiocirugía.**

Existe, en la actualidad, tres modalidades de tecnologías para la aplicación de radiocirugía: El acelerador lineal, entre los cuales se encuentran la tecnología LINAC<sup>®</sup>, CyberKnife<sup>®</sup>; en segundo lugar tenemos la tecnología de Gamma-Knife y por último, la protonterapia.

Para poder evaluar las diferencias entre estas técnicas hay que valorar los índices de conformación y homogeneidad, así como el gradiente de dosis, explicados en apartados anteriores.

##### **1.4.2.5.1 Aceleradores lineales**

Los aceleradores lineales son máquinas que utilizan fotones utilizando rayos X para su obtención, Permiten administrar el tratamiento en una o varias sesiones. Las diferencias fundamentales entre las diferentes máquinas, radica en si precisan de marco estereotáxico o no y de la diferente capacidad de conformación que se puede lograr con ellas, sin embargo, dado los grandes avances en robótica, informática e ingeniería biomédica los aceleradores lineales consiguen casi por igual una alta precisión en el tratamiento,

pudiendo disminuir de forma importante el volumen de tejido sano irradiado y por tanto, los efectos secundarios de la radiación. También se ha conseguido acortar el tiempo de sesión. Los aceleradores de nueva generación, como son CyberKnife®, TrueBeam® o Novartis® incorporan sistemas guiados de imagen con lo que es posible reconocer en el espacio tridimensional la localización exacta de la lesión en tiempo real, lo que garantiza la máxima precisión durante el tratamiento. Permite también una posibilidad de giro que abarca todos los ángulos posibles. Además cuentan con sistemas de control de movimiento que sincronizan el movimiento de haz de radiación con el de la lesión y los órganos circundantes. CyberKnife® es un sistema robótico con control intrafracción. Cuando utilizamos esta técnica para el tratamiento de las MAVs, se planifica sobre imagen de RMN que se fusiona al TC en base al que se realizará el tratamiento. CyberKnife puede utilizar conos, administrando dosis isocéntricas, pero también puede generar haces para conseguir tratamientos o no isocéntricos, a diferencias de otras máquinas.

#### **1.4.2.5.2 Gamma-Knife**

Esta máquina utiliza rayos gamma obtenidos de una fuente de cobalto 60 y tiene la posibilidad de utilizar entre 192 y 201 haces de irradiación producidos por 25 fuentes de cobalto, utilizando estos haces consigue crear unas “esferas de irradiación” que en manos entrenadas en la planificación utilizando esta tecnología consigue altos índices de conformación. Esta máquina ha sido mejorada, existiendo hoy en día la máquina Gamma-Knife rotatoria (Rotatory GammaKnife Infini®), la cual mejora el rendimiento de la máquina ya que las fuentes de cobalto giran y esto conlleva una disminución en el gasto de las mismas. Además, el sistema GammaKnife sólo podía aplicarse en el cráneo y precisaba de un marco de esterotaxia, hasta que ha aparecido la máquina rotatoria que también permite utilizar una máscara en lugar de un marco de esterotaxia y se puede aplicar a otras partes del cuerpo.

Una gran ventaja de GammaKnife de cara al tratamiento de las MAVs es que permite planificar sobre una arteriografía obtenida en condiciones de esterotaxia que se fusiona con la RMN.

En un estudio realizado que pretende comparar la arteriografía obtenida en condiciones de esterotaxia con la resonancia magnética nuclear en el sentido de valorar cual de las dos

pruebas de imagen es más precisa a la hora de delinear la MAV <sup>62</sup>, observan que hay una diferencia de 0.1-0.2 mm en cualquier dirección en el centro entre los blancos obtenidos por arteriografía esterotáxica mas el TC con contraste, en cambio, era de 2-4 mm cuando se utilizaba RMN. En este estudio se valoraron 26 pacientes y 28 MAVs cerebrales consecutivos. Las pruebas de imagen de RMN se hicieron con una máquina de 1.5 Teslas. Existía discrepancias entre el blanco definido por arteriografía y el blanco obtenido por RMN, así como en las coordenadas del centro del nido, del diámetro máximo y del volumen del nido asumiendo este como una forma elipsoidal. Estos autores recomiendan tener esto en cuenta a la hora de planificar sobre RMN, y entender la limitación, para no incluir en el volumen blanco estructuras que no se desee irradiar como son las venas de drenaje.

Una de las limitaciones de Gamma-Knife es que no permite fraccionar los tratamientos. Ante la imposibilidad de tratar las MAVs gigantes, ya que, como se ha explicado anteriormente, no es posible conseguir una correcta dosis de prescripción al blanco con un alto gradiente de dosis en el tratamiento de dosis única, el grupo de Pittsburgh plantea una solución a este problema, surge así la idea de la planificación “ Stage Volume”<sup>63</sup> . GammaKnife también presenta otra limitación y es la poca homogeneidad de la dosis ya que precisa para poder ser realizada de muchos isocentros, aunque esto es lo que le permite, asimismo, la gran conformación.

#### **1.4.2.5.3 Protonterapia**

Esta es una técnica de radiocirugía en la que se administra partículas cargadas (protones) en lugar de radiación ionizante. Es el tipo más nuevo de radiocirugía esterotáxica y está disponible en muy pocos centros en la actualidad. Permite fraccionar los tratamientos al igual que en los aceleradores lineales. También permite una gran conformación. La mayor limitación de esta tecnología por el momento, es que al ser la más reciente se dispone de menos experiencia a largo plazo de sus resultados y posibles complicaciones.

#### **1.4.2.5.4 Comparación de las diferentes técnicas aplicadas a Malformaciones arteriovenosas.**

Es de reseñar que los estudios que existen comparando las diferentes técnicas se basan en tratamientos de tumores fundamentalmente y son menos los que incluyen MAVs entre su muestra. Además, se encuentran aún menos estudios que sólo incluyan malformaciones arteriovenosas en su muestra. En la literatura científica, se encuentra fundamentalmente trabajos en los que la tecnología utilizada es GammaKnife<sup>64</sup>. En la literatura respecto al tratamiento de malformaciones arteriovenosas de alto grado con radiocirugía se utiliza fundamentalmente la técnica con Gamma-Knife<sup>64</sup>.

En el año 1998 Smith y cols.<sup>65</sup> comparan la protonterapia, la unidad de gamma Leksell y LINAC (con una planificación simple y una planificación compleja), en relación a la probabilidad de control tumoral y el daño que pueden causar al tejido colindante. Encuentran que la máquina que usa rayos gamma tiene menos probabilidades de complicaciones frente a LINAC con un planificador simple que a su vez, es la que más complicaciones puede desarrollar. En cambio, si se realizaba una planificación más compleja los resultados en este sentido eran similares a los de la gamma. Si los volúmenes eran grandes, la protonterapia parecía ser la que menos complicaciones presentó, pero no se observó tan ventajoso en aquellos volúmenes pequeños.

Kaul y cols.<sup>66</sup> comparan las dosimetrías obtenidas en GammaKnife, CyberKnife y el sistema novalis (se trata de un acelerador lineal, al igual que CyberKnife) en 10 pacientes con meningiomas. Encuentran que GammaKnife y CyberKnife consiguen mayores índices de conformación que el sistema Novalis. La mejor caída de dosis la consigue GammaKnife, la cual también es la que más tiempo requiere para el tratamiento y no ofrece verificación de la localización en tiempo real mientras que los dos sistemas de aceleradores lineales sí lo hacen.

Gevaert y cols.<sup>67</sup> en una muestra de 15 pacientes que incluye 10 MAVs comparan GammaKnife, Novalis de arco conformado dinámico, Novalis de colimador multilamina modulado y Cyberknife. El mejor índice de conformación y mejor caída de dosis lo consigue GammaKnife. En cambio, la dosis más homogénea la consiguen Cyberknife y Novalis de colimador multilamina modulado además de que estos sistemas disponen de localizador en tiempo real.

Hsu y cols.<sup>68</sup> en un estudio de laboratorio, comparan la protonterapia con el LINAC de conos y el FFF-VMAT LINAC (flattening filter-free volumetric modulated arc therapy). Aplican las técnicas sobre un fantoma al que le colocan un dosímetro luminescente y una película radiocrómica EBT3. Evalúan la conformidad, el índice de gradiente y la uniformidad. El LINAC de conos es el que mejor índice de conformación presenta, seguido por FFF-VMAT LINAC. El peor índice de conformación lo obtiene por tanto la protonterapia. Además, el LINAC de conos es el que tiene un gradiente de dosis más pronunciado.

McDonald y cols. comparan Gamma-Knife con un acelerador lineal de radiocirugía volumétrica modulada en la aplicación de metástasis múltiples en sesión única. Gamma-Knife consigue menos irradiación de tejido sano que el acelerador. En cambio, Cho y cols.<sup>69</sup>, en un estudio sobre 77 pacientes con metástasis cerebrales, comparan CyberKnife la cuál aplican fraccionada a lesiones grandes, con Gammaknife, la cual se aplica en sesión única en lesiones pequeñas. Los autores encuentran que a pesar de que las propiedades dosimétricas de Gammaknife son ligeramente mejores, la aplicación de CyberKnife fraccionada en lesiones grandes es tan segura y efectiva como GammaKnife aplicada en sesión única a lesiones pequeñas.

Un nuestro conocimiento, sólo existe un artículo hasta la fecha que compare las técnicas de radiocirugía aplicadas a malformaciones de alto grado. Blameck y cols.<sup>70</sup> realizan un pequeño estudio en el que tratan 15 MAVs de alto grado (grandes o elocuentes) con dos tipos de aceleradores lineales, CyberKnife y un LINAC con colimador multilámina en dosis única y comparan los datos de dosimetría sin comparar los resultados clínicos o radiológicos que se obtienen. Concluyen que CyberKnife consigue mayor índice de conformación a costa de una dosis máxima más alta y mayor heterogeneidad de la dosis al blanco.

### 1.4.3 Tratamiento embolizador

---

Este tratamiento se realiza a través de una cateterización selectiva de los aportes vasculares de la MAV introduciendo a este nivel agentes como el ónix o el N-butyl-2-cyanoacrylate, un copolímero no adhesivo de ethylene vinyl alcohol. El objetivo es cerrar estos aportes evitando ocluir vasos en paso y colaterales que van a irrigar tejido normal.

Según una revisión publicada en *New England Journal of Medicine* en 2017<sup>71</sup> esta técnica es utilizada habitualmente como adyuvante de la microcirugía o la radiocirugía en las MAVs de alto grado, consiguiendo una reducción progresiva del flujo de la MAV, que según la teoría del “perfusion pressure breakthrough.” podría disminuir el riesgo de edema y hemorragias postoperatorias. Además, permite ocluir vasos profundos que limiten la necesidad de disecciones profundas durante la cirugía. Cuando se administra antes de la Radiocirugía, el objetivo es cerrar aneurismas como en los casos en los que hay un sangrado previo al tratamiento, obliterar estas lesiones probablemente reduzca el riesgo de re-hemorragia. También es un objetivo reducir el tamaño de la MAV, lo cual es algo controvertido, algunos dicen que, al reducir el volumen a tratar con radiocirugía, disminuyen las complicaciones,<sup>72,73</sup> o al menos en casos seleccionados<sup>74</sup>. Sin embargo, son múltiples las publicaciones que abogan por que la embolización previa puede dar lugar a disminución de la tasa de cierre de las MAVs debido a las interferencias que genera el material de embolización en la planificación, así como que hipotéticamente el material de embolización puede proteger al nido de la radiación ionizante.<sup>75-77</sup>

Sabemos que la embolización previa acarrea un 2,5% de déficit neurológico persistente en los pacientes<sup>78</sup>.

Los procedimientos de embolización cada vez están siendo más agresivos, debido a los importantes avances en los materiales para embolización, además comienza a utilizarse técnicas de acceso a través de los pedículos eferentes de la MAV con la ayuda del Onyx, esto es, el abordaje venoso, sin embargo, esta vía aún no se ha estudiado en series largas y su peligrosidad no se conoce<sup>79</sup>. Todo este desarrollo ha llevado a que cada vez más, se intente abordar las malformaciones con tratamiento endovascular, no con su función adyuvante sino curativo, con el objetivo de cierre completo de la MAV a través de este procedimiento. Hay mucha controversia en este sentido, algunos defienden que este

procedimiento puede llevarse a cabo con oclusión completa de la MAV y seguridad para el paciente<sup>80,81</sup>, No obstante, todos los trabajos publicados hasta la fecha que defienden esta idea, son pequeñas series de casos que no comparan esta técnica con intención curativa con otros procedimientos. Otros autores hablan de tasas de cierre bajas con complicaciones elevadas que incluso podrían superar las derivadas de la evolución natural de la enfermedad. Existen diferentes trabajos que defienden esta segunda idea, pero posiblemente el estudio BRAVO <sup>82</sup> sea el más importante que se ha hecho hasta la fecha, por ser un estudio prospectivo multicéntrico que analiza 117 pacientes. En este estudio observaron que solo el 23,5 % de los pacientes presentaban una oclusión completa y el 82% de los pacientes requerían completar el tratamiento con radiocirugía o microcirugía. Todo esto con una morbilidad del 5,1% y una mortalidad de 4,3%.

#### **1.4.3.1 Escalas para evaluar el pronóstico endovascular de las MAVs**

El tratamiento embolizador no disponía hasta hace poco de escalas propias<sup>22</sup> ni de estudios que asemejaran el pronóstico a la escala de Spetzler-Martin modificada a los resultados obtenidos por medio de este tratamiento de forma exclusiva. El grupo de “Rush University Medical Center” Chicago publica en 2016 una nueva escala para evaluar el riesgo del tratamiento endovascular cuando el objetivo de la intervención es curativo utilizando ónix convencional para dicho tratamiento<sup>22</sup>. Esta escala se denomina “Arteriovenous malformation embocure score” (AVMES). Previamente, se había publicado la escala Buffalo<sup>83</sup> y la de Puerto Rico<sup>84</sup>. Estas escalas comparten ítems en común pero también posee cada una de ellas sus particularidades que se verán a continuación.

##### **1.4.3.1.1 Escala de Puerto Rico (84)**

Esta escala se desarrolla en 2010 para valorar el resultado del tratamiento endovascular transarterial basándose en una revisión de las series así tratadas publicadas en la literatura científica. Buscaron los factores asociados a malos resultados y complicaciones de los tratamientos. Posteriormente, en 2014, Bell y colaboradores<sup>85</sup> mejoran esta escala añadiendo la descripción de vaso de aporte arterial, que es aquel que nace a  $\geq 1.5$  cm del nacimiento de otro pedículo. Entonces se categorizan los aportes según su número: 1-2 pedículos = 1 punto, 2-5 pedículos = 2 Puntos, > 6 pedículos y/o aportes predominantes de un vaso “en passage” = 3 puntos. También se puntúa el área elocvente como se hace

en la escala de Spetzler-Martin. Se valora así mismo si existen fistulas en la MAV que se definen como un aporte anormalmente dilatado, paso directo de un componente de aporte arterial a un componente venoso dilatado o varicoso y la ausencia de componente plexiforme entre estas dos estructuras. También se considera fistuloso cuando el vaso de aporte sea  $>2$  mm o que el vaso de aporte sea dos veces el tamaño de su arteria correspondiente contralateral. (Tabla 5)

<b>Tabla 5: Escala de Puerto Rico</b>		
<b>Parámetros</b>		<b>Puntos</b>
<b>Número de aportes</b>		
	1-2	1
	3-5	2
	$>6$ o vaso en paso	3
<b>Elocuencia de la localización</b>		
	No elocuente	0
	Elocuente	1
<b>Presencia de Fístulas A-V</b>		
	No	0
	Si	1

#### 1.4.3.1.2 Escala de Buffalo <sup>83</sup>

Esta escala, propuesta en 2015, se propone para evaluar el riesgo de complicaciones y puntúa el número de pedículos arteriales, el diámetro de los mismos y la localización elocvente de la MAV. Para realizar esta escala se hizo un estudio retrospectivo en 50 casos. Esta escala no predice la probabilidad de oclusión completa. Aún no se ha validado. (Tabla 6).

El número de pedículos tienen relevancia ya que la microcaterización de cada pedículo implica un riesgo de complicaciones independiente. La localización elocvente es de importancia ya que se podría embolizar, accidentalmente, vasos en paso que irrigen parénquima normal elocvente o por una transvasación del material de embolización de forma directa a éste. Respecto al diámetro de los aportes, se debe medir a 1 cm proximal al nido. A menor diámetro del pedículo, hay mayor riesgo de daño del vaso y mayor riesgo de que el material de embolización no penetre de forma correcta en el nido.

<b>Tabla 6: Escala de Buffalo</b>		
<b>Parámetros</b>		<b>Puntos</b>
<b>Número de aportes</b>		
	1-2	1
	3-4	2
	5 o más	3
<b>Elocuencia de la localización</b>		
	No elocvente	0
	Elocvente	1
<b>Diámetro del pedículo arterial</b>		
	>1mm	0
	</=1mm	1

#### **1.4.3.1.3 Embocure Score (AVMES) <sup>86</sup>**

El grupo de Rush University Medical Center, Chicago, encabezado por Demetrius Lopes publica en 2016 una nueva escala para evaluar la tasa de oclusión completa cuando el objetivo de la intervención es curativo utilizando ónix convencional para dicho tratamiento. Se desarrolla, al igual que en la escala de Buffalo, basándose en una cohorte retrospectiva, en este caso de 39 pacientes. Se descartaron todos aquellos pacientes que tenían algún tratamiento previo (radiocirugía, microcirugía o embolización) o que se habían planificado de entrada para un tratamiento estratificado multidisciplinar)

Esta escala puntúa de 3 a 10 y se trata de la suma aritmética del número de pedículos arteriales ( $\leq 3$ , 4–6,  $>6$ ), el número de drenajes venosos ( $\leq 3$ , 4–6,  $>6$ ), el tamaño del nido en centímetro ( $\leq 3$ , 4–6,  $>6$ ) y la elocuencia vascular (0–1) (tabla 7). La elocuencia vascular se define como aquel aporte que se localiza a menos de 20mm de ACI, A1, M1, P1 o presenta un pedículo muy pequeño para microcateterización. Los autores observaron que en las lesiones con un AVMES de 3 puntos se consigue una completa obliteración en el 100% de los casos con 0% de complicaciones mayores, en las AVMES de 4 puntos se consigue un 75% de obliteración con un 8% de complicaciones mayores. En las lesiones que puntuaban 5 en la escala se obtuvo 78% de obliteración completa con 11% de morbilidad mayor. En aquellas que puntuaban más de 5 sólo se obtenía un 20% de obliteración completa con un 30% de morbilidad mayor. Se realizaron entre 1 y 5 secuencias de embolización con una media de 1.6 intentos. Es importante reseñar que el concepto de elocuencia vascular es propio de esta escala y no se valora en las otras escalas. Se incluye en esta escala este nuevo concepto debido a que si ocurre un reflujo del material de embolización tendría peores consecuencias si acontece en un vaso proximal que irriga áreas extensas o elocuentes cerebrales. Esta escala tiene varios ítems en común con la escala de Spetzler-Martin modificada, la de Buffalo y la de Puerto Rico.

<b>Tabla 7: AVMES</b>		
<b>Parámetros</b>		
<b>Tamaño del nido</b>		
	<3 cm	1
	4-6	2
	>6 cm	3
<b>Número de aportes</b>		
	1-3	1
	4-6	2
	>6	3
<b>Número de drenajes venosos</b>		
	1-3	1
	4-6	2
	>6	3
<b>Aporte elocuente</b>		
	No elocuente	0
	Elocuente	1

Jin H y cols.<sup>87</sup>, realizan un estudio en el que comparan las tres escalas propuestas para valorar los resultados del tratamiento embolización con la escala Spetzler-Martin. Analizan de forma retrospectiva y multicéntrica 270 pacientes. Los objetivos eran la oclusión completa de la MAV, las complicaciones y el pronóstico desfavorable (Rankin score modificada, mRS  $\geq$  3). Observan que La escala de Puerto Rico predice complicaciones y resultados desfavorables en relación a la embolización mejor que la escala Spetzler-Martin. La escala AVMES tiene una eficacia media para predecir la obliteración completa. Los autores recomiendan el uso combinado de estas escalas puesto que les parecen complementarias. No obstante, todas estas escalas específicas para el tratamiento endovascular no han sido validadas<sup>88</sup>.

#### **1.4.4 Manejo conservador**

---

El manejo conservador consiste fundamentalmente en la observación de las lesiones sin realizar de forma activa algún tratamiento sobre ellas, más allá del tratamiento de los síntomas que pueden derivarse de la presencia de MAV, como, por ejemplo, administrar anticonvulsivos en lesiones que causan crisis epilépticas.

El estudio ARUBA (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations)<sup>13</sup> tenía como objetivo comparar el tratamiento de las MAVs no rotas vs el mejor manejo conservador a cinco años de seguimiento, sin embargo, el estudio tuvo que pararse antes debido a la mayor tasa de eventos adversos (muerte, hemorragia, isquemia) en el grupo de intervención, concluyendo que la intervención terapéutica tenía peor resultado que la historia natural de la enfermedad. Sin embargo, en este estudio se incluían las MAVs de todos los grados sin considerarse que los resultados pronósticos varían según el tipo de MAVs. Además, las tres opciones terapéuticas y la combinación de ellas se incluían en el mismo grupo, sin diferenciar cual era el riesgo de cada técnica de forma independiente. Este estudio generó mucha polémica debido a estas tan importantes limitaciones por lo que el grupo investigador de ARUBA decidió hacer análisis en subgrupos y continuar un seguimiento de estos pacientes.

En uno de los estudios que se realizó posteriormente sobre los resultados del estudio ARUBA<sup>89</sup> se demostró que el tratamiento con microcirugía, que sólo fue realizado en un 14.9% de todos los pacientes incluidos, era efectivo en las MAVs de bajo grado y se obtenía mejor resultado comparado con la historia natural de la enfermedad, por tanto, parece estar indicado tratarlas quirúrgicamente. Aún no se ha publicado los resultados de ningún análisis de subgrupos en MAVs de alto grado.

En las MAVs de alto grado (IV y V), el riesgo de hemorragia es de 1.5% al año, menor que en aquellas de bajo grado (I-III). Han y cols. en un análisis retrospectivo de una muestra de 73 pacientes con MAV de alto grado, observan que en los pacientes que se había tratado parcialmente con alguno de los tres tratamiento posibles o combinación de ellos el riesgo de hemorragia aumenta a un 10.4%<sup>90</sup>, incluso en aquellos pacientes que tan sólo se había hecho un tratamiento endovascular con la única intención de bajar el flujo de la MAV por síntomas de secuestro vascular. Por tanto, los autores desaconsejaron rotundamente el tratamiento parcial de las MAVs, y recomendaron que el tratamiento

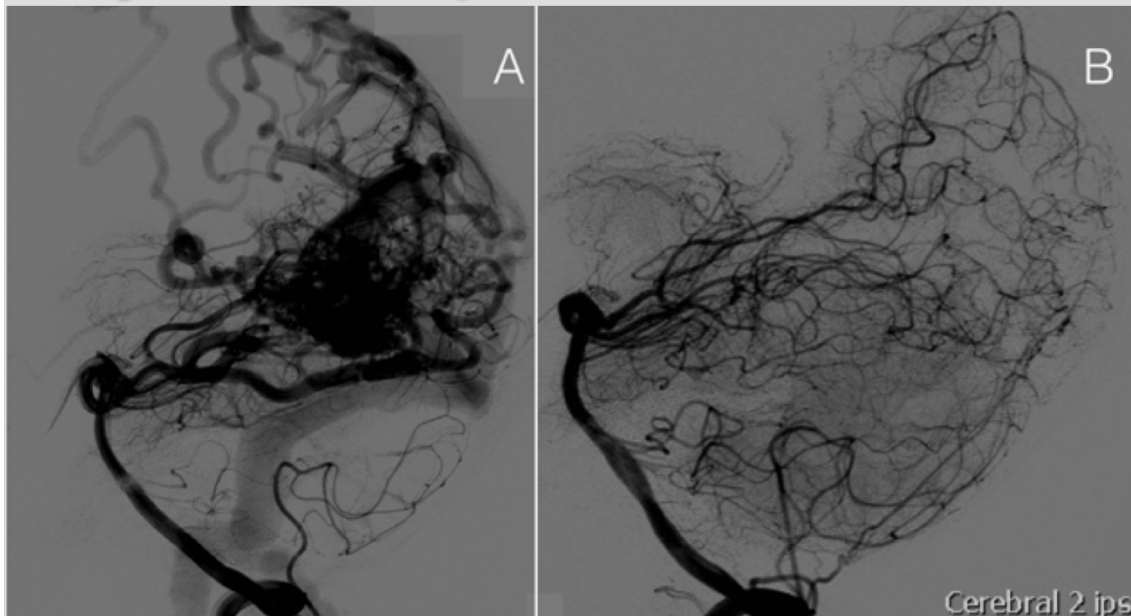
debe tener como objetivo la obliteración completa. En aquellos casos en los que ya existiera un déficit neurológico significativo o hubieran presentado una o varias hemorragias previas, podría estar indicado el tratamiento parcial.

### **1.5 Resultados y complicaciones de los tratamientos.**

Para evaluar los resultados de los diferentes tratamientos debemos abordarlo desde tres puntos de vista: El primero, las complicaciones derivadas del tratamiento, el segundo, el impacto de estas sobre el pronóstico funcional del paciente, es decir, la morbilidad y la mortalidad asociadas al tratamiento. En tercer lugar, si se consigue una curación de la lesión, es decir, una oclusión completa o desaparición de la MAV objetivada por arteriografía y o RMN.<sup>75,77,84,86,89,91-93</sup>

Otro factor a tener en cuenta es que es posible que las lesiones recurran tras la obliteración completa, especialmente en aquellas MAVs que se diagnostican en la infancia<sup>94</sup>.

**Figura 2:** Curación arteriográfica de una Malformación Arteriovenosa



Curación de una MAV: Se expone como ejemplo un caso de MAV grado IV de SM. A) Arteriografía convencional en la que se observa un nido parietooccipital occipital de gran tamaño. Se observa realce precoz de venoso durante la fase arterial en la inyección vertebral. B) Arteriografía. Inyección vertebral de control tras tratamiento embolizador: Se observa una oclusión completa de la lesión así como la corrección del realce precoz venosos durante la fase arterial.

MAV: Malformación Arteriovenosa; SM: Escala de Spetzler-Martin.

### **1.5.1. Resultados y complicaciones asociadas a microcirugía en el tratamiento de MAVs de alto grado.**

Desde la publicación de la escala de Spetzler- Martin<sup>47</sup> en el año 86, la cirugía de estas lesiones es un tema controvertido para los Neurocirujanos, ya que se estimaba un riesgo de déficit neurológico, en las mejores manos, de 16%, 27% y 31% en las MAVs grado III, IV y V respectivamente, comparado con un 0% en las grado I y sólo un 5% de déficits menores en las grado II. Estos porcentajes se corroboran en múltiples estudios posteriores. Hamilton<sup>95</sup> publica un riesgo de morbilidad mayor de 21,9% y 16,7% en las grado IV y V respectivamente. Entre los casos del estudio ARUBA<sup>13</sup> no había MAVs grado V tratadas exclusivamente con microcirugía.

El riesgo de desarrollar complicaciones tras la microcirugía está asociado al tamaño del nido, al drenaje venoso profundo y a la localización elocuente.<sup>95,96</sup> Lawton añade otros factores que parecen también tener una importante implicación. Estos son la edad del paciente, si la MAV es difusa y su forma de presentación, hemorrágica o no<sup>48</sup>. Parece que, aunque no es estadísticamente significativo, la presencia de arterias perforantes también dificulta la resección<sup>48</sup>.

En el análisis del grupo tratado con microcirugía del estudio ARUBA<sup>13</sup> se reporta un riesgo de déficits neurológicos permanentes del 30% y del 57,1% en las MAVs grado III y grado IV respectivamente. Qunquing y cols.<sup>97</sup>, en una cohorte retrospectiva de 445 pacientes con diagnóstico de MAVs rotas o no rotas, de los cuales, el 67% fue tratado con microcirugía exclusivamente, observaron tan sólo un resultado favorable en el 52.5% de las MAVs grado IV y 15,4% en las grado V. Además, en las grado V, la frecuencia de re-hemorragia era de un 77% frente a 3.6-3.8 % en las grado I y II. Al igual que Lawton, observaron que la presencia de un nido difuso es también un factor pronóstico independiente en el tratamiento microquirúrgico de las MAVs. Lawton y cols.<sup>48</sup>, en su análisis de 300 pacientes reportan un empeoramiento neurológico o muerte en un 50% de los casos clasificados como alto grado, tanto en la escala de Spetzler-Martin como en la suplementaria.

Los datos de morbimortalidad asociados al tratamiento microquirúrgico de las MAVs de alto grado son, hasta la fecha, desalentadores y posiblemente inaceptables.

### **1.5.2. Resultados y complicaciones asociadas a la radiocirugía en el tratamiento de MAVs de alto grado.**

Pollock y cols.<sup>98</sup> publicaron en el año 2003 sus resultados en 144 MAVs tratadas con radiocirugía. Entre las MAVs tratadas no había ninguna de grado V y las grado IV representaban un 23% de los casos. Las grado III sumaban un 55%. Fueron tratadas en 1 o dos sesiones. La dosis prescrita al volumen de isodosis (PIV) fue de 20 Gy en MAVs menores a 4 cm<sup>3</sup>, 18 Gy en aquellas que medían entre 4 y 14 cm<sup>3</sup> y de 16 Gy en las mayores de 14 cm<sup>3</sup>. El 64% de las MAVs se obliteraron tras 1 sola radiocirugía, el 18% fue sometido a un segundo tratamiento. No especificaron en su artículo los resultados del tratamiento en función del grado de la MAV, pero si aclaraban que aquellas MAVS con PIV menor a 14 cm<sup>3</sup> tienen resultados excelentes, frente a las que tienen PIV >14 cm<sup>3</sup> (36% de los casos de la cohorte).

Ding y cols.<sup>93</sup> publicaron los resultados de una serie de 110 MAVs de alto grado (IV y V) tratadas en una sola sesión. El volumen medio de las MAVs era de 5,7 cc y la dosis media administrada fue de 19 Gy. Sólo obtuvieron una obliteración completa tras un seguimiento de 88 a 97 meses en el 10% de los casos.

Miyawaki y cols.<sup>99</sup> tampoco obtuvieron resultados muy esperanzadores. Trataron 73 pacientes con MAVs de alto grado con el sistema LINAC. En sólo el 30% de los casos se consiguió una obliteración completa. Además, observaron que en aquellos pacientes en los que el PIV era > a 14 cm<sup>3</sup> y se irradiaba con más de 16 Gy, la tasa de anomalías secundarias a la radiación observadas en secuencia T2 de RMN ascendía a un 72%. El 22% de los casos presentó radionecrosis que precisó de resección quirúrgica. Además, la incidencia de hemorragia post-tratamiento, ascendía a un 2,6%, valor superior al de la evolución natural de la enfermedad.

Moosa y cols.<sup>100</sup>, en una revisión de la literatura en la que compararon el tratamiento en hipofraccionamiento con el tratamiento “stage volumen radiosurgery” en MAVs de más de 10 cm<sup>3</sup>, concluyeron que esta última consigue mayor tasas de obliteración y que por tanto son un mejor abordaje en aquellas MAVs grandes que no son susceptibles de ser tratadas con radiocirugía en dosis única.

Por otro lado, parece que en los casos que es necesario repetir la radiocirugía, una segunda sesión puede conseguir la obliteración completa con unos riesgos asumibles. En la serie

de retratamiento de Maesawa y cols<sup>101</sup> aparecen complicaciones persistentes secundarias a la re-irradiación en un 5% de los casos y cambios en pruebas de imagen asociados a la radiación en un 27% de los casos. La dosis necesaria será la misma de la radiocirugía inicial o ligeramente superior.

Además, la planificación 3D y la capacidad de conformación de la técnica utilizada tiene también un impacto en los resultados y la aparición de complicaciones. Esto es de especial importancia en el tratamiento de las lesiones que se ubican en el tronco de encéfalo<sup>102</sup>.

Las complicaciones derivadas de la Radiocirugía pueden aparecer hasta 10 años después del tratamiento y la incompleta obliteración del nido es el factor más importante para que un evento hemorrágico ocurra. La hemorragia ocurre hasta en cerca de un 10 % de los casos y en alrededor de un tercio de estos, la hemorragia es fatal <sup>103</sup>. Ding y cols.<sup>104</sup> observaron en una cohorte retrospectiva de 1400 pacientes que los pacientes con debut hemorrágico presentaban rehemorragia con más frecuencia que aquellas que debutaban con otra clínica, pero, que, sin embargo, existía menos frecuencia de cambios radioinducidos. La radionecrosis y los quistes son complicaciones que aparecen a largo plazo<sup>105</sup>. Este tipo de complicaciones se asocian a mayor dosis administrada, a mayor tamaño del nido y a la localización lobar <sup>103</sup>.

También han sido descritas otras complicaciones como estenosis de arteria cerebral media, incremento o aparición de crisis epilépticas, nuevos déficits neurológicos, alteraciones de pares craneales, neuropatías de nueva aparición y cefaleas. <sup>103,105-107</sup>

### **1.5.3. Resultados y complicaciones asociadas a la embolización en el tratamiento de MAVs de alto grado.**

El riesgo asociado al tratamiento embolizador parece estar asociado al grado de la MAV y al número de ramas de aporte <sup>84,108</sup>. Además, se ha descrito otros factores como son la elocuencia de la localización, la presencia de fistulas arteriovenosas, el diámetro del pedículo, la elocuencia del aporte y el número de drenajes venosos. <sup>83,84,86,87</sup>

El tratamiento embolizador debe ir dirigido, como ya se ha mencionado anteriormente a tratar aquellos componentes de la malformación que aumentan el riesgo de sangrado o el riesgo de otros tratamientos, como la presencia de aneurismas intranidales. Pero el tratamiento parcial aumenta el riesgo de sangrado como ya se ha mencionado previamente

y por tanto, se debe considerar este como un tratamiento adyuvante y se debe buscarse la oclusión completa de la MAV con otras técnicas de tratamiento tras la realización del procedimiento endovascular.

Existe la tendencia a tratar las MAVs de alto grado con intención curativa a través de embolización a pesar de que la recomendación es que sólo debe aplicarse cuando no es posible realizar microcirugía o radiocirugía<sup>109</sup> o en aquellos casos de presentación rota cuando es inaccesible quirúrgicamente.

Cuando el tratamiento embolizador tiene intención curativa, existe un riesgo de complicaciones de un 50% en las MAVs grado IV y de un 75% en las MAVs grado V<sup>83</sup>.

Saatci y cols<sup>110</sup> publicaron sus resultados de tratamiento con embolización con ónix con intención curativa en una serie de 350 MAVs de las cuales 192 eran grado III-V. Sólo se consiguió obliteración completa en 12.5% de los casos de alto grado.

También se ha observado que a mayor número de embolizaciones mayor riesgo de complicaciones<sup>109</sup> Stark y cols.<sup>78</sup> observaron en su serie de 275 pacientes con 377 procedimientos endovasculares, que el 8% de los procedimientos causaban nuevos déficits a los pacientes. Las complicaciones más frecuentes fueron infarto o hemorragia.

Los factores predictivos de nuevos déficits neurológicos eran la embolización por etapas utilizando más de un procedimiento, la presencia de drenaje venoso profundo y la localización elocuente. Además, los pacientes que tenían un diámetro medio del nido de 3-6 tenía menor riesgo de nueva clínica neurológica que aquellos con nidos de más de 6 cm.

Otro dato importante a reseñar es el aumento de angiogénesis que se produce en relación al tratamiento embolizador parcial. Se ha sugerido tres mecanismos que pueden ser causa de este hecho. El primero es que se produce hipoxia la cual causa un aumento de VEGF<sup>33,111,112</sup>. Otra hipótesis es que sea un proceso de angiogénesis mediado por inflamación<sup>113,114</sup>, y por último que se trate de una angiogénesis mediada por la variación hemodinámica<sup>115,116</sup>. Posiblemente todos tienen un papel y aún hace falta más estudios que para poder explicar como influye cada uno de estos mecanismos<sup>117</sup>.

#### **1.5.4. Resultados de los tratamientos combinados en MAVs de alto grado**

El tratamiento debe ir dirigido a conseguir una obliteración completa puesto que, como Roberto Heros dice en una editorial<sup>118</sup> que ante el tratamiento de las MAVs de alto grado se debe ser conservador y selectivo a la hora de indicarlo ya que acarrea una alta morbimortalidad. En segundo lugar, remarcó, al igual que otros autores lo han hecho, que el tratamiento parcial empeora la evolución natural de la enfermedad, por tanto el tratamiento debe ir dirigido a conseguir la obliteración completa y es aquí donde juega un papel fundamental la planificación multidisciplinar del tratamiento.

El tratamiento combinado puede derivar de dos situaciones, o bien se ha planificado así, típicamente, embolización seguida de microcirugía o radiocirugía, o se ha optado por una opción terapéutica que ha fallado y es necesaria una segunda opción terapéutica para cerrar la MAV, esto puede ocurrir tras una resección subtotal de una MAV o después de un tratamiento radioquirúrgico incompleto<sup>7</sup>.

La embolización previa a la microcirugía, según las observaciones en diferentes series, parece tener buenos resultados comparado con el tratamiento quirúrgico único. Natarajan y cols.<sup>119</sup> publican una serie de 28 malformaciones tratadas con embolización y posteriormente resecadas. La embolización conseguía disminuir el volumen de la MAV una media de 75%. Como nota importante a reseñar, es que estos autores recomiendan fuertemente la resección, aunque se haya logrado la obliteración completa con embolización diagnosticada por arteriografía, ya que 6 de los casos tratados con diagnóstico de curación siguiendo criterios arteriográficos tras la embolización, fueron intervenidos para extirpación de la lesión y se observó relleno residual de la malformación durante la cirugía.

Como hemos dicho, muchos estudios describen el beneficio de la embolización previa a la cirugía, entre otras razones, porque disminuye la pérdida sanguínea en el acto quirúrgico, así como consigue disminuir el grado de la MAV en la escala Spetzler-Martin, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad<sup>11,120-122</sup>. Sin embargo, recientemente se ha publicado una serie de 319 pacientes que se habían sometido a tratamiento quirúrgico para resección de MAVs. De estos 319 pacientes el 47% habían recibido un tratamiento previo con embolización. Los autores observaron que además de que este hecho aumentó el tiempo quirúrgico, no había diferencias en cuanto a las pérdidas sanguíneas entre los pacientes que fueron embolizados previamente y los que no

Respecto a la embolización previa a la radiocirugía, se debe perseguir varios objetivos: disminuir el volumen del nido, eliminar los hallazgos de alto riesgo de hemorragia como fistulas o aneurismas e intentar reducir los síntomas relacionados con la hipertensión venosa<sup>72,124,125</sup>. Sin embargo, es conocido que la embolización previa a la radiocirugía disminuye las tasas de obliteración<sup>126-128</sup>. La oclusión imprudente de aportes proximales y el uso de materiales embolígenos que puedan recanalizarse y faciliten el recrecimiento del nido deben ser evitados ya que puede dar lugar a planificaciones erróneas de la radiocirugía o malos resultados de esta<sup>129</sup>.

Blackburn y cols.<sup>130</sup> publicaron una serie de 21 pacientes con MAVs gigantes que fueron tratados con embolización por etapas seguido de radiocirugía, consiguiendo oclusión completa en 81% de los casos.

En relación a aquellas MAVs de localización profunda, parece ser adecuado el tratamiento combinado. Lawton y cols. publicaron una serie de 32 pacientes con MAVs profundas tratadas con diferentes combinaciones de tratamiento. En aquellas MAVS que fueron tratadas con radiocirugía previa a la resección se obtuvo una tasa de resección del 72% frente a las que se les practicó microcirugía como tratamiento inicial, donde se logró una tasa de resección completa del 43%. La mortalidad de esta serie fue 0 y la morbilidad de un 9%. Los autores concluyeron que el tratamiento combinado e individualizado puede ser útil para eliminar las MAVs de cualquier tamaño en localizaciones profundas asumiendo una morbimortalidad aceptable.

La radiocirugía previa a la microcirugía de malformaciones de alto grado que suponen un riesgo inaceptable si se eligiera la microcirugía de primera elección, parece ser una buena opción terapéutica, ya que disminuye el grado de la MAV. Además, la radiocirugía previa facilita la disección en la resección microquirúrgica y la morbilidad asociada a la misma<sup>131</sup>. En la cirugía tras realizar un tratamiento con radiocirugía, la malformación se observa marcadamente devascularizada y parcialmente trombosada<sup>132</sup>. En una serie de 60 pacientes tratados con “staged Radiosurgery” por volúmenes y que posteriormente fueron sometidas a microcirugía, se conseguía una disminución de 1.5 puntos en la escala de Spetzler-Martin y una disminución media del nido de 3 cm. 15 pacientes estaban curados tras la microcirugía y 10 pacientes presentaban una puntuación en la escala de Rankin modificada (mRS) de 0-2<sup>133</sup>.

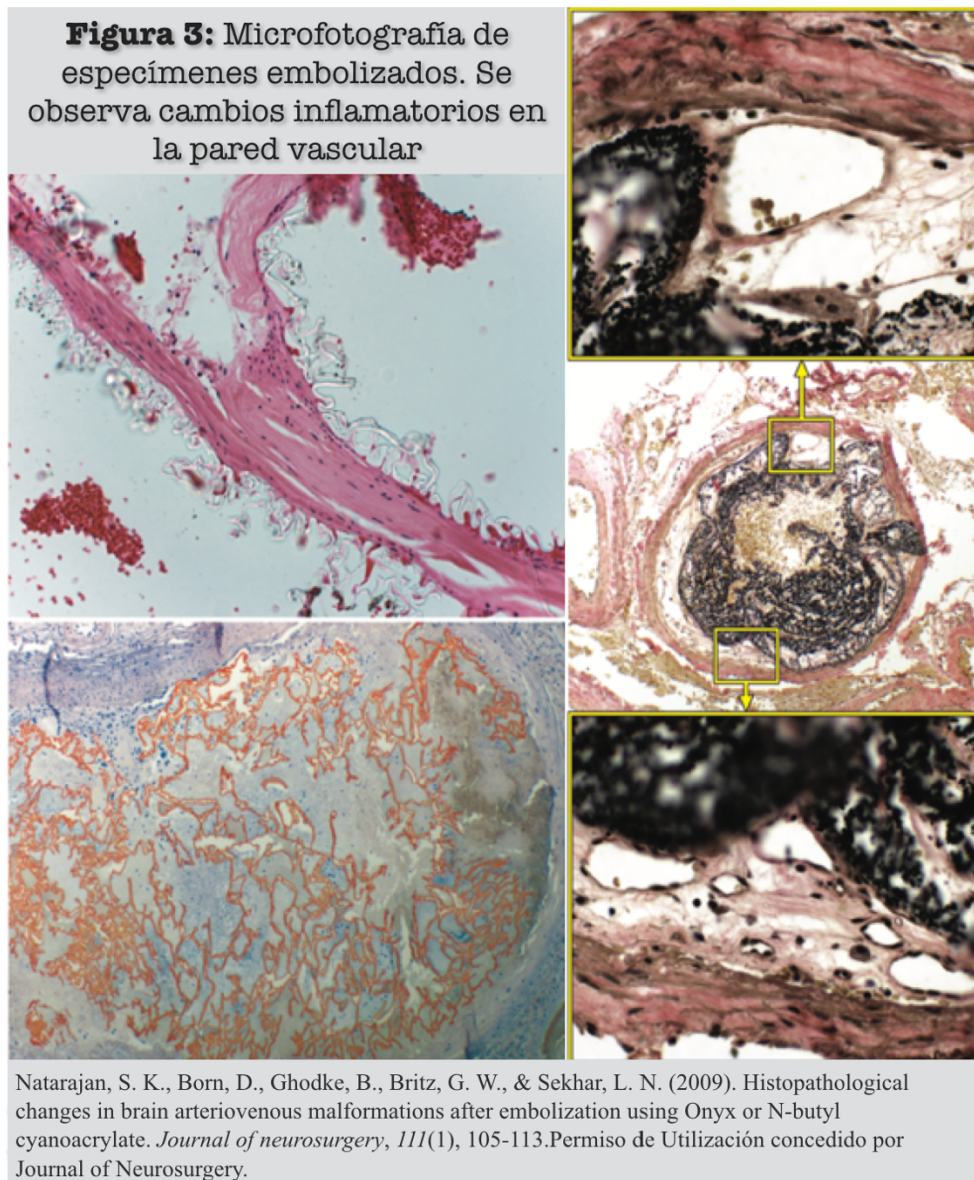
Chang y cols.<sup>134</sup> Publicaron una serie de 53 pacientes con malformaciones gigantes en las que se ha recurrido a diferentes combinaciones de las tres opciones terapéuticas con un objetivo curativo. El 23% de los pacientes recibió los tres tratamientos y otro 23% recibió embolización más radiocirugía. El resto de los pacientes fueron tratados con microcirugía, o microcirugía con embolización adyuvante. Consiguieron una curación completa en el 36% de los casos. El estado clínico de los pacientes tras el seguimiento fue excelente y bueno en un 51% y 28% de los casos respectivamente.

## **1.6. Métodos de evaluación de resultados**

Para evaluar los resultados del tratamiento en las MAVs debemos considerar tres aspectos: La oclusión completa de la MAV, objetivada por pruebas de imagen, el resultado clínico que obtenemos y la aparición de nuevas complicaciones, entre las cuales la aparición de hemorragia tiene gran relevancia.

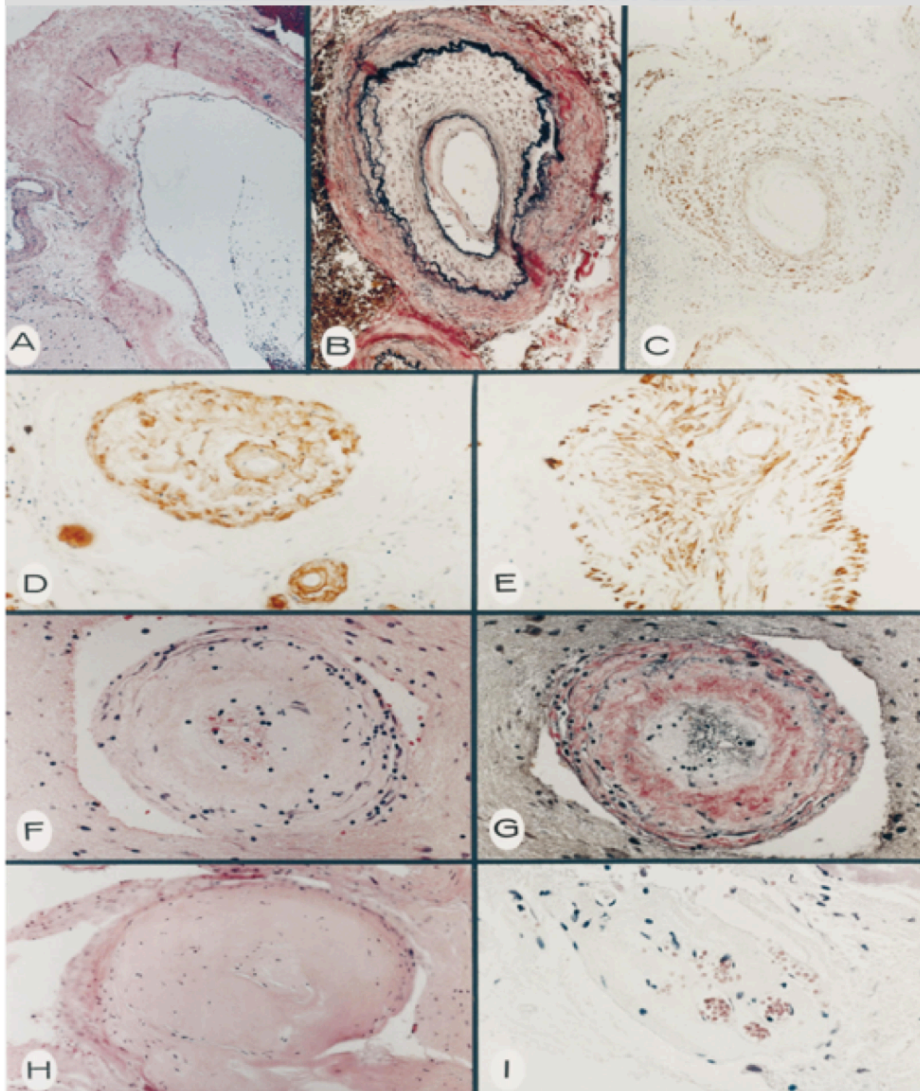
### **1.6.1. Oclusión de la Malformación arteriovenosa**

Se entiende como oclusión completa cuando demostramos, con pruebas de imagen, la desaparición de flujo dentro de la malformación. Esto es lo que se considera curación de la lesión. Es de reseñar, que no es necesario observar la desaparición de la estructura, ya que, salvo que se proceda a su resección con microcirugía, no conseguiremos una desaparición de la misma, conseguiremos su modificación, la cual conducirá a una parada del flujo a través de ella. Por ejemplo, cuando el tratamiento es endovascular, conseguiremos tapar el paso del flujo, pero la estructura persistirá con ciertas modificaciones histológicas. Como se puede observar en la figura 3<sup>135</sup>, el material de embolización se mantiene dentro del vaso a la vez que aparecen cambios inflamatorios en la pared vascular.



Cuando se trata de una radiocirugía observamos cambios de la pared vascular con un componente fundamental de proliferación. En la figura 4<sup>136</sup> se observa los cambios debido a la radiación con Gammaknife en los vasos. En la imagen 4A se observa la separación del endotelio del resto de las capas del vaso. En la imagen 4B-C se observa proliferación de la capa de músculo liso, llegando a dar un aspecto neoproliferativo, observándose colágeno tipo IV, lo cual no es propio de las arterias cerebrales normales donde sólo se observa en la capa íntima. (4C-E) en las en las imágenes 4F- I se observa una degeneración celular con un incremento de la matriz extracelular progresiva. La imagen 4G-I representa la última fase de este proceso.

**Figura 4:** Cambios causados por radiocirugía sobre una malformación arteriovenosa.



Schneider, B. F., Eberhard, D. A., & Steiner, L. E. (1997). Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *Journal of neurosurgery*, 87(3), 352-357. Permiso de utilización concedido por Journal of Neurosurgery.

Hay autores que consideran que la oclusión completa se debe definir con criterios arteriográficos, otros autores lo confirman con RMN, otros con ambas<sup>78,99,104,110</sup>, aunque parece que lo más aceptado en la literatura es el control arteriográfico que informe de una reconstitución de la vascularización cerebral normal.

No obstante, hay autores que ponen en duda que con la evidencia por imagen de la desaparición del flujo en la malformación sea suficiente para definir la oclusión completa<sup>119</sup>.

Respecto a la oclusión parcial, se define en función del volumen (cm<sup>3</sup>), del diámetro (cm) del nido que persiste<sup>81,133</sup> o el porcentaje de la malformación inicial que queda por ocluir o ha sido ocluido<sup>83</sup>, Algunas publicaciones no dan datos acerca del tamaño del resto que queda por ocluir<sup>71,86</sup>. No hay consenso en la literatura, lo que dificulta la interpretación de los resultados a la hora de comparar diferentes técnicas.

### 1.6.2. Escalas para evaluar el pronóstico.

La escala de Rankin (tabla 8) ha sido ampliamente aceptada como una medida del pronóstico funcional en el infarto cerebral y se ha convertido en uno de los más importantes “end points” de los estudios clínicos<sup>137</sup>. Su versión modificada (mRS) (Tabla 9), ha sido la más ampliamente utilizada debido a su sencillez. Se valoran 6 ítems que incluye limitaciones en las actividades y cambios en el estilo de vida. A pesar de ser muy criticada por ser algo subjetiva, se ha investigado su fiabilidad y parece ser satisfactoria<sup>138</sup>.

<b>Tabla 8: mRS</b>	
<b>Criterio</b>	<b>Puntos</b>
Asintomático	<b>0</b>
Sin incapacidad significativa. Síntomas, pero realiza actividades	<b>1</b>
Discapacidad leve. Incapaz de realizar todas las actividades previas,	<b>2</b>
Discapacidad moderada. Camina sin ayuda de otra persona. Precisa	<b>3</b>
Discapacidad moderadamente grave. Incapaz de andar y de atender	<b>4</b>
Discapacidad grave: encamado, incontinente. Atención constante	<b>5</b>
Exitus	<b>6</b>

La forma de presentación de la malformación arteriovenosa es uno de los factores que va a determinar el pronóstico de estas lesiones. Cuando la forma de presentación es hemorrágica, el pronóstico empeora. Recientemente se ha desarrollado una escala (AVICH score)<sup>139</sup>(tabla 9) que puede predecir el pronóstico en aquellas MAVs con presentación hemorrágica mejor que las escalas que se utilizaban previamente, como son la escala de Spetzler-Martin y la escala ICH (intracerebral hemorrhage score). Si bien esta última no es una escala pronóstica, sino una escala clínica, se ha demostrado útil para estratificar el pronóstico<sup>140</sup>. La escala AVICH no es una escala predictora de resultados de tratamiento, es una escala pronóstica en aquellas MAVs que han debutado con

hemorragia. Ha sido validada en un estudio multicéntrico.

<b>Tabla 9: AVICH score</b>		
<b>Parámetros</b>		<b>Puntos</b>
<b>Tamaño del nido</b>		
	<3cm	1
	3-6	2
	>6	3
<b>Elocuencia de la localización</b>		
	No elocuente	0
	Elocuente	1
<b>Drenaje venoso</b>		
	superficial	0
	Profundo	1
<b>Edad</b>		
	< 20 años	1
	20-40 años	2
	>40 años	3
<b>Difusa</b>		
	No	0
	Si	1
<b>Escala de coma de Glasgow</b>		
	13-15	0
	5-12	1
	3-4	2
<b>Volumen de la hemorragia</b>		
	< 30 cc	0
	>/= 30 cc	1
<b>Hemorragia intraventricular</b>		
	No	0
	Si	1
<b>Mínimo 2 puntos, máximo 13 puntos</b>		

### 1.6.3 Complicaciones del tratamiento

Aunque ya en los apartados anteriores se ha descrito en detalle el tipo de complicaciones asociadas a cada uno de los tipos de tratamiento podemos distinguir estos en tres grupos en función del momento en el que aparezcan:

Los de aparición precoz: hemorragia, edema, infarto o crisis epilépticas, suelen estar asociados al tratamiento microquirúrgico o endovascular.

Los de aparición intermedia: Hemorragia diferida o aparición de edema diferido, cambios en el parénquima o radionecrosis con síntomas derivados de la localización afectada como puede ser aparición de crisis epilépticas, desarrollo de cuadros de focalidad neurológica o de hipertensión intracraneal. Se suelen relacionar con la radiocirugía, pero algunos pueden aparecer también con la embolización o la microcirugía.

Los de aparición tardía: que pueden aparecer incluso 10 años tras el tratamiento. Estos son aparición de quistes, repermeabilización de la MAV, neoangiogénesis, o incluso aparición de neoplasias. Estas complicaciones están fundamentalmente asociadas a la radiocirugía, pero algunas de ellas también a la embolización como ya se ha explicado en apartados anteriores.

## **1.7 Justificación del Estudio**

Las malformaciones arteriovenosas, a pesar de su rareza en la población general, son la segunda causa principal de ictus hemorrágico en pacientes jóvenes.

Actualmente, el tratamiento de las MAVs de alto grado se decide en función de la experiencia del centro, sin poder todavía evaluarse y contrastarse de forma segura los riesgos inherentes a cada una de las herramientas terapéuticas y su coste-efectividad.

En la fecha de la realización de esta tesis, existe consenso respecto al manejo de las malformaciones arteriovenosas de bajo grado, no siendo así en el manejo de las lesiones de alto grado. Muchos autores desaconsejan el tratamiento con microcirugía de las MAVs de alto grado dada su alta morbimortalidad<sup>47,48,95,118</sup> a pesar de ser la técnica con más probabilidad de conseguir la obliteración completa. Esta morbi-mortalidad, tal vez, supere a la de la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, no existe consenso respecto a la radiocirugía o la embolización.

En nuestro conocimiento, no existen estudios que hagan una comparación entre la radiocirugía y la embolización con intención curativa aplicadas a las malformaciones arteriovenosas de alto grado.

Por otra parte, existe acuerdo respecto a que el tratamiento parcial empeora la evolución natural de la enfermedad<sup>16,21,90</sup>, por tanto, es necesario definir que estrategia tiene más probabilidades de conseguir una oclusión completa, con una mínima tasa de complicaciones.

Además, las escalas de las que disponemos en la actualidad, están diseñadas para predecir el riesgo de un tipo de tratamiento concreto, pero no hay muchos estudios que comparen estas escalas entre si. De forma habitual, se utiliza la escala Spetzler-Martin para hacer referencia a ellas, sin embargo, una malformación grado V, tal vez no suponga un riesgo inasumible para el tratamiento con embolización o radiocirugía, pero al clasificarla de esta manera, se percibe como una lesión de muy mal pronóstico si se trata, y hace que los especialistas sean reacios a tratarla de no ser sintomática. Tal vez, evaluando otros parámetros angiarquitectónicos e intentando definirla de otro modo, se deje de percibir ese riesgo para alguna de las otras opciones de tratamiento

## ***2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.***



## 2.1. Hipótesis

La radiocirugía tiene la misma probabilidad de oclusión de una MAV de alto grado con menos riesgos de complicaciones que la embolización con intención curativa.

## 2.2. Objetivos

### 2.2.1. Objetivo principal.

Comparar los resultados obtenidos entre el tratamiento endovascular y radioquirúrgico con intención curativa aplicado a las malformaciones arteriovenosas de alto grado, en términos de probabilidad de oclusión de la lesión, incidencia de complicaciones y resultado clínico.

### 2.2.2. Objetivos secundarios.

- Realizar un análisis de coste-efectividad del tratamiento radioquirúrgico y del tratamiento embolizador.
- Tratar de identificar las variables que se asocian con riesgo de que el tratamiento se complique con una hemorragia.
- Tratar de identificar las variables que se asocian con el riesgo de que se obtenga un resultado clínico desfavorable con el tratamiento.
- Determinar la reproductibilidad de cuatro escalas, tres de ellas para evaluar el riesgo de complicaciones y probabilidad de oclusión con el tratamiento endovascular, estas son: AVMES<sup>86</sup>, escala de Buffalo<sup>83</sup> y escala de Puerto rico<sup>84</sup> La cuarta es la escala AVICH<sup>139</sup>, escala pronóstica aplicada a malformaciones arteriovenosas que se presentan con hemorragia.
- Valorar si las escalas de pronóstico quirúrgico pueden predecir el riesgo cuando se realiza tratamiento radioquirúrgico y embolizador.
- Tratar de identificar la mejor estrategia para la elección del método estudiado: embolización o radiocirugía, o de la secuencia temporal más adecuada en su aplicación combinada.



### **3. MATERIAL Y MÉTODO**



## 3.1 Recursos humanos y bibliográficos

### 3.1.1 Recursos humanos

La recogida y realización de la base de datos fue realizada por un único investigador, incluyendo todas las mediciones sobre las pruebas de imagen en aras de minimizar el error de medición. El análisis estadístico de los datos fue realizado por el departamento de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos. Los datos se extrajeron de dos centros, uno de referencia en intervencionismo Neurovascular y el otro en Radiocirugía.

### 3.1.2 Recursos bibliográficos

- **Fuentes Primarias:**

Pubmed, Medline, Refworks, Mendeley y buscador de Google académico utilizando los siguientes términos:

Palabras claves: arteriovenous malformation, brain arteriovenous malformations, high grade arteriovenous malformations, arteriovenous malformations grade IV and V, arteriovenous malformations grade III, adult, young adult, child, epidemiology, risk factors, brain supply, blood supply, pathogenesis, etiology, treatment, therapy, radiation therapy, radiosurgery, stereotactic radiosurgery, Gamma-Knife surgery, LINAC, CyberKnife, microsurgery, endovascular therapy, Combined treatment, clinical trials, hemorrhage, Ruptured, spontaneous, modified Rankin scale, Spetzler-Martin Scale, grading scales, occlusion rate, complications, outcomes, safety, serious adverse events, mortality, reproducibility of results.

- **Fuentes secundarias:**

Opiniones de expertos, tesis doctorales.

- **Bibliotecas:**

Biblioteca del Hospital Clínico San Carlos.

### **3.2 Tipo de estudio.**

Estudio retrospectivo.

### **3.3 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de carácter retrospectivo, en el se analizaron de forma consecutiva todos los casos de malformaciones arteriovenosas de alto grado tratados entre los años 2000 y 2015 en dos centros de referencia, uno para tratamiento endovascular de malformaciones arteriovenosas (Servicio de Neurorradiología intervencionista del Hospital Clínico San Carlos) y otro para tratamiento con Radiocirugía (GenesisCare). Se decidió no incluir a los pacientes tratados a partir de 2015 para poder hacer un seguimiento mínimo de 4 años en todos los casos, tiempo tras el que se puede considera que el tratamiento radioquirúrgico ha concluido.

Se realizó una revisión de la historia clínica y de las pruebas de imagen (arteriografía y RMN) antes del tratamiento y cuando se objetiva la oclusión completa de la malformación, si no se hubiera ocluido antes de los cuatro años de haber finalizado el tratamiento, se consideró que no se ha logrado este objetivo, y se recogieron los datos clínicos e de imagen en este momento.

Los datos de los pacientes se registraron manualmente en una base de datos.

### **3.4 Consideraciones éticas**

Se garantizará el respeto por los derechos del paciente en concordancia con la Declaración de Helsinki. El desarrollo del estudio se ha realizado siguiendo las Guías de Buena Práctica Clínica, de acuerdo con el diseño del protocolo del estudio y con las regulaciones legales actuales en España, asegurando el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal y la ley 41/2002 de 14 de Noviembre, básica reguladora de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como el convenio de Oviedo sobre derechos humanos y biomedicina.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética del Hospital Clínico San Carlos, y aceptado por el comité de GenesisCare, en Enero de 2017.

Ambos centros aprobaron la exención del Consentimiento Informado para este proyecto, dado que se trata de un estudio retrospectivo, sin impacto en el tratamiento o seguimiento de los pacientes incluidos, de los cuales, no se precisaba de datos de carácter personal con excepción de la edad del diagnóstico y sexo.

### **3.5 Pacientes**

En el estudio se incluyen pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral de alto grado tratados entre los años 2000 y 2015 en dos centros, bien con el uso de embolización con intención curativa, o bien con Radiocirugía con intención curativa. Los centros son:

- *Hospital Clínico San Carlos*
- *GenesisCare.*

Se seleccionaron todos aquellos pacientes tratados que presentaran malformaciones arteriovenosas grado IV y V de la escala de Spetzler-Martin, y todos aquellos con diagnóstico de grado III que según la subclasificación de Lawton de las mismas cumplan criterios de alto grado, esto es, las clasificadas como S2V1E0 (grado III), S2V0E1 (grado III+) y S3V0E0 (grado III\*).

#### **3.5.1 Criterios de inclusión:**

- Pacientes tratados en uno de los dos centros entre el año 2000 y 2015
- Pacientes que cumplan criterios diagnósticos de MAV de alto grado.
- Pacientes que cumplan 4 años de seguimiento tras el tratamiento.
- Pacientes tratados con embolización o radiocirugía como tratamiento principal, en los que, si han precisado de tratamiento quirúrgico, este no se haya realizado con intención curativa, sino sólo como asistencia a otras entidades asociadas, como el tratamiento de hidrocefalia, o evacuación de un eventual hematoma, sin actuar sobre la malformación arteriovenosa.

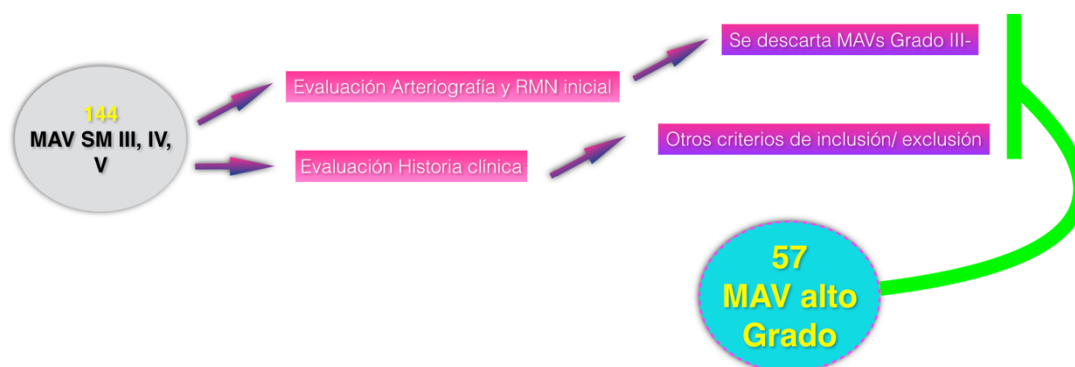
### 3.5.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes en los que se haya incluido el tratamiento con microcirugía como tratamiento principal o como parte importante del manejo de la malformación.
- Pacientes que no cumplan 4 años de seguimiento.

### 3.6. *Tamaño muestral (N)*

Se revisó la base datos de malformaciones arteriovenosas grado III, IV y V en ambos centros y se identificaron 144 pacientes con este diagnóstico. Se realizó un primer análisis de aquellas clasificadas como grado III a través de las pruebas de imagen del momento del diagnóstico (arteriografía y RMN). Se desestimaron las MAV que cumplían criterios para clasificarse como grado III- (S1, V1, E1). Además, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose 57 casos que cumplían los requisitos para ser incluidos en este estudio (esquema 2).

Esquema 2: Tamaño muestral



### 3.7 Variables

Se estudian variables demográficas, clínicas, angioarquitectónicas y de localización, variables de tratamiento y puntuación en las diferentes escalas.

### 3.7.1 Variables Demográficas

---

- Edad (en años).
- Sexo.
- Fecha de diagnóstico.

### 3.7.2 Variables clínicas al diagnóstico

---

- HHT: Presencia de Malformación arteriovenosa en el contexto de síndrome de Telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber). Esta variable se clasifica en la base de datos como una variable cualitativa.
- IMC: Se evalúa si el paciente presenta diagnóstico de obesidad registrado en la historia clínica. Esta variable se clasifica en la base de datos como una variable cualitativa.
- HTA: Se evalúa si el paciente presenta diagnóstico de hipertensión arterial registrado en la historia clínica. Esta variable se clasifica en la base de datos como una variable cualitativa.
- GCS: Puntuación en la escala “Glasgow Coma Scale” que presenta el paciente en el momento del diagnóstico. Se trata de una variable cuantitativa.
- Diagnóstico: Se trata de identificar el motivo clínico que conlleva el diagnóstico de la malformación arteriovenosa. Este parámetro se clasifica en las siguientes variables cualitativas dicotomizadas:
  - Incidental.
  - Epilepsia.
  - Hemorragia: De esta variable derivan otras dos variables, también dicotómicas.
    - Hemorragia intraventricular
    - Volumen de la hemorragia, la cual es una variable dicotómica según el volumen de sangrado < 30 cc o > 30 cc.
  - Secuestro vascular: incluye pacientes con síntomas de déficit neurológico focal por secuestro vascular transitorio/ ictus.
  - Cefalea.

- Escala de Rankin modificada (mRS): puntuación en la escala en el momento en el que se realiza el diagnóstico. Esta variable se recoge en función de su puntuación, pero también se dicotomiza en favorable (0-2) y desfavorable (3-6).

### 3.7.3 Variables clínicas tras el tratamiento:

---

- mRS tras la oclusión completa o a los 4 años desde que se inicia el tratamiento. Esta variable se recoge en función de su puntuación, pero también se dicotomiza en favorable (0-2) y desfavorable (3-6).
- Estado clínico tras el tratamiento: Se trata de identificar las consecuencias clínicas derivadas del tratamiento. Este parámetro se clasifica en cuatro variables dicotómicas:
  - Sin cambios respecto a la clínica al diagnóstico.
  - Resolución de la clínica.
  - Mejoría de la clínica.
  - Empeoramiento de la clínica.
- Complicaciones tras el tratamiento: Es una variable cualitativa. Después, se realizó una subclasificación en 8 variables, también dicotómicas:
  - Sin complicaciones.
  - Hemorragia tras el tratamiento.
  - Aparición o empeoramiento de crisis comiciales.
  - Evento isquémico.
  - Edema secundario al tratamiento.
  - Aparición de quistes asociados a la MAV o radionecrosis.
  - Repermeabilización o reaparición de la MAV.
  - Muerte.
- Porcentaje de cierre de la MAV cuando ocurre la complicación (%). Se trata de una variable continua.

### 3.7.4 Variables angio-arquitectónicas y de localización

---

- Número de arterias: número de vasos de aporte al nido. Son los vasos que nacen a  $\geq 1.5$  cm del nacimiento de otro pedículo<sup>84</sup>. Variable continua.

- Elocuencia del aporte: se considera como aquel aporte que se localiza a menos de 20mm de ACI, A1, M1, P1 o presenta un pedículo muy pequeño para microcateterización.(86). Variable continua.
- Diámetro del aporte: esta variable se registra como una variable continua recogida en milímetros, pero se dicotomiza para su análisis en <1mm o >1mm <sup>83</sup>.
- Presencia de aportes a través de arterias lenticuloestriadas. Variable cualitativa dicotómica
- Diámetro máximo del nido: medido en centímetros. Variable continua.
- Volumen del nido: Medido en cm<sup>3</sup>. Variable continua.
- MAV difusa: Variable cualitativa.
- Presencia de aneurismas intranidales o de flujo: Variable cualitativa.
- MAV fistulosa: Se define como paso directo de un componente de aporte arterial a un componente venoso dilatado o varicoso, la ausencia de componente plexiforme entre estas dos estructuras. También se considera fistuloso cuando el vaso de aporte sea >2 mm o que el vaso de aporte sea dos veces el tamaño de su arteria correspondiente contralateral <sup>84</sup>. Es una variable cualitativa.
- Drenaje venoso profundo o superficial: es una variable cualitativa.
- Número de venas: variable continua.
- Presencia de estenosis venosa: es una variable cualitativa. Se considera estenosis cuando existe una reducción del diámetro igual o superior al 50%<sup>141</sup>
- Presencia de aneurismas venosos: es una variable cualitativa.
- Lateralidad de la localización: izquierda o derecha. Variable cualitativa.
- Elocuencia de la localización: es una variable cualitativa.
- Localización en área del lenguaje: es una variable cualitativa.
- Localización rolándica: es una variable cualitativa.
- Lóbulo en el que se localiza la MAV: existe 7 categorías, cada una de ellas es una variable cualitativa. Algunas MAVs pueden presentar múltiples localizaciones, estas variables son cualitativas:
  - Localización en el lóbulo frontal.
  - Localización en el lóbulo temporal.
  - Localización parieto-occipital.
  - Localización ventricular/ paraventricular.

- Localización profunda. Incluye aquellas MAVs que afectan al tálamo y ganglios de la base.
- Localización en el tronco de encéfalo.
- Localización cerebelosa.

### **3.7.5 Puntuación de las escalas:**

---

La puntuación obtenida en todas estas escalas son variables continuas. Todas estas escalas han sido desarrolladas en el capítulo de introducción. Se aplicaron todas las escalas a toda la muestra independientemente del grupo de tratamiento o de la presencia de complicación con hemorragia o no. Los análisis estadísticos se aplicaron específicamente a las variables objeto.

- Escalas predictivas de complicaciones postoperatorias (microcirugía):
  - Escala de Spetzler-Martin<sup>47</sup>.
  - Escala de Spetzler-Martin suplementaria<sup>48</sup>.
- Escala pronóstica del tratamiento con radiocirugía:
  - Escala RBAS modificada<sup>60</sup>.
- Escalas pronósticas del tratamiento embolizador.
  - Escala AVMES<sup>86</sup>.
  - Escala de Puerto Rico<sup>84</sup>.
  - Escala de Buffalo<sup>83</sup>.
- Escala pronóstica en los casos hemorrágicos.
  - Escala AVICH<sup>139</sup>. Esta escala se ha aplicado a todas las MAVs independientemente de si su presentación a sido hemorrágica o no, el análisis se realizó solo sobre aquellas MAVs que se habían presentado con hemorragia.

### **3.7.6 Variables en relación al tratamiento**

---

- Tiempo total del tratamiento(días). Es una variable continua.
- Número de intentos de embolización. Es una variable continua.
- Radiocirugía en dosis única. Se trata de una variable cualitativa.

- Radiocirugía en hipofraccionamiento. Es una variable cualitativa.
- Número de Isocentros utilizados en la planificación Radioquirúrgica. Variable continua.
- Cobertura completa del PTV o blanco. Variable dicotómica si o no.
- Dosis total administrada (Gy). Variable continua
- Precisa de asistencia con cirugía en algún momento. Se trata de una variable cualitativa.
- Obliteración completa de la MAV. Variable dicotómica.
- Volumen residual de MAV que queda tras completar el tratamiento (%). Variable continua.
- Porcentaje de cierre de la MAV cuando ocurre una complicación (%). Variable continua.

### **3.8. Recogida de datos**

Se realizó una base de datos que incluía todas las variables anteriores y se introdujo cada valor de forma manual en una tabla Excel previamente diseñada.

Para la recogida de datos de los casos del Hospital Clínico San Carlos se accedió a las historias clínicas en papel, solicitadas a través de la secretaría del Servicio de Neurocirugía. También se utilizó el software disponible en el centro para la gestión de pacientes (programa Paciente), donde se encuentran los informes. Para la evaluación de las imágenes digitales, toma de medidas de las mismas y revisión de la información asociada se utilizó el programa Impax (Agfa healthCare®), disponible en el centro.

Para la recogida de datos de los casos del centro GenesisCare, se solicitaron las historias clínicas en papel junto con las pruebas de imagen (conservadas de forma digital en CD) a través de la Gerencia del centro. Se asignó un despacho con un ordenador al investigador principal de este estudio, para poder realizar la recogida de datos de las historias y las pruebas de imagen. Se accedió también a las planificaciones de los tratamientos utilizando el sistema operativo MULTIPLAN versión 4.6 de CyberKnife®.

Durante la recogida de datos se revisó la historia clínica y pruebas de imagen de 144 casos, sin embargo, se descartaron 97 casos bien porque no cumplían criterios para

clasificarse como MAV de alto grado, porque no cumplían criterios de inclusión o porque cumple alguno de los criterios de exclusión.

### **3.9. Análisis estadístico**

Los análisis fueron realizados con el programa IBM SPSS statistics 23.

Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar o su mediana y su rango intercuartílico para variables que no sigan una distribución normal. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias.

Para los análisis de contraste de hipótesis se incluyó la prueba de normalidad de las variables cuantitativas para decidir si debíamos aplicar test paramétricos o no paramétricos. En este estudio se utilizó fundamentalmente el test de Shapiro-Wilk, puesto que en casi ninguno de los grupos de contrastes de hipótesis la N excedía de 50. En el caso de la evaluación de las correlaciones entre las diferentes escalas fue posible utilizar el test de Kolmogorov-Smirnov.

En los test paramétricos se utilizó la prueba T de student, para la comparación de medias entre dos grupos. Los análisis sobre los datos de 3 o más categorías se realizó a través del análisis de la varianza ANOVA.

En los test no paramétricos, se utilizó la U de Mann-Whitney cuando la variable categórica se distribuía en dos grupos y la prueba de Kruskal-Wallis, en el caso de existir tres o más categorías. Para evaluar la independencia entre dos variables se utilizó el test chi-cuadrado. En muchos de los estudios para independencia de variables el test de chi-cuadrado no era válido ya que no se daba el supuesto en el cual no debe haber más de un 25% de las casillas de la tabla cruzada con frecuencia inferior o igual a 5, por lo que se aplicó el test de Fisher.

Se realizaron curvas ROC en algunas de las escalas con el fin de evaluar el rendimiento global y comparar algunas de ellas. Estas curvas fueron aplicadas a las escalas AVMES, buffalo, Puerto-Rico y AVICH, pero también a la escala de Spetzler-Martin y la suplementaria.

#### **4. RESULTADOS**

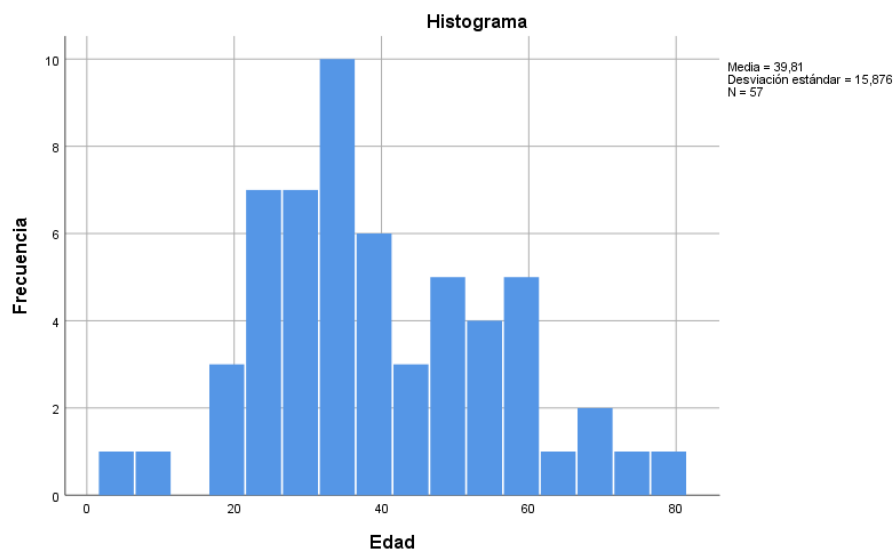


## 4.1 Análisis Descriptivo

En este apartado veremos un análisis descriptivo y gráfico de las principales variables objeto de estudio de nuestro trabajo. El resumen del análisis estadístico, de todas las variables incluidas en este estudio se encuentran en las tablas recogidas en el anexo I.

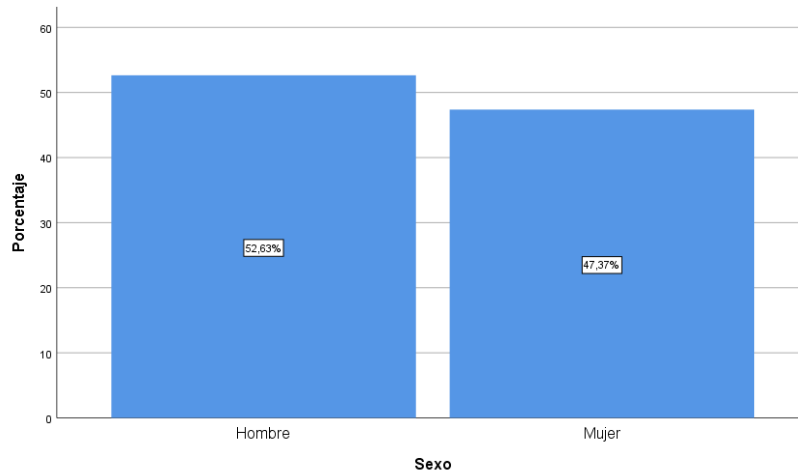
### 4.1.1. Edad

La edad media de nuestros pacientes fue de 39,81 años, con una desviación estándar de 15,8 y una mediana de 36 (rango intercuartílico de 22).



### 4.1.2. Sexo

En la población incluida en este análisis El 52,6% son varones y el 47,4% son mujeres.



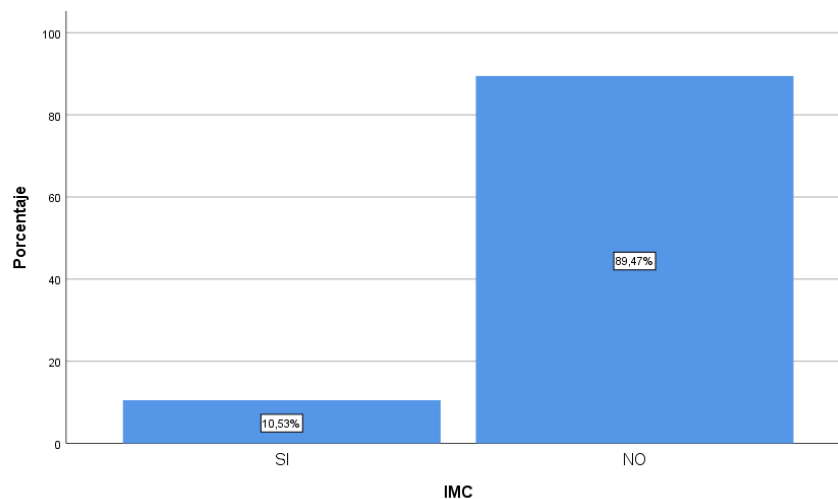
### 4.1.3 Variables clínicas al diagnóstico

#### Asociación con el síndrome de Rendu-Osler-Weber

Ninguno de los pacientes presentaba Síndrome de Rendu-Osler Weber.

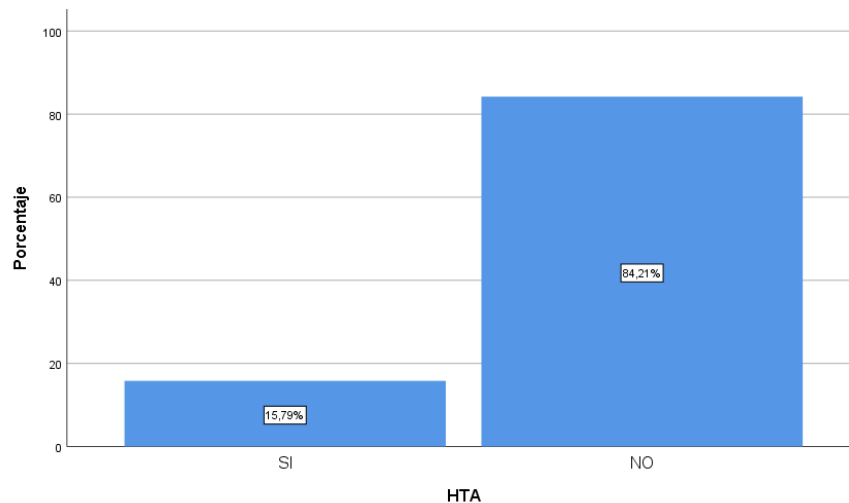
#### Índice de masa corporal (IMC) > a 25

Sólo el 10,5% de los pacientes presentaban un índice mayor al 25 frente al 89,5% que no lo presentaba.



#### Hipertensión arterial (HTA)

Sólo el 15,8% de los pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial, frente al 84,2% que no la presentaba.



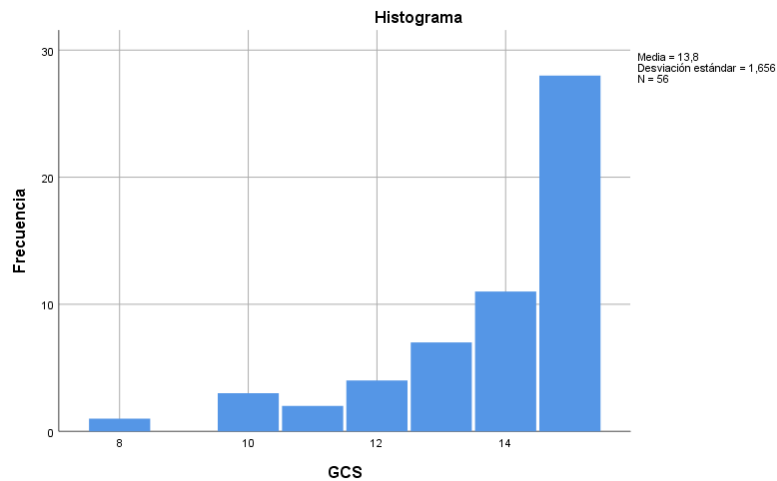
### Diagnóstico

Como se puede observar en el anexo I, tabla 2, El motivo de diagnóstico más frecuente fue el de crisis comiciales (49,1%) seguido de la hemorragia (31,6%). El diagnóstico de cefalea se presentó en el 24,6 % de los pacientes. La clínica derivada de secuestro vascular se presentó en un 12,3% de los casos. Se encontró la malformación de forma incidental en un 7% de los casos.

De los pacientes que se presentaron con hemorragia, el 14% presentaba hemorragia intraventricular. Y sólo el 7% de las hemorragias presentaban un volumen superior a 30 cc. Un 22,8% de los casos presentaban concomitancia de varias de las formas de presentación.

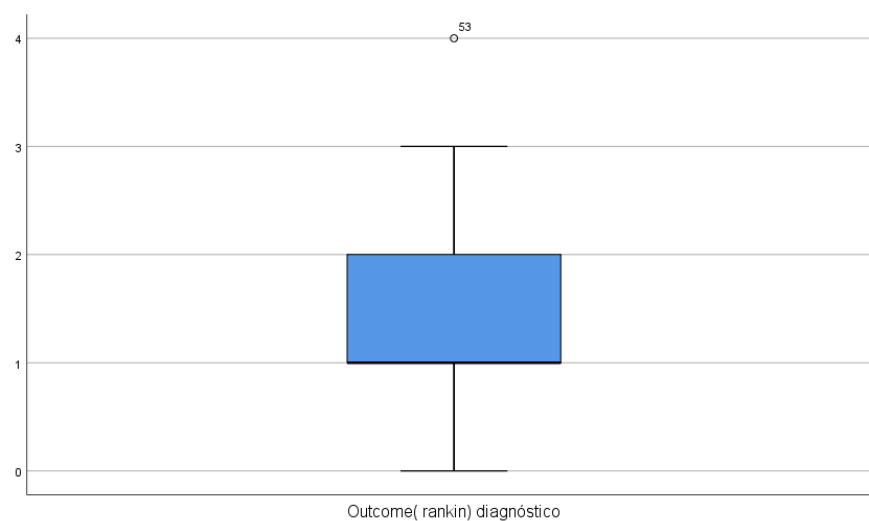
### Escala de coma de Glasgow (GCS)

La puntuación media en la GCS fue de 13,8 con una desviación estándar de 1,6. Ninguno de los casos presentó un GCS inferior a 8.



### Escala de Rankin modificada (mRS) al diagnóstico.

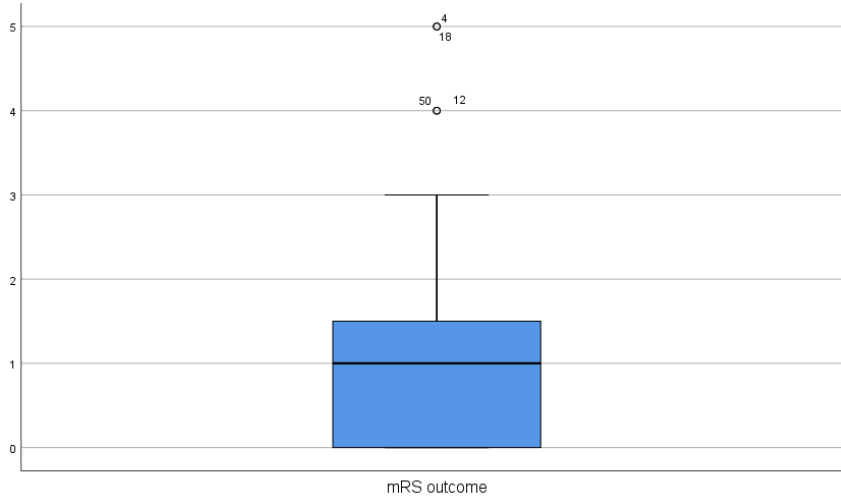
La puntuación media en la escala de Rankin en el diagnóstico fue de 1,23 puntos, con una desviación estándar de 0,8 puntos. La mediana fue de 1 punto, con un rango intercuartílico de 1.



Cuando se dicotomiza la variable, (0-2 vs 3-6) se observa que el 91,2% de los casos presentan mRS de 0-2 y de 3-6 el 8,8% restante.

### Escala de Rankin modificada (mRS) en el seguimiento

La puntuación media en esta escala es de 1,11 puntos con una desviación estándar de 1,24 puntos. La mediana fue de 1 con un rango intercuartílico de 2.

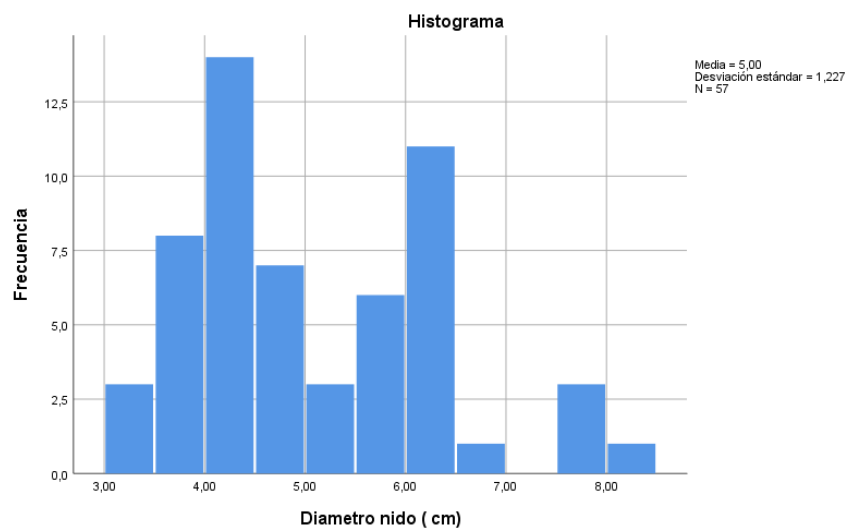


Cuando se dicotomiza la variable se observa que el 87,7% de los pacientes presentan de 0-2 puntos en a escala mRS y y el 10,5% presentan una puntuación de 3-6.

#### 4.1.4 Descriptivo de la angioarquitectura de la muestra

##### Diámetro del nido (cm)

El diámetro medio del nido fue de 5 cm con una desviación estándar de 1,22cm.

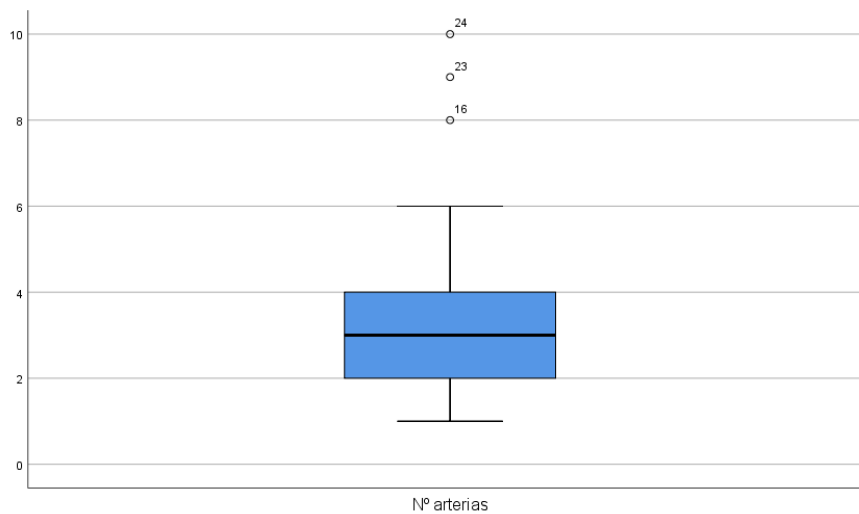


### Volumen del nido (cm<sup>3</sup>)

El volumen medio del nido fue de 12,665 cm<sup>3</sup>, con una desviación estándar de 11,816 cm<sup>3</sup>.

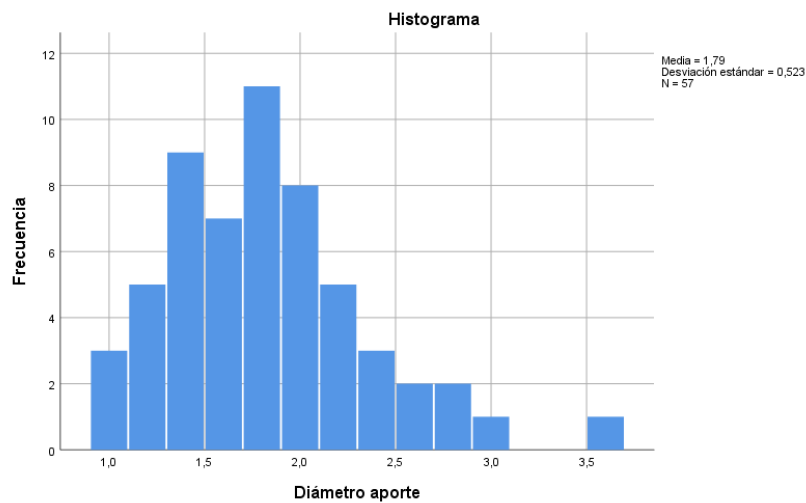
### Número de arterias

El número medio de arterias fue de 3,32, con una desviación estándar de 1,87. La mediana fue de 3 con un rango intercuartílico de 2.



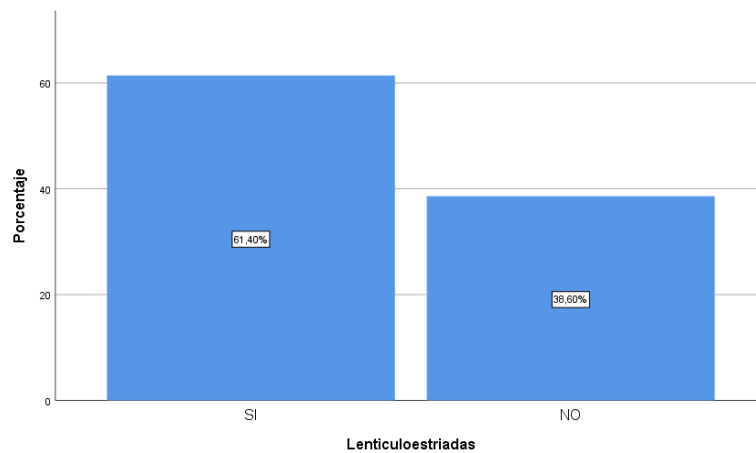
### Diámetro de los vasos de aporte

La media fue de 1,79 mm con una desviación típica de 0,52



### **Presencia de aportes a través de arterias lenticuloestriadas**

El 61,4% de los casos presentaba aportes a través de arterias lenticuloestriadas.



### **Presencia de trayectos fistulosos dentro de la MAV**

El 35,1% de los casos presentaba alguna característica en la definición de malformación fistulosa.

### **Presencia de aneurismas intranidales o de flujo**

El 19,6% de los casos presentaba aneurismas intranidales o de flujo

### **Malformaciones difusas**

Las malformaciones eran difusas en el 35,1% de los casos

### **Drenaje venoso profundo y superficial**

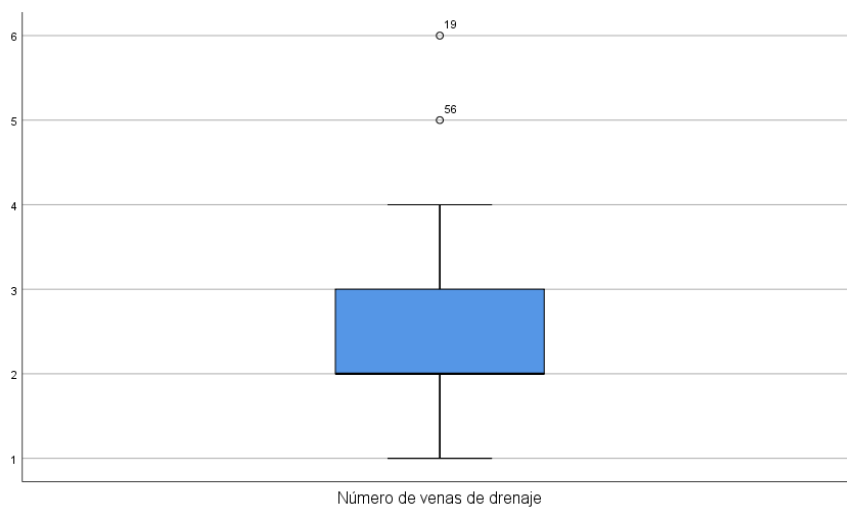
El drenaje venoso era exclusivamente profundo en el 15,8% de los casos y era exclusivamente superficial en el 35,1% de los casos. El 49,1% de los casos presentaba simultáneamente drenaje profundo y superficial

### **Presencia de estenosis venosa y presencia de aneurismas venosos (anexo I)**

El 14% presentaba estenosis venosas en los vasos de drenaje. En un 10,5% de los casos se observaron aneurismas venosos.

### **Número de venas de drenaje**

El número medio de venas de drenaje fue de 2,46, con una desviación estándar de 1,05. La mediana fue de 2 con un rango intercuartílico de 1.



El 15,78% de las lesiones presentaban una única vena de drenaje.

### **Localización**

La MAV afectaba a áreas elocuentes en un 80,7% de los casos. Como se puede observar en el anexo I, tabla 3, El 22,8% de los casos afectaba al área del lenguaje, mientras que el 45,6% de los casos afectaba a área motora. Se distribuían por igual en los dos hemisferios (50% izquierdo, 50% derecho).

La localización fue frontal en el 35,1% de los casos, temporal en el 31,6%. parieto-ocipital en el 36,8 %, profunda en el 8,8%. Respecto a las localizaciones paraventricular y cerebelosa, se observaron ambas en el 1,8% de los casos. No observamos casos con localización en el tronco de encéfalo en nuestra muestra.

El 17,5% los casos, afectaba a 2 o más localizaciones de las que se han definido.

#### 4.1.5 Descriptivo de las Variables de tratamiento

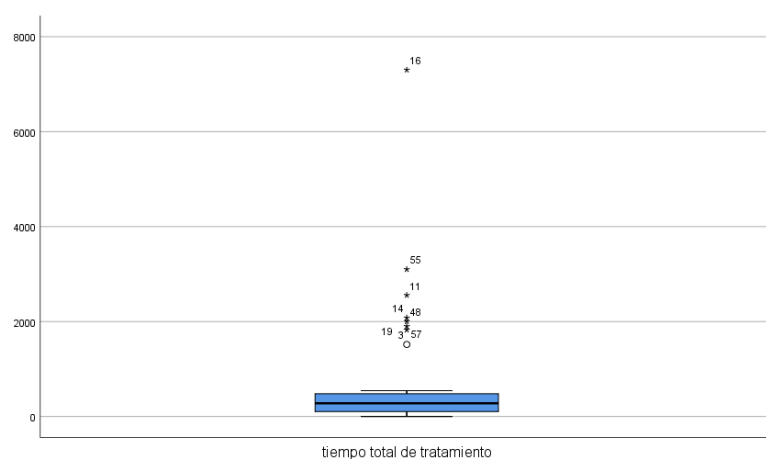
De los 57 pacientes que componen nuestra muestra 26 fueron tratados con embolización (45,6%) y 31 con radiocirugía (54,4%).

##### Número de embolizaciones

La media del número de embolizaciones en el grupo de embolización fue de 3,91, con una desviación estándar de 4,011.

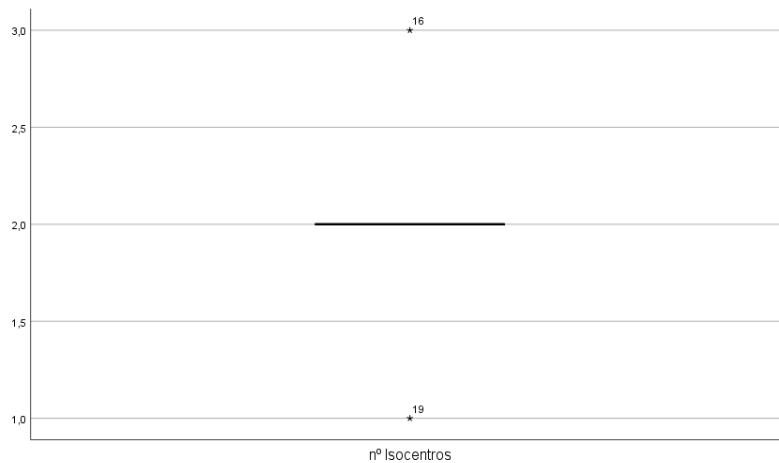
##### Tiempo total de tratamiento

El tiempo medio de tratamiento fue de 675,54 días, con una desviación estándar de 1239,337 días. La mediana fue de 279 días (Rango intercuartílico de 376 días)



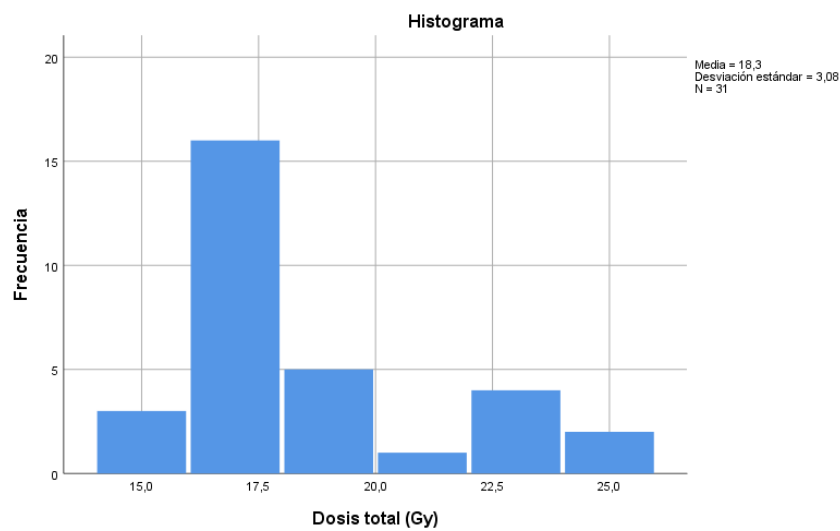
##### Número de Isocentros:

El número medio de isocentros utilizados en el grupo de radiocirugía fue de 2, con una desviación estándar de 0,25.



### Dosis total administrada (Gy)

La dosis media administrada fue de 18,3 con una desviación estándar de 3,08. Con una mediana de 16,5 Gy y un rango intercuartílico de 4.



### Radiocirugía en dosis única, hipofraccionamiento y stage volumen radiosurgery

De los 31 pacientes que se trataron con radiocirugía, el 16,1% se trató en dosis única y el 83,9% con hipofraccionamiento o stage volumen radiosurgery.

### Cobertura del Volumen

Se consigue cubrir todo el volumen en el 54,8% de los casos.

## Complicaciones de los tratamientos

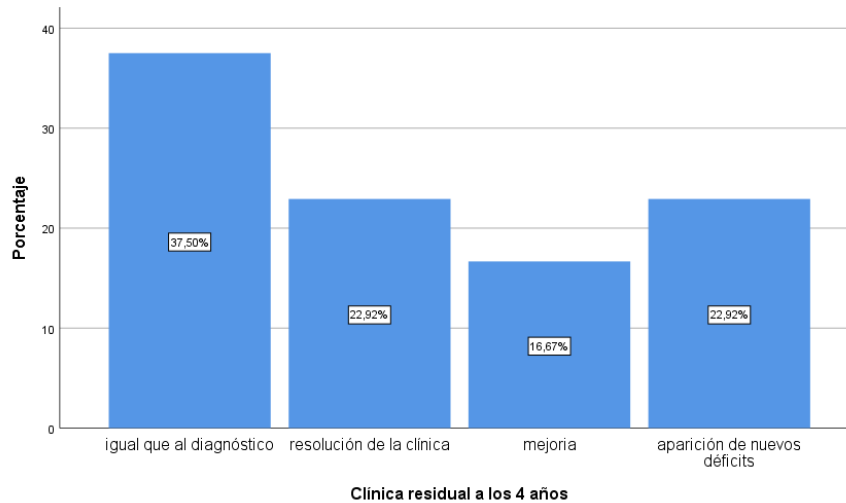
El 56,1% de los casos presentó complicaciones durante o después del tratamiento. Del total de los 57 pacientes, el 24,6% sufrió algún tipo de hemorragia, el 8,8% sufrió nueva aparición o empeoramiento de sus crisis y otro 8,8% presentó algún evento isquémico. Desarrollaron quistes o radionecrosis el 3,5% del total los casos. También un 3,5% de los casos presentó edema y otro 3,5% sufrió repermeabilización o reaparición de la malformación. Estas complicaciones se pueden ver en mayor detalle en el anexo I.

## Cirugía adyuvante

Se precisó de asistencia quirúrgica para la resolución de complicaciones antes, durante o después del tratamiento en un 24,6% de los casos.

## Clínica residual a los 4 años

El 37,5% de los casos se mantuvo igual que al diagnóstico. Un 22,9% presentó resolución de la clínica y el 16,7% de los casos experimentó algún tipo de mejoría. Otro 22,9% de los casos sufrió un empeoramiento de su situación al diagnóstico.

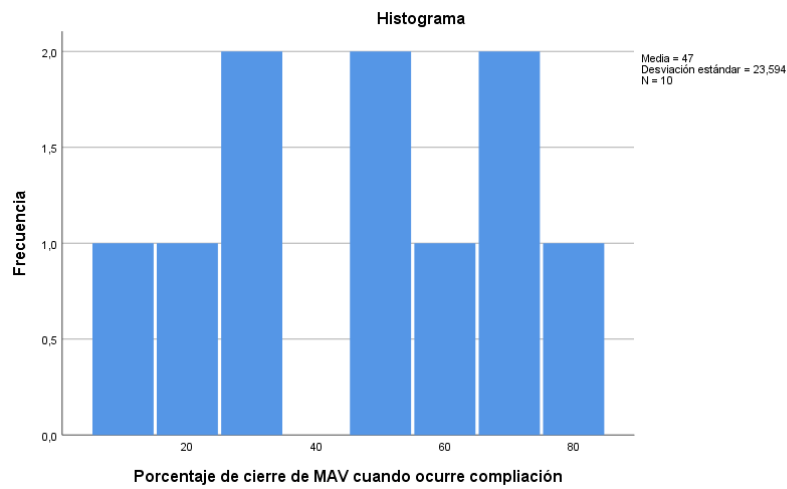


## Hemorragia asociada al tratamiento.

El 8,8% de los casos sangró durante el tratamiento, el 10,5% lo hizo después.

## Porcentaje de cierre de la MAV cuando ocurre la complicación

La media del porcentaje de cierre de la MAV cuando ocurre la complicación es del 47%, con una desviación estándar de 23,59%.

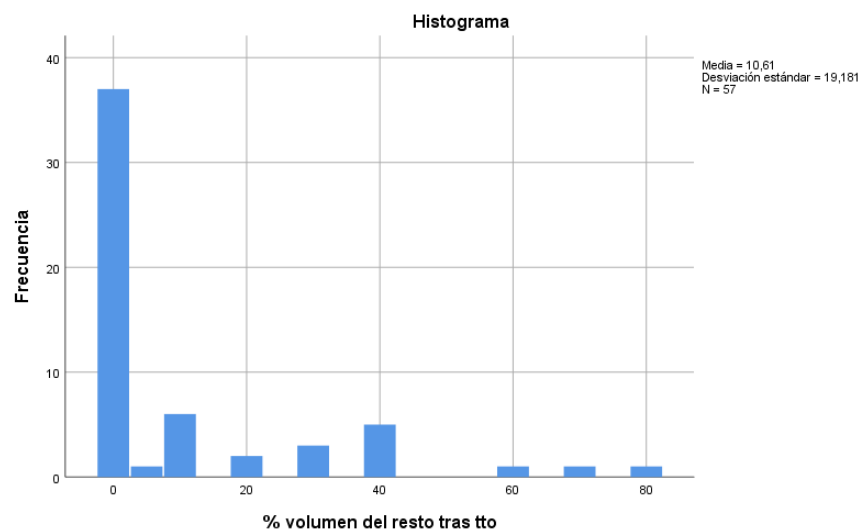


### Obliteración completa

Se consigue en el 66,7% de los casos.

### Porcentaje de resto de malformación tras el tratamiento cuando no se consiguió oclusión completa.

El valor medio del resto que quedó cuando no se logró la oclusión completa tras finalizar el tiempo de seguimiento fue de un 10,61% con una desviación estándar de 19,18%.



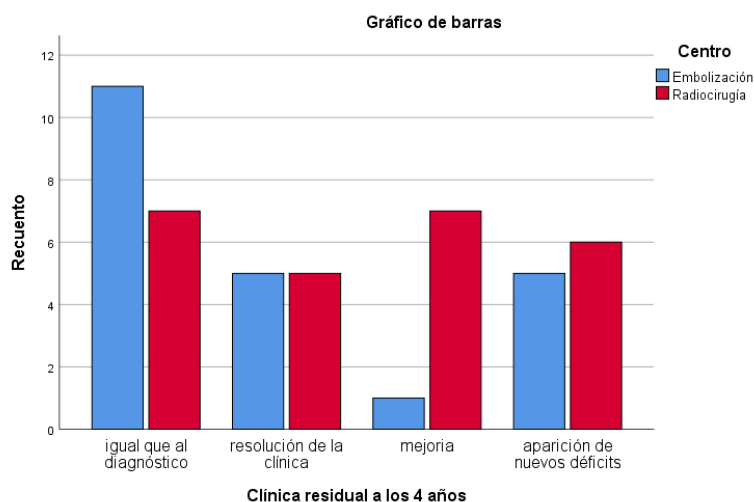
#### 4.2 Comparación de las variables en función del tipo de tratamiento

En el anexo II se encuentra un resumen de las variables comparadas por el tipo de tratamiento (embolización vs radiocirugía) y su significación estadística. En este apartado hacemos mención, fundamentalmente, a aquellas que si presentan diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Cuando comparamos los dos grupos de tratamiento no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) respecto al sexo, HHT, índice de masa corporal o presencia de HTA.

Existe diferencia en el diagnóstico de epilepsia de manera que se observó con más frecuencia en el grupo de radiocirugía que en el de embolización, siendo esta de un 66,7% y 33,3% respectivamente ( $p = 0,05$ ) (tabla 10 del anexo 2). En relación a las otras formas de presentación, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento ( $p > 0,05$ ), así como tampoco se encontraron en relación al volumen de la hemorragia o a la presencia de hemorragia intraventricular. El mRS en el diagnóstico puntuó más alto en el grupo de radiocirugía, siendo en este de 1,55 y de 0,85 en el grupo de embolización ( $p = 0,002$ ).

Cuando analizamos la clínica residual a los 4 años, no observamos diferencias entre los grupos ( $p = 0,150$ ).



Aunque no se encontró predominancia de ningún grupo en la lateralidad, ni en relación a la distribución según las posibles localizaciones, ni por la afectación de 2 o más localizaciones, se pudo observar que era más frecuente la localización elocuente en el grupo de radiocirugía que en el de embolización ( $p=0,009$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación del área del lenguaje o rolándica ( $p= 0,98$  y  $p=0,16$  respectivamente) (tabla 11 anexo II).

La presencia de aportes a través de arterias lenticuloestriadas, fue más frecuente en el grupo de radiocirugía ( $p=0,004$ ), así como la presencia de drenaje venoso profundo ( $p=0,038$ ). También se encontraron diferencias respecto al volumen del nido siendo mayor en el grupo de radiocirugía ( $p=0,000$ ) (tabla 18, anexo II) No se encontraron diferencias respecto a la presencia de estenosis ( $p=1$ ), aneurismas venosos ( $p=1$ ), aneurismas intranidales o de flujo ( $p= 0,052$ ) , fistulas ( $p=0,3$ ) y características difusas se la malformación ( $p=0,43$ ).

Respecto a las complicaciones, se encontró que eran más frecuentes en el grupo de embolización que en el de radiocirugía ( $p=0,05$ ). En el grupo de embolización fue más frecuente la complicación por hemorragia ( $p=0,007$ ) y el empeoramiento o nueva aparición de crisis comiciales ( $p=0,019$ ). Estos valores se pueden observar con mayor detalle en la tabla 16 del anexo II.

**Tabla 10: Resumen del contraste de hipótesis de las variables cualitativas que muestran diferencias entre los grupos de tratamiento**

Variable		Embolización	Radiocirugía	Significación
Diagnóstico Epilepsia	Si	33,3%	66,7%	0,050
	No	58,6%	41,4%	
Asistencia con cirugía de las complicaciones	Si	71,4%	28,6%	0,050
	No	41,0%	59,0%	
Localización Elocuente	Si	37,8%	62,2%	0,009
	No	81,8%	18,2%	
Lenticuloestriadas	Si	31,4%	68,6%	0,004
	No	71,4%	28,6%	
Drenaje venoso profundo	Si	35,3%	64,7%	0,038
	No	63,6%	36,4%	
Complicación del tratamiento con hemorragia	Si	78,6%	21,4%	0,007
	No	36,6%	63,4%	
Complicación del tratamiento con crisis comiciales	Si	100,0%	0,0%	0,019
	No	42,0%	58,0%	

<b>Tabla 11: Resumen del análisis de las variables cualitativas que muestran diferencias entre los grupos de tratamiento</b>							
<b>Variable</b>	<b>Embolización</b>			<b>Radiocirugía</b>			<b>P valor</b>
	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>N</b>	
mRS al diagnóstico	0,85	0,732	26	1,55	0,888	31	0,002
Volumen del nido	53,565	48,68818	26	187,947	124,80740	31	0,000

#### **4.3 Comparación de las variables en función de la complicación hemorragia**

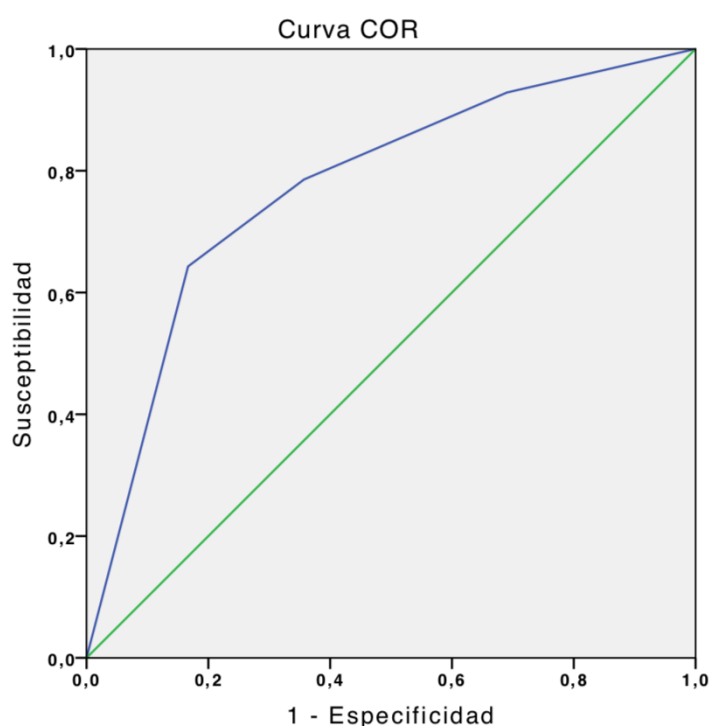
En el anexo III se encuentra en detalle el resumen de las variables comparadas en relación a la aparición de la hemorragia como complicación del tratamiento. En este apartado del manuscrito nos referimos fundamentalmente a aquellas que presentan diferencias estadísticamente significativas.

Al realizar el análisis estableciendo como factor la aparición de hemorragia como complicación observamos que es más frecuente en el grupo de tratamiento endovascular ( $p=0,005$ ), como también se había observado al realizar el análisis en función del tipo de tratamiento. Además, se observa que la única variable angioarquitectónica y de localización que tiene implicación en que aconteciera una hemorragia fue el volumen de la lesión, que era significativamente mayor en el grupo de radiocirugía ( $p=0,013$ ).

Sin embargo, cuando analizamos las variables utilizando como factor la complicación hemorragia sólo en el grupo de tratamiento endovascular, se observó que las variables implicadas en que ocurriera el evento era el diámetro de la MAV ( $p=0,039$ ) y el número de venas de drenaje ( $p=0,042$ ). Cuando se analizó esto en el grupo de radiocirugía, se vio que la única variable independiente implicada era el número de aportes vascular ( $p=0,002$ ).

### 4.3.1 Variables implicadas en la aparición de hemorragia

Se ajustó un modelo de regresión logística binaria para evaluar los factores que se asocian a la probabilidad de complicaciones hemorrágicas. Las variables incluidas en el modelo fueron todas aquellas que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento y las que se asociaron con hemorragia como complicación. Estas fueron: el diagnóstico de epilepsia, el tipo de tratamiento, presencia de aporte elocuente, volumen del nido, elocuencia de la localización, presencia de lenticuloestriadas y drenaje venoso profundo. Tras realizar este análisis se observó que las variables independientemente asociadas con complicación hemorrágica fueron el tipo de tratamiento, siendo el tratamiento endovascular el que se asoció a la hemorragia, con una OR 0,142 (IC95%: 0,021-0,983;  $p=0,037$ ) y el aporte elocuente con una OR de 4,99 (IC95%: 0,904-27,66;  $p=0,047$ ). Este modelo se expone a continuación en una curva ROC.



Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,774	,074	,002	,628	,919

Como se puede observar, el AUC fue de 0,774 con una  $p=0,002$ .

#### **4.4 Validación de escalas**

Se realizaron estudios de normalidad, contraste de hipótesis, correlaciones y curvas ROC para evaluar la eficacia de las escalas para detectar tasa de oclusión, complicaciones o estado clínico de los pacientes (mRS) con MAVs de alto grado sometidos a tratamiento endovascular o radioquirúrgico. La mayoría de estas pruebas se aplicaron a todas las escalas que se incluyeron en este estudio, incluso las que ya están validadas previamente.

#### **Resultados del contraste de hipótesis de las escalas entre los grupos de tratamiento.**

Se realizó un contraste de hipótesis de las escalas Spetzler-Martin, la escala suplementaria de Spetzler-Martin, la escala RBAS, AVMEs, Puerto Rico, Buffalo y AVICH usando como factor el grupo de tratamiento. No se encontraron diferencias entre las puntuaciones obtenidas entre ambos grupos de tratamiento a excepción de la escala RBAS ( $p=0,000$ ). El resumen de los datos descriptivos de las variables escalas se encuentra detallado en la tabla 24 del anexo III.

#### **Análisis de las escalas como predictoras de aparición de complicaciones y/o de obliteración.**

Al realizar nuestro análisis no encontramos que ninguna de estas escalas hubiera podido predecir la probabilidad de oclusión de la MAV ni la aparición de complicaciones ( $p>0,05$ ) (tablas 25 y 26 del Anexo III).

#### **Correlaciones entre las escalas aplicadas a la totalidad de la muestra.**

Durante el análisis se evaluaron las posibles correlaciones que podrían existir entre las diferentes escalas, incluida la mRS. Se encontró correlación entre la Spetzler-Martin, la suplementaria de Spetzler-Martin y AVICH. También se observó una correlación, en este caso débil, entre las escalas Buffalo y Puerto Rico. Ninguna de las escalas mostró correlación con la escala mRS (tabla 27).

#### **Correlaciones entre las escalas aplicadas al grupo de embolización**

Se encontró nuevamente una fuerte correlación entre la escala Spetzler-Martin y la suplementaria, y ambas con AVICH. Se observa mayor correlación entre las escalas Buffalo y Puerto Rico, que en este caso es fuerte. La escala de Buffalo se correlaciona débilmente con la suplementaria de Spetzler-Martin. La escala RBAS muestra débil

correlación con la escala Spetzler-Martin, la suplementaria y AVICH. Sin embargo, aquí observamos nuevamente que ninguna se correlacionaba con mRS (tabla 28).

### **Correlaciones entre las escalas aplicadas al grupo de radiocirugía**

Las escalas Spetzler-Martin, la suplementaria y AVICH también mantenían correlación analizadas en el grupo de radiocirugía, aunque de forma más débil. Las escalas de Buffalo y Puerto Rico también mantenían una débil correlación, similar a la que ocurría cuando se aplicaba a toda la muestra. Ninguna de ellas mostró, nuevamente, correlación con la escala mRS, ni siquiera la escala RBAS.

### **4.5 Curvas ROC o de rendimiento diagnóstico**

Se realizaron diferentes curvas de diferentes escalas intentando valorar la efectividad de las mismas para detectar complicaciones, obliteración y mRS dicotomizado. Las curvas y las tablas de sensibilidad y especificidad se encuentran en el anexo V.

La escala Spetzler-Martin mostró un área bajo la curva (AUC) de 0,532 para detectar complicaciones y la suplementaria un AUC de 0,522. Se decidió aplicar la curva de rendimiento diagnóstico también a la escala Spetzler-Martin para definir su probabilidad de detectar el valor correcto en la escala mRS dicotomizada en buen pronóstico (0-2) y mal pronóstico. Esta curva presentó un AUC de 0,513 sin ser esta significativa ( $p=0,916$ ).

Las escalas AVMS, Buffalo y Puerto Rico presentaron un AUC de 0,579, 0,648 y 0,566 respectivamente para predecir el mRS dicotomizado en el seguimiento. En cuanto a su efectividad para predecir obliteración se observó un AUC de 0,568, 0,551 y 0,636 respectivamente.

Cuando evaluamos estas últimas tres escalas en los diferentes grupos de tratamiento para probar su eficacia respecto a mRS dicotomizado, se observó que en el grupo de embolización, AVMES presentó un AUC de 0,652 mientras que en el grupo de radiocirugía fue de 0,516. La escala de Buffalo mostró un AUC de 0,686 (muy próximo a 0,7) en el grupo de embolización, mientras que fue de 0,643 en el grupo de radiocirugía. La escala de Puerto Rico presentó un AUC de 0,495 en el grupo de embolización y de 0,611 en el grupo de radiocirugía.

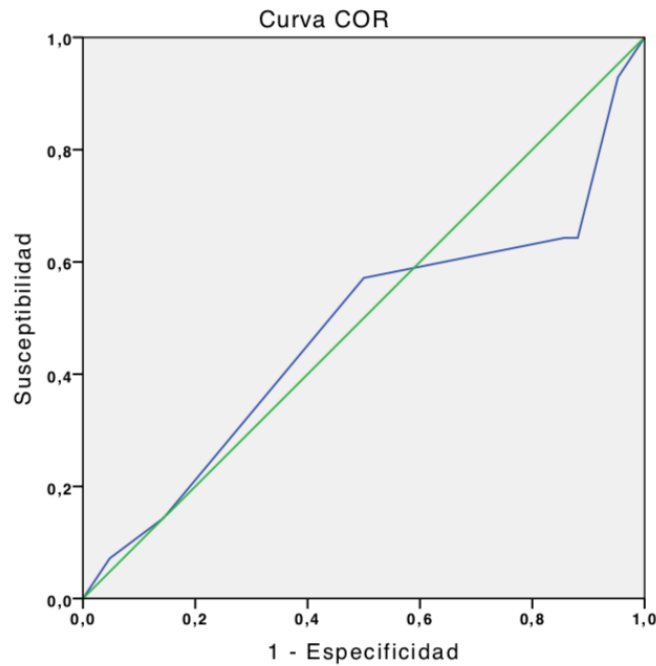
La escala AVICH sólo se aplicó a aquellas MAVS que se habían presentado con hemorragia y se valoró la eficacia para detectar mRS dicotomizado. Encontramos un AUROC de 0,601.

Ninguna de estos valores de áreas bajo la curva fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ).

#### ***4.6. Análisis de variables en función de mRS dicotomizada en el seguimiento.***

Se realizó un análisis de las variables del estudio en función del mRS dicotomizado de seguimiento. Se llevó a cabo una regresión logística binaria a través de la que se identificaron como variables independientes la localización elocuenta (OR indeterminado, CI95% 0,000-.;  $p = 0,002$ ) El aporte elocuenta (OR 0,084, CI95%:0,010-0,737,  $p = 0,005$ ) como factores asociados a mal pronóstico. Se identificó el drenaje venoso superficial como variable independiente de protección (OR: 0,061, CI95%:0,006-0,653,  $p = 0,006$ ).

Sin embargo, cuando realizamos las curvas ROC con estas tres variables, no se pudo obtener un modelo, presentando la curva un AUC de 0,474, con una  $p = 0,769$ .



**Área bajo la curva**

**Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada**

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,474	,098	,769	,281	,667

#### **4.7 Estudio coste efectividad.**

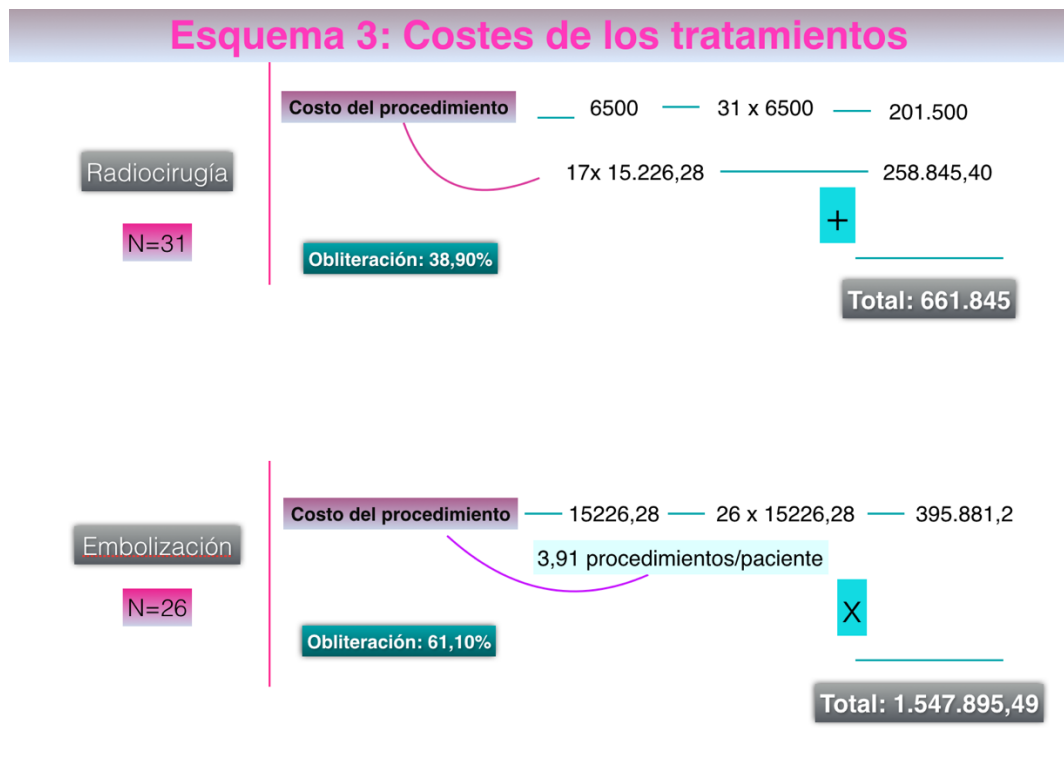
Se planteó un estudio coste efectividad entre los dos grupos de tratamiento. Se consideró efectividad la tasa de oclusión completa.

Los valores de los costes se obtuvieron, en el caso del grupo de tratamiento con radiocirugía, a través de la gerencia de GenesisCare presentando el valor del coste del tratamiento global que incluye el seguimiento en consultas de los pacientes, las pruebas de imagen de planificación y seguimiento y el procedimiento. Se seleccionó el valor correspondiente a los casos que se presentan con gravedad I sin complicaciones. Los datos de costos correspondientes al grupo de tratamiento endovascular se obtuvieron a través de la presentación de los códigos GRD (grupos relacionados por el diagnóstico) en el Servicio de Costes y Control de Gestión del Hospital Clínico San Carlos. De los GRD facilitados por el Servicio de Codificación se eligió el de gravedad I, que se refiere a aquellos pacientes en los que se realiza el procedimiento sin complicaciones, por tanto,

el de más bajo coste. Este se refiere al coste de cada una de las sesiones de embolización, y no al tratamiento hasta obliteración completa de la malformación.

En el grupo de Radiocirugía, de los 31 pacientes tratados, 17 precisaron de un procedimiento de embolización para control de los hallazgos angioarquitectónicos de alto riesgo de hemorragia. Los costes derivados de este procedimiento se añadieron al coste total del procedimiento de radiocirugía.

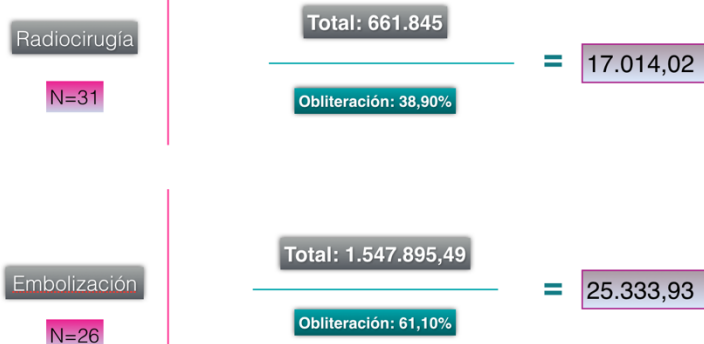
La media del número de procedimientos en el grupo de tratamiento endovascular fue de 3,91, por lo que se multiplicó el costo de cada procedimiento por este valor en cada uno de los 26 pacientes tratados. (esquema 3)



Aunque no había diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de obliteración completa ( $p=0,184$ ) en el grupo de embolización fue superior al de radiocirugía (61,10% vs 38,90%).

Al calcular la relación coste efectividad de cada uno de los grupos de tratamiento observamos lo siguiente (esquema 4):

### Esquema 4: relación coste/efectividad



**Tabla 12: Estudio coste efectividad. (CEI)**

Tratamiento	Coste	Efectividad	CEM	$\Delta C$	$\Delta E$	CEI
Embolización	1.547.895,49	61,10%	25.333,93	886.050,49	22,2	39.912,18
Radiocirugía	661.845	38,90%	17.014,02			

CEM: coste efectividad medio;  $\Delta C$ : coste incremental;  $\Delta E$ : efectividad incremental; CEI: Coste-efectividad incremental.



## 5. *DISCUSIÓN*



## 5.1 *Discusión del Material y Método*

### 5.1.1 **Discusión del diseño de estudio**

Realizar un estudio prospectivo en el campo de las malformaciones arteriovenosas de alto grado es complejo debido a la dificultad para recopilar un tamaño muestral adecuado y suficiente, no obstante algunos estudios retrospectivos han sentado bases importantes del conocimiento sobre estas lesiones, así son los estudios de Hernesniemi y cols.<sup>8</sup>, Kim y cols.<sup>142</sup>, Flickinger y cols.<sup>106</sup>, Starke y cols.<sup>77</sup>, etc.

Van Beijnum y cols.<sup>143</sup> publican en 2011 un meta-análisis que intenta comparar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento en términos de complicaciones, mortalidad, riesgo de hemorragia y tasa de obliteración. Analiza 137 estudios observacionales que incluyen 13.698 pacientes. De todos estos estudios sólo 23 son prospectivos, limitación que ellos asumen en su discusión. No se hace un análisis de los tipos de tratamiento en función de los grados de las malformaciones en este trabajo, cosa que en nuestra opinión, es un sesgo, ya que, como hemos repetido varias veces a lo largo de este manuscrito, el pronóstico es muy diferente y la evidencia de buenos resultados del tratamiento muy dispar entre las malformaciones bajo y de alto grado.

Cuando revisamos la literatura científica en busca de trabajos sobre malformaciones de alto grado y resultados terapéutico en las mismas, vemos que los trabajos publicados son, fundamentalmente, observacionales retrospectivos que se basan en su mayoría en series de casos, de diferente envergadura, pero que, salvo excepciones como es el caso de la publicación de Chang y cols.<sup>134</sup>, no comparan diferentes modalidades de tratamiento entre ellas.

Idealmente, realizar un estudio prospectivo aleatorizado comparando dos grupos de tratamiento podría aportar resultados más contundentes, sin embargo, realizar este estudio en una patología tan infrecuente, y, sobre todo, en la población de lesiones de alto grado presenta grandes dificultades. En primer lugar, conseguir la muestra de pacientes, tratándose de una entidad de baja prevalencia, llevaría años, aún realizándolo de forma multicéntrica. Por otro lado, el coste de un ensayo aplicado a esta patología sería muy elevado. Realizar un estudio retrospectivo aplicado a esta patología tiene como ventajas que resulta barato y es más fácil acceder a la muestra. Además, el hecho de hacer una revisión profunda de todos estos casos, aunque puede tener el sesgo de memoria, permite

generar nuevas hipótesis de trabajo para el futuro. Estas son las principales razones por las que en nuestro grupo decidimos hacer un trabajo retrospectivo.

Nuestro estudio se realiza sobre una muestra de pacientes que han sido tratados con dos técnicas diferentes. Esta muestra se obtiene de dos centros diferentes, en cada uno de los cuales se realiza un tipo de tratamiento (embolización o radiocirugía). Además, cada centro cuenta con gran experiencia en su técnica. Por otro lado, en cada centro no disponen de la otra posibilidad de tratamiento. Esto es una gran ventaja de nuestro estudio. En la literatura encontramos múltiples estudios que hablan sobre tratamiento de las MAVs, sin embargo, es raro encontrar estudios que comparen dos opciones de tratamiento. Maybodi y cols.<sup>144</sup> realizan un análisis retrospectivo multicéntrico en el que comparan el tratamiento quirúrgico vs el no quirúrgico en pacientes con síndrome de Rendu-Osler-Weber. Obtienen los datos del proyecto “Brain Vascular Malformation Consortium HHT” (BVMC HHT). El BVMC es parte de la red de investigación clínica de enfermedades raras en Estados Unidos. Desafortunadamente en España no disponemos, en la actualidad, de un Registro Nacional de esta entidad con la que, hipotéticamente, podríamos conseguir una muestra mayor. En este estudio no se comparan los resultados de las cuatro opciones (incluyendo la observación) sino que comparar la microcirugía de las MAVs con todo tratamiento no quirúrgico. En nuestro estudio comparamos dos tipos de tratamiento concretos con intención curativa. Este trabajo es un estudio retrospectivo que compara los resultados en dos tratamientos diferentes (embolización y radiocirugía) aplicados a MAVS de alto grado. En nuestro conocimiento, es el primer estudio de estas características sobre una muestra exclusivamente de MAVs de alto grado.

### **5.1.2 Discusión de los aspectos relacionados con los pacientes, criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral y consentimiento informado.**

Clásicamente y de forma extendida se ha utilizado la clasificación de Spetzler-Martin<sup>47</sup>, no sólo para clasificar las MAVs según el riesgo quirúrgico que asocia, sino para homogeneizar el concepto de las mismas cuando nos referimos a ellas. Normalmente se utiliza el concepto de bajo grado para referirnos a las grado I y II, y de alto grado para referirnos a las IV y V. Sin embargo, las grado III quedaban en una situación donde no encajaban en ninguno de los dos conceptos. Lawton y cols.<sup>49</sup> subdividen las MAVs grado III en 4 grupos. Esta subclasificación, permite incluirlas en alguno de las dos categorías,

quedando las S1V1E1 (grado III-) dentro del grupo de las de bajo grado y las S2V1E0 (grado III), S2V0E1 (grado III+) y S3V0E0 (grado III\*) dentro de las de alto grado. Es por ello que decidimos incluir estas tres últimas dentro de nuestro análisis.

La escala suplementaria de la escala de Spetzler-Martin propuesta por Lawton<sup>48</sup>, es una escala validada, y que comienza a ser aceptada en el gremio, como queda reflejado en la literatura científica. En la fecha de redacción de este trabajo, ya se ha citado en 224 ocasiones. Sin embargo, se trata una escala dinámica que permite adaptar el grado de la malformación al momento exacto en el que nos estamos planteando un tratamiento o un re-tratamiento. Este hecho es positivo, tanto para la toma de decisiones en la práctica clínica habitual, como para su aplicación en estudios prospectivos, donde podría darnos mucha información adicional. Pese a nuestro interés por esta nueva escala, la escala de Spetzler-Martin es, por el contrario, una escala que se establece desde el diagnóstico y no cambia su puntuación a lo largo del tratamiento. Nuestro estudio es retrospectivo, por lo que nos pareció más adecuado clasificar las MAVs para la selección de pacientes según esta escala, incluyendo la subclasificación de las MAVs grado III de alto grado.

Se decidió incluir el Hospital Clínico San Carlos y GenesisCare, ya que ambos centros son referentes nacionales en su modalidad de tratamiento (embolización o radiocirugía), con gran experiencia, y, por tanto, mayor probabilidad de reunir un tamaño muestral suficiente. El tamaño muestral no se predefine estadísticamente al inicio de este trabajo, sino que se obtiene de dos series de casos consecutivos obtenidas cada una en un centro durante un periodo de tiempo establecido.

Limitamos la inclusión de pacientes no anterior al año 2000 ya que las pruebas de imagen previas a esta fecha estaban impresas y no digitalizadas en el centro de radiocirugía. Para realizar este estudio era necesario hacer mediciones exactas milimétricas de algunas de las variables lo que hacía muy probable que incluyéramos sesgos de información (error de medición) al hacer mediciones manuales sobre imágenes impresas. La mayor ventaja de las pruebas digitalizadas es que los programas informáticos que las soportan incluyen herramientas de medición que permiten mayor precisión.

Decidimos analizar los casos que pudieran tener un seguimiento de al menos 4 años, debido a que el tiempo para el cierre de la MAV tras radiocirugía varía entre 21 y 48 meses<sup>145</sup>, aunque hay autores que refieren que la tasa de obliteración puede seguir aumentando hasta los 10 años de seguimiento. En el trabajo de Kano y cols.<sup>146</sup>, describen

una tasa de obliteración del 61% a los 5 años que asciende al 70% a los 10 años. Se decidió no adaptar la recogida de datos a este número, 10 años, porque no parece estar justificado esperar ese tiempo para decidir si hay que retratar al paciente, por incremento del 8% en la tasa de oclusión, ya que se sabe que los tratamientos parciales empeoran la evolución natural. En ninguno de los dos centros se esperó tanto tiempo sin plantear un retratamiento de la malformación. Además, excluiría gran parte de la muestra que se podía analizar. A pesar de que hacer un seguimiento hasta los 4 años también excluía un número considerable de pacientes tratados con embolización, que podríamos haber incluido de haber establecido el plazo mínimo de seguimiento en 2 años, se pensó que era conveniente dar el margen máximo de tiempo en el que cabe esperar el efecto de la radiación sobre la malformación. Estos tiempos son, por otro lado, los que se observan mayoritariamente en la literatura.

Se decidió excluir aquellos pacientes a los que se les realizó cirugía con intención curativa y aquellos en los que se utilizó la cirugía como tratamiento de rescate ya que podría inducir a un sesgo de confusión ante los resultados de las variables de la situación clínica de los pacientes a los 4 años de seguimiento. Se incluyó aquellos casos en los que se habría hecho alguna técnica quirúrgica con la intención de resolver situaciones derivadas de las complicaciones de las MAVs, pero no las que la cirugía podía haber modificado las características angioarquitectónica de las mismas.

El tamaño muestral es de 57 casos, la cual se extrae de una serie de 144 casos de MAVs grado III, IV y V como explicamos en el capítulo de metodología (Esquema 2). Este tamaño puede parecer pequeño, sin embargo, cuando revisamos la escasa literatura científica sobre estrategias de tratamiento en malformaciones arteriovenosas de alto grado, constatamos que este tamaño muestral es aproximado al de los estudios publicados. Tras la revisión bibliográfica realizada, el trabajo con mayor tamaño muestral publicado hasta el momento de la redacción de este trabajo, de características retrospectivas y que compara tratamientos. Posee una muestra de 53 casos<sup>134</sup>. La muestra de este trabajo es algo superior.

Para la realización de este estudio, los pacientes no firmaron un consentimiento informado. Se trata de un estudio retrospectivo, sin implicaciones que puedan afectar a los sujetos incluidos, en el que se analizan casos tratados hace muchos años con la dificultad de poder contactar con los pacientes. Además, en ambos centros, acuden

pacientes de otras regiones o países. En nuestro estudio no incluimos datos de carácter personal con excepción de la edad de diagnóstico y el sexo. Es por todo esto que se envió un informe a los Comités Éticos de ambos centros, en los que se incluía la petición de exención del Consentimiento Informado. Ambos comités lo aprobaron.

### **5.1.3 Discusión de las variables incluidas en el estudio**

---

Se decidió la inclusión de diferentes variables que están relacionadas con el riesgo de hemorragia o de predicción de otras complicaciones y de la tasa de oclusión de la MAV. Muchas de estas variables están incluidas dentro de las diferentes escalas que se han explicado en el capítulo de introducción.

La variable edad se incluyó en este estudio, no sólo por ser un dato descriptivo de nuestra muestra, sino porque en la escala suplementaria de Spetzler-Martin<sup>48</sup> es uno de los factores a tener en cuenta para predecir el pronóstico del tratamiento. Esta variable es también parte de la escala RBAS y de la escala RBAS modificada por Wegner<sup>60</sup>.

Se incluyó la variable sexo ya que estas lesiones parecen ser más frecuentes en los varones<sup>8,12</sup>, Además, parece que hay un aumento de la tasa de re-hemorragia en ellos<sup>147</sup>.

Es bien conocida la asociación entre Síndrome de Rendu-Osler-Weber y la aparición de malformaciones arteriovenosas cerebrales.<sup>27,148,149</sup>, es por esto que analizamos la prevalencia de este síndrome en nuestra muestra.

Si bien es cierto que la asociación entre presentación hemorrágica e hipertensión arterial no es abundante en la literatura, si conocemos que hay una asociación entre VEGF y aparición de malformaciones arteriovenosas, e incluso su reaparición tras el tratamiento<sup>37,38,112,113</sup>. Además, se ha publicado asociación entre preeclampsia (situación que se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial) y aumento de factores de crecimiento, en concreto, VEGF<sup>150</sup>, por tanto, asumiendo que las MAVs pueden presentar aumento de VEGF y que este factor de crecimiento se relaciona con hipertensión arterial en algunas entidades, podría existir una relación también en entre Hipertensión y MAVs. Desafortunadamente, al tratarse de una serie retrospectiva, no se podía evaluar el estado de VEGF de nuestros pacientes, pero si era posible evaluar en la historia clínica el diagnóstico de hipertensión.

Por otro lado, se ha descrito que la leptina, hormona conocida como la hormona anti-obesidad, actúa, fundamentalmente, a nivel hipotalámico enviando la señal de saciedad<sup>151</sup>. Esta hormona se encuentra aumentada en los pacientes obesos<sup>152,153</sup>, por una aparente resistencia a la misma<sup>154</sup>. Se ha descrito una asociación entre aumento de la leptina y ruptura de las malformaciones arteriovenosas<sup>155</sup>. En nuestro estudio no se pudo analizar la leptina, por la misma razón que en la situación anterior, pero se incluyó la obesidad como variable en busca de una posible relación.

La puntuación inicial en la escala de Glasgow Coma Scale, se ha postulado como un factor pronóstico en aquellos casos de Malformaciones Arteriovenosas que se han presentado con hemorragia, valor que se recoge en la escala AVICH<sup>139</sup>. La escala AVICH como ya se ha mencionado está validada en un estudio multicéntrico<sup>156</sup>, pero los autores principales de este estudio son los mismos autores que proponen la escala, es por ello que se decidió evaluarla en la muestra de este estudio.

La forma de presentación más frecuente de una malformación arteriovenosa es la hemorragia. Esto ocurre entre un 45-72% de los casos (mediana de 52%). Le sigue la presentación en forma de crisis comiciales en un 18-35% (mediana de 26%). La cefalea está presente en un 6-14% de los casos, seguido de cuadros focales derivados del secuestro vascular en un 3-10% de los casos. Los casos incidentales representan entre un 2-10% de los casos, dato que va en aumento<sup>157</sup>. Estos datos se aplican al computo global de todas las malformaciones arteriovenosas. Se quiso comprobar si en el grupo seleccionado de MAVs de alto grado se mantenían estas frecuencias por lo que se incluyeron las diferentes formas de presentación como variables.

Se añadieron dos variables asociadas a la hemorragia, en primero lugar, la presencia de hemorragia intraventricular, la cual podría necesitar de un drenaje ventricular externo por posible asociación con hidrocefalia. En segundo lugar, se evaluó el volumen de la hemorragia y se dicotomizó en dos grupos: menor a 30 cc o mayor a 30 cc. Éste es el volumen a partir del cual el paciente precisaría, con gran probabilidad, de una evacuación quirúrgica del hematoma. Estas intervenciones podrían influir en el pronóstico final del paciente. Además, estas variables se incluyen en la nueva escala AVICH<sup>139</sup>.

La escala mRS tiene una gran variabilidad inter-observador<sup>158</sup>, sin embargo, se decidió incluirla ya que es una escala ampliamente extendida en la literatura sobre malformaciones arteriovenosas, y que, además, ha demostrado ser útil para su utilización

en estudios clínicos sobre infarto cerebral <sup>159</sup>. Se decidió no incluir la escala de Barthel , a pesar de que su validez es alta <sup>160</sup>, porque es mucho más compleja y hay redundancia en los ítems <sup>161</sup>. Además, muchos de los datos que se necesitaban recoger para poder dar una puntuación, no se recogen de forma rutinaria en la historia clínica. Asimismo, no se utiliza de forma frecuente en los trabajos sobre malformaciones arteriovenosas y se ha demostrado que ambas escalas, mRS y Barthel, son igualmente útiles para pronosticar resultados funcionales tanto al diagnóstico como en el seguimiento<sup>162</sup>.

Sulter y colaboradores<sup>163</sup> recomendaron establecer el punto de corte en la mRS por encima de 3 como malos resultados clínicos, esto excluye la discapacidad moderada como mal resultado, situación en la que existe una necesidad de asistencia de un cuidador al menos dos veces a la semana. Esto parece un criterio muy laxo, puesto que incluye pacientes dependientes dentro del grupo de buen pronóstico. Cuando, se dicotomiza esta escala en la literatura se hace en dos versiones, la primera y tal vez la mas estricta a la hora de definir buen resultado, es la que consiste en dicotomizar 0-1 vs 2-6. La segunda forma es dicotomizar en 0-2 vs 3-6. En este trabajo se decidió dicotomizarla en 0-2 vs 3-6 ya que es la forma mas frecuente de hacerlo en la literatura y por tanto permitía comparar mejor nuestros resultados con los de otros autores, entre ellos Neidert y cols, autores de la escala AVICH <sup>139</sup>. Por otro lado, separa a los pacientes que pueden hacer una vida normal de los que no. No obstante, se mantuvo la puntuación de la escala original como una variable en si misma, ya que se ha demostrado que permite una mejor comparación clínica<sup>164</sup>. Asimismo, se ha demostrado que es muy útil y exacta para la previsión del pronóstico cuando se aplica al diagnóstico y no sólo en el seguimiento<sup>164</sup>. Por tanto, se decidió aplicarla al estado previo del diagnóstico y en el seguimiento.

Se decidió incluir la variable “clínica tras el tratamiento” para poder tener una visión simple y general de cómo habían evolucionado los pacientes. Se clasificó en cuatro grupos sencillos: “sin cambios respecto a su estado previo”, “mejoría de la clínica”, “resolución de la clínica que presentaba previamente”, o “empeoramiento”. Esta variable tenía sólo como objetivo dar una visión global, sin intención de sacar conclusiones estadísticas o recomendaciones de la misma.

Izawa y colaboradores<sup>103</sup> identificaron ciertas complicaciones secundarias al tratamiento con radiocirugía, estas son la aparición de hemorragia tardía, aparición de quistes, empeoramiento de las crisis epilépticas, y cambios en la sustancia blanca. Además,

observaron que estas complicaciones son más frecuentes en aquellas MAVs con un nido de gran tamaño y de localización lobar. Se han descrito, como complicaciones secundarias a la embolización los eventos isquémicos y la hemorragia, así como edema secundario al tratamiento<sup>165</sup>, cuadros similares a los clásicamente descritos para el tratamiento con microcirugía. Se incluyeron todas estas posibles complicaciones dentro de la base de datos, para poder cuantificarlas y valorar si existía alguna predominancia. Además, se incluyeron las opciones “sin complicaciones” y “muerte”, que no incluye aquellos casos en los que la fatalidad pudiera ser derivada de un estado clínico especialmente comprometido en el momento del diagnóstico, sino sólo aquellas derivadas directamente del tratamiento.

En ambas técnicas existe la posibilidad de que la malformación se re-permeabilice, como se explicó en el capítulo de introducción, por lo que se decidió incluir también esta variable como complicación.

En la serie de Hartmann y colaboradores<sup>165</sup> se observó que, de los pacientes que presentan complicaciones, sólo en el 9% se había logrado una oclusión completa de la MAV, es decir, la mayor parte de los pacientes sufrió complicaciones antes de que se lograra la curación de la MAV. Esto está en concordancia con la idea de que el tratamiento incompleto o parcial empeora la evolución natural de la enfermedad. Por esto decidimos incluir la variable “Porcentaje de cierre de la MAV cuando ocurre la complicación”. Esto podría orientar hacia la decisión de ser más agresivo desde el inicio del tratamiento, ya que, hasta el momento, no se ha definido una estrategia respecto a cuánto es el tiempo que debe pasar entre cada intento de embolización y cuánto hay que intentar embolizar en cada procedimiento. En la actualidad estos tiempos son bastante irregulares y se deciden en función de la intuición del médico embolizador.

Respecto a las variables angioarquitectónicas que se recogieron, son todas aquellas que tienen implicación en las diferentes escalas que se contemplan en este estudio. Muchas de las variables se repiten en diferentes escalas, pero otras son exclusivas de una de ellas, así, por ejemplo, el tamaño de la MAV, el drenaje venoso profundo y la elocuencia de la localización definen la escala de Spetzler-Martin<sup>47</sup> pero son características compartidas con otras escalas, como ocurre en la suplementaria de Spetzler-Martin<sup>48</sup> en la escala de Puerto Rico<sup>84</sup>, Buffalo<sup>83</sup>, RBAS modificada<sup>60</sup>, que además, define la localización en relación a su localización anatómica estricta y no en relación a su implicación funcional

exclusivamente. Además, tienen en cuenta el tamaño de la MAV en volumen a diferencia de las otras escalas que lo recogen según el diámetro mayor de la lesión. Lawton añade a la escala de Spetzler-Martin la característica de ser compactas o difusas<sup>48</sup>, característica que también se tiene en cuenta en la escala AVICH.

Como se ha dicho, existen variables compartidas entre diferentes escalas y otras son exclusivas de algunas de ellas, por ejemplo, el número de aportes es imprescindible para las tres escalas de tratamiento embolizador, pero el diámetro del pedículo del aporte y la presencia de fistulas son exclusivas de la escala Buffalo,<sup>83</sup> y Puerto Rico<sup>84</sup>, respectivamente, así como en número de drenajes venosos y la elocuencia vascular son exclusivas de la escala AVMES<sup>86</sup>.

Para lograr definir un poco mejor el concepto de localización elocuente se incluyeron la localización rolándica y localización en área del lenguaje como variables.

Además, se definió la lateralidad y la localización en términos anatómicos según las clasifica Lawton en su libro “Seven AVMs”<sup>166</sup>

El tamaño del nido, la presencia exclusiva de drenaje venoso profundo, los aneurismas intranidales y la presencia de estenosis y aneurismas venosos, han sido definidas como factores de riesgo de sangrado<sup>18,21</sup>, por lo que fueron incluidas también en este estudio. Existen otras variables que también se consideran factores predictores de hemorragia, como son la presión media de los vasos de aporte y la velocidad de flujo en los mismos<sup>19,20</sup>. Desafortunadamente, al tratarse de un estudio retrospectivo, no existía la posibilidad de recopilar estos datos.

En la actualidad, se emplea la escala de Spetzler-Martin para definir el grado y la probabilidad de riesgo de las MAVs, independientemente del tratamiento o combinación de los mismos que se vaya a utilizar para abordar una malformación. Esta es una escala que predice el pronóstico tras el tratamiento con microcirugía, pero no fue diseñada para ser aplicada a las otras opciones de tratamiento. Además, se ha sugerido que es poco eficiente para valorar los casos tratados con embolización<sup>87</sup>.

Se han diseñado escalas para valorar los resultados de cada uno de los tratamientos, que permitan comparar el tratamiento con la evolución natural de la enfermedad. Además, se han realizado estudios que comparan diferentes escalas para predecir el resultado de un tratamiento concreto en el intento de definir cuál de ellas es superior, tales son los estudios

de Pollock y cols. y Jin y cols.<sup>87,167</sup>. Después de la búsqueda bibliográfica realizada, no se encontró algún estudio que propusiera una escala como medida del riesgo o de tasa de obliteración de cualquiera de los tratamientos.

En este estudio se compararon dos escalas microquirúrgicas, tres de embolización y una de Radiocirugía, intentando valorar en primer lugar, si eran validas para cualquiera de los dos tipos de tratamiento y, en segundo lugar, de haber sido válidas, cuál de ellas podría ser superior en la predicción de tasa de obliteración, complicaciones y pronóstico. En esta serie no se incluyeron pacientes tratados con cirugía, lo cual podría ser una limitación para definir este objetivo.

Dentro de las escalas radioquirúrgicas, como se explicó en el capítulo de introducción, parece que las escalas continuas son superiores a las demás, estas son RBAS, RBAS modificada y PRAS. La más utilizada en la literatura entre RBAS y RBAS modificada es la segunda y dado que no existen diferencias entre ambas comparadas entre sí, se eligió la RBAS modificada para evaluar nuestros casos. PRAS se utiliza en protonterapia, los casos de esta serie se han realizado con aceleradores lineales, por lo que no se incluyó en este estudio.

Por otra parte, las escalas de Buffalo, AVMEs y Puerto Rico, no han sido aún validadas de forma externa por lo que decidimos realizar un estudio de reproducibilidad y validez de las mismas.

Además, se incluyó la escala AVICH, la cual fue diseñada para predecir pronóstico en aquellas MAVs que han sangrado, sin embargo, esta escala, a pesar de estar validada de forma multicéntrica, la dirección y el análisis de los datos de este estudio de validación la llevó a cabo el mismo grupo que propone la escala<sup>156</sup>, por lo que decidimos también hacer un estudio de reproducibilidad y validez.

Por otro lado, se realizó un contraste de hipótesis sobre todas las variables del estudio comparándolas según si se había presentado un resultado favorable (mRS=0-2) o desfavorable (mRS=3-6) en el seguimiento. El objetivo era identificar variables independientes que se pudieran asociar con mal pronóstico y poder inferir un modelo predictivo.

Se decidió introducir la variable “tiempo total de tratamiento”, que consistía en contabilizar el tiempo en días desde el inicio del tratamiento y la fecha donde aparecía la

primera evidencia de imagen que reflejara una oclusión completa de la lesión. Está ampliamente aceptado en la literatura, que una de las limitaciones de la Radiocirugía es el tiempo que transcurre hasta que se consigue la obstrucción completa de la MAV. La embolización, por el contrario, no presenta esta objeción y se considera en este sentido, como un tratamiento similar a la cirugía, la cual, es un tratamiento inmediato y resolutivo, en términos de oclusión. En la práctica clínica habitual, se observa que los pacientes con malformaciones arteriovenosas de alto grado que se manejan con tratamiento endovascular no son tratados de forma rápida similar a lo que se consigue con la cirugía, sino que llevan semanas incluso meses entre una sesión de embolización y la siguiente. Se quiso comparar si realmente existen estas diferencias de tiempo para conseguir la oclusión completa entre el tratamiento de radiocirugía y el de embolización.

Respecto al número de sesiones de embolización o procedimientos, es conocido que, a mayor número de intentos, mayor riesgo acumulado ya que se asumen los mismos riesgos cada vez que se hace un nuevo procedimiento, además del riesgo añadido de modificar, en cada una de las sesiones, las presiones y los flujos dentro de la MAV. Hartman y cols.<sup>165</sup> publicaron sus resultados de embolización en sesiones múltiples y describen que las complicaciones aparecen en  $3,4 \pm 2,3$  sesiones y que por debajo de  $2,2 \pm 1,7$  disminuye significativamente su frecuencia.

En Radiocirugía, es recomendable la cobertura completa de la MAV (PTV) con la dosis de prescripción adecuada para obtener buenos resultados. Además, la tasa de complicaciones aumenta al aumentar la dosis de prescripción y el PIV (volumen de prescripción)<sup>168-171</sup>, como ya se ha explicado en el capítulo de introducción. Por tanto, fue necesario recoger estos parámetros en aras de definir como se había realizado el tratamiento radioquirúrgico. Con este mismo fin, se definió el tipo de planificación radioquirúrgica (hipofraccionamiento, dosis única, stage radiosurgery). Se planificación se dicotomizó en dos grupos: dosis única y otras planificaciones debido a la controversia que se plantea respecto al tratamiento con dosis únicas. Algunos autores defienden esta técnica<sup>172</sup>, y otros la consideran limitada en sus resultados<sup>173</sup>.

Además, se describió el número de isocentros para poder valorar la homogeneidad de la dosis administrada.

Se recopiló, además, los datos de si estos pacientes habían precisado de asistencia con cirugía para la resolución de alguna complicación y en que momento había ocurrido, ya que esta variable podría ser un factor de confusión y alterar los resultados del análisis.

La revisión de historias clínicas y la recogida de datos la realizó un solo investigador en ambos centros. Esto tenía especial relevancia a la hora de hacer las mediciones de las variables angioarquitectónicas. La forma de medir estos parámetros estaba definida antes de la recogida de datos (por ejemplo, el número de arterias se mediría contando sólo aquellas que nacen a  $\geq 1.5$  cm del nacimiento de otro pedículo) pero se pensó que a pesar de la definición exacta del punto donde se debería medir, el ser realizado por el mismo investigador podría disminuir el error de medición.

## 5.2 *Discusión de Resultados*

### 5.2.1 **Variables demográficas y de diagnóstico**

Aunque la prevalencia de MAVs en el síndrome de Rendu-Osler-Weber es del 10%<sup>149</sup> al 23%(174), este síndrome sólo afecta a una cada 5000-8000 personas<sup>148</sup>, es decir, entre un 0,02% a 0,01% de la población. En la muestra de este estudio de 57 pacientes, no se observó ningún caso asociado a dicho síndrome. Teniendo en cuenta los datos anteriores, sólo existía la probabilidad de un 0,0013% de encontrar una MAV asociada a esta entidad en esta muestra. Estos datos estaban en concordancia con el meta-análisis publicado por Brinjikji y cols.<sup>149</sup>, quienes encontraron que en el 90% de los casos, las malformaciones asociadas al síndrome Rendu-Osler-Weber son grado II o inferior. Es decir, Habría sido necesaria una muestra de 10.000 pacientes con MAVs de alto grado para poder encontrar 1,3 casos.

En la muestra, sólo el 15,8% y 10,5 % tenían diagnósticos previos de hipertensión arterial o índice de masa corporal por encima de 25 respectivamente. De 9 de los pacientes que tenían diagnóstico de hipertensión arterial, solamente 2 se presentaron con hemorragia, y de los 6 que presentaban un índice de masa corporal por encima de 25, sólo 2 se presentaron con sangrado. De los 4 pacientes que presentaban ambos diagnósticos, sólo uno se presentó con hemorragia. Langer y cols.<sup>175</sup> observaron una asociación de hipertensión arterial con riesgo de presentación hemorrágica de las MAVs, en su serie, de 16 pacientes que presentaron hipertensión arterial, 11 debutaron con hemorragia. En la serie del estudio presente no se observa esta asociación. Tampoco se puede establecer una relación entre obesidad y aparición de MAVs, como tampoco que sea un factor de riesgo de ruptura de la misma.

La edad media de los pacientes fue de 39,81 años, unos 10 años por encima de la edad media de diagnóstico de algunas series<sup>12</sup> y en concordancia con otros estudios como el de Brown y cols.<sup>176</sup> donde la edad media de diagnóstico es del 40.8 años. Estas variaciones en la edad de diagnóstico entre las diferentes series, podría verse alterado por los motivos de diagnóstico, que incluyan o excluyan los casos incidentales así como si se trata de series clínicas o en autopsias donde podría verse aumentada la prevalencia real<sup>6</sup>, También se podría pensar que hay una diferencia en la edad de presentación y el grado de la MAV. En las publicaciones en las que se revisan exclusivamente malformaciones de alto grado

tampoco se encuentra consenso. En la serie de Iosif y cols.<sup>81</sup> de MAVs de alto grado se observó que la edad media de los pacientes era de 36,7 años, dato muy parecido al que se observa en este trabajo y al que también observaron Han y cols.<sup>90</sup> quienes observaron una edad media de 35,4 años. Sin embargo, en la serie de Ding y cols.<sup>93</sup>, la edad media fue de 27,6. En la serie de Abla y cols.<sup>133</sup> fue de 25,3 años. En esta serie la edad media fue mayor que en las series publicadas, tal vez, porque se han incluido malformaciones grado III consideradas de alto grado. Además, se incluyeron pacientes para tratamiento de edad avanzada, llegando a ser el rango máximo 79 años. En el consenso del panel de expertos de las tres sociedades europeas (EANS, ESMINT y EGKS) sobre MAVs no rotas, celebrado en Milán en Diciembre de 2016, se consensó desaconsejar el tratamiento de las MAVs no rotas en aquellas personas en las que su esperanza de vida no superara los 20 años (65 años), aunque el tratamiento con radiocirugía podría considerarse en este grupo de edad<sup>177</sup>. Es posible que, las variaciones de edad entre las diferentes series, se deba a la mayor o menos agresividad terapéutica en los pacientes mayores en los diferentes centros.

Respecto al sexo, se observó que existe una ligera superioridad en el sexo masculino, aunque no fue estadísticamente significativo. En la serie de historia natural del grupo de Helsinki<sup>8</sup> se observó también que existía una ligera superioridad de frecuencia en varones (59% vs 41%) Ondra y cols.<sup>12</sup> también publicaron una mayor frecuencia en varones, en una relación 3:2 y no encontraron diferencias en el curso de la enfermedad entre ambos sexos, pero Mast y cols.<sup>147</sup> describen mayor riesgo de re-hemorragia en varones. Cuando en nuestro estudio se analizó las variables implicadas en la hemorragia, la variable sexo no jugaba ningún papel ( $p=0,440$ ) coincidiendo con los resultados de Ondra y cols.

Cuando se realizó el análisis de esta variable por grupos de tratamiento se observó que en el grupo de radiocirugía las mujeres representaban el 62,1% y los varones el 44,4%. En el grupo de embolización se invertían estos datos, siendo mas frecuente los varones (55,6%) y menos las mujeres (37,9%). En la serie de Iosif y cols.<sup>81</sup>, ambos grupos representaban el 50% de los pacientes. En la serie de Robert y cols.<sup>91</sup> fue menos frecuente en varones (44,7%) En la serie de Pierot y cols.<sup>82</sup> había mayor frecuencia en el sexo masculino (72 hombres vs 45 mujeres). Se observa gran variación de esta variable en las diferentes publicaciones tanto de radiocirugía como de embolización. La observación en este trabajo no debe ser por tanto una tendencia real y al estar además limitada por el tamaño muestral, debe ser un producto del azar.

En la escala Glasgow Coma Scale, la puntuación media fue de 13,8 en un rango de valores de 8-15. No se observaron puntuaciones inferiores a 8, valor que representa el punto de corte para establecer la gravedad clínica del paciente, precisando de intubación y de un manejo agresivo en ese momento. Los casos seleccionados en esta serie se obtuvieron a partir de bases de datos de tratamiento. Los casos que hubieran debutado con una situación clínica de gravedad en los que se haya desestimado tratamiento por un pronóstico infausto en el momento de la presentación clínica, no están contemplados en esta serie. Esto ocurre también en muchas otras series de evaluación de tratamiento publicadas en la literatura, donde sólo se incluyen pacientes que han llegado a ser tratados, y el mal estado clínico inicial es, en muchas ocasiones, la causa de desestimar un tratamiento.

En el año 1984 Fults y cols.<sup>178</sup> observaron que, en el análisis de su serie de 131 pacientes, la forma más frecuente de presentación era la hemorragia (51,9%) seguido de las crisis epilépticas (27,5%). En la serie de 238 malformaciones de Herniesniemi y cols.<sup>8</sup>. 139 pacientes se presentaron con hemorragia (42%). En la serie de Ondra y cols.<sup>12</sup>. el 71% de los casos se presentaron con hemorragia y el 24% con crisis comiciales. En el estudio de 343 pacientes del grupo de Crawford y cols.<sup>179</sup>, el 72% se presentaron con hemorragia al diagnóstico y el 18% con crisis epilépticas. En la serie de Da Costa y cols.<sup>21</sup>, la incidencia de hemorragia al diagnóstico era muy similar a la de epilepsia (38% vs 38,4%).

En todos estos grupos, el diagnóstico de MAV de bajo grado era el más frecuente, en el grupo de Da Costa<sup>21</sup> las MAVs de alto grado sólo representaban el 3,1% de los casos. En el grupo de Helsinki<sup>8</sup>, había 88 MAVs pequeñas y 96 medianas, frente a 47 grandes, predominaba el drenaje superficial (170 vs 66). Se ha descrito, como factor de riesgo de hemorragia, el tamaño pequeño de la MAV<sup>18,175,180-182</sup>.

En esta serie, la forma más frecuente de presentación fue la aparición de crisis comiciales (49,1%), seguido de la presentación hemorrágica (31,6%) y de las cefaleas (24,6%). La clínica focal que habla de secuestro vascular representó el 12,3% de los casos, y se encontraron de forma incidental en un 7% de los mismos. En la mayor parte de los estudios de historia natural se incluyen todos los grados de malformaciones arteriovenosas, en este trabajo sólo se analizan las de alto grado, es posible que nuestras diferencias se deban a este hecho, ya que las malformaciones pequeñas, como se ha mencionado, tienen mayor frecuencia de hemorragia.

Además, cuando se realizó la revisión bibliográfica buscando trabajos que trataran sobre uno de los dos tratamientos y se valoró cual era el motivo de diagnóstico más frecuente, también se encontró que la forma más frecuente de presentación era la hemorragia en las series de tratamiento con radiocirugía<sup>93,173</sup>.

Se podría pensar que se debe a que se incluyen MAVs de grado III en el estudio, pero en la literatura que habla sobre el tratamiento con radiocirugía en lesiones grado III, también se observó que la población más frecuente es aquella que debuta con hemorragia<sup>183</sup>. En este caso, el centro del que se extrajo la muestra de pacientes tratados con radiocirugía, es un centro de referencia nacional e internacional para llevar a cabo este procedimiento concretamente. Es posible que se trate de un sesgo de selección ya que cuando se derivan pacientes fuera del centro habitual que le corresponde a un paciente para hacer un tratamiento específico, suele ser, entre otras razones, porque la situación clínica del mismo permite prolongar los tiempos en los que se inicia el tratamiento y su traslado. Las crisis comiciales, en términos generales, pueden ser estabilizadas en primera instancia y luego ser derivados de forma diferida para el tratamiento de la entidad causal. En cambio, un debut hemorrágico suele precisar de una atención urgente sobre el sangrado y su causa. Cuando se analizó la forma de presentación de las MAVs en esta serie por grupos de tratamiento, se observó que no había diferencias estadísticamente significativas, salvo en la frecuencia de diagnóstico a través de crisis epilépticas, la cual es mayor en el grupo de radiocirugía ( $p=0,05$ ).

Se ha descrito que el riesgo de ruptura de las MAVs de alto grado es de 1,1% anual<sup>14</sup>, dato que es inferior al de la media considerando todos los grados de las MAVs. Estas son algunas de las razones que podrían apoyar los hallazgos diagnósticos en esta serie. En base a estos resultados, sugerimos que la hemorragia no es la forma de presentación más frecuente en las MAVs de alto grado, sino que lo son las crisis comiciales.

La frecuencia de casos diagnosticados de forma incidental, cefaleas y secuestro vascular en esta serie coincide con los datos publicados por otros autores<sup>157,184</sup>. La frecuencia de diagnóstico incidental fue baja, sin embargo, es posible que poco a poco vaya incrementando el número de casos que se diagnostican de esta forma, debido a las mejoras en las pruebas de imagen no invasivas y su mayor accesibilidad, lo cual tendrá cierto impacto en las recomendaciones de tratamiento y la toma de decisiones.

## 5.2.2 Angioarquitectura de las Malformaciones arteriovenosas

En nuestra serie, el valor medio del diámetro del nido fue de 5 cm y el volumen medio de 12,66 cm. Datos que corresponden a un tamaño mediano según la clasificación de Spetzler-Martin, posiblemente debido a que se incluyeron fundamentalmente malformaciones de grado III y IV (25 y 23 lesiones respectivamente de las 57)

El número medio de aportes fue de 3,32, valor que corresponde a un riesgo medio en las escalas de Puerto Rico y Buffalo, y de bajo grado en la escala AVMES. El diámetro medio de los aportes fue de 1,79, en la escala de Buffalo esto corresponde con un menor riesgo en el tratamiento. Sin embargo, la frecuencia de complicaciones fue de un 57,1% en la muestra y de un 59,4% en el grupo de embolización. Estos valores angioarquitectónicos situarían a la malformación media de nuestro estudio en un grado II o III de Buffalo en función de si está localizada en área elocuente o no. Según la publicación de Dumont y colaboradores, las grado II tienen un 0% de complicaciones y las grado III de Buffalo un 14% con el tratamiento embolizador por cada procedimiento realizado<sup>83</sup>. En nuestra serie, el número medio de procedimientos realizados para lograr la obliteración completa con embolización fue de 3,91 con una desviación estándar de 4,011 procedimiento. Starke y colaboradores observaron que los tratamientos múltiples de embolización son un factor de riesgo independiente para que ocurran complicaciones<sup>185</sup>. Hartmann y cols. Observaron que las complicaciones severas aparecen a partir  $3,4 \pm 2,3$  procedimientos<sup>165</sup>. El número de procedimientos realizados en esta serie fue más alto que los definidos de alto riesgo de estos autores, por lo que sugerimos que, en este estudio, la alta frecuencia de complicaciones se debe, entre otros, a este alto valor de intentos de oclusión de la malformación.

La presencia de arterias lenticuloestriadas se ha asociado a un mayor riesgo en el tratamiento de las Malformaciones arteriovenosas<sup>186</sup>, en esta serie, el 61% de ellas presentaba aportes a través de arterias lenticuloestriadas, con presencia superior en el grupo de radiocirugía que en el de tratamiento endovascular ( $p=0,004$ ). Lawton y colaboradores observan que la morfología difusa de la malformación también se asocia con un empeoramiento en la escala de Rankin<sup>48</sup>. En esta serie la frecuencia de malformaciones difusas fue del 31,6% y sólo el 22,2% de las mismas se complicó con hemorragia. Cuando se comparó las variables que se relacionaban con empeoramiento en la mRS tras el tratamiento, no se observó que la característica difusa fuera una variable de riesgo. Lawton propone esta variable dentro de una escala para predecir mRS con tratamiento quirúrgico. En nuestra serie los pacientes fueron sometidos a otros

tratamientos y no se incluyeron casos tratados con resección microquirúrgica, por tanto, los resultados de este análisis sugieren que la presencia de una lesión difusa no es un factor de riesgo independiente en el tratamiento de las MAVs con embolización o radiocirugía.

En esta serie, el 35,1% de las malformaciones presentó alguna característica para definirla como fistulosa (paso directo de un componente de aporte arterial a un componente venoso dilatado o varicoso, la ausencia de componente plexiforme entre estas dos estructuras, cuando el vaso de aporte sea >2 mm o que el vaso de aporte sea dos veces el tamaño de su arteria correspondiente contralateral o bien). Feliciano y cols.<sup>84</sup> propusieron esta variable como un factor de riesgo para que ocurran resultados desfavorables. En esta serie no se observó que esta característica de la malformación se asocie con un empeoramiento del mRS ni con la aparición de hemorragia en relación al tratamiento. Esta variable fue propuesta en base a una revisión de la literatura en la que se analizaron 10 artículos con 168 casos tratados con embolización o combinado con el mismo. En esta serie el tamaño muestral era de 57 pacientes y sólo 26 se trataron únicamente con embolización. Tal vez de haber tenido un tamaño muestral mayor se podría haber encontrado relación con este factor, sin embargo, no se observó significación estadística en la relación del riesgo de empeoramiento de mRS y de hemorragia con la presencia de alteraciones fistulosas ( $p=0,36$  y  $p=0,7$  respectivamente).

Respecto al drenaje venoso fue exclusivamente profundo en el 15,8% y exclusivamente superficial en el 35,1% de los casos. El 49,1% de los casos presentó simultáneamente drenaje profundo y superficial. En nuestra serie se observa que el drenaje venoso profundo es más frecuente en el grupo de radiocirugía ( $p=0,038$ ). El cual, ha sido postulado como factor de riesgo de hemorragia<sup>141,187,188</sup>. No se observó en esta serie que la presencia de drenaje venoso profundo sea una variable que se relacione con un empeoramiento pronóstico o de hemorragia, sin embargo, cuando se realizó la regresión logística binaria de las variables de este estudio en relación al empeoramiento de mRS, observamos que el drenaje venoso superficial es un factor protector (OR=0,061, IC95%: 0,006-0,653,  $p=0,06$ ). Habitualmente, las malformaciones piales y lobares suele presentar drenaje venoso superficial, Las malformaciones profundas, de tronco, ventriculares y paraventriculares son las que más frecuentemente se asocian a drenajes venosos profundos exclusivos<sup>166</sup>. Se ha descrito que la localización profunda es un factor de riesgo de hemorragia<sup>189</sup>. Se podría pensar, por asociación, que este hallazgo respecto al drenaje

venoso superficial podría tener relación con que el drenaje venoso profundo y la localización profunda tienen más riesgo de hemorragia, sin embargo, ninguno de estas variables tuvo significación estadística en esta serie. El drenaje venoso superficial se observó como una variable independiente protectora de riesgo de empeoramiento clínico en las malformaciones de alto grado y, en nuestro conocimiento, esta relación no se ha sugerido en la literatura.

Los drenajes venosos deteriorados con lesiones como estenosis venosas o aneurismas están sometidos a aumentos locales de presión, que pueden favorecer una hemorragia<sup>141,190</sup>. En esta serie la presencia de estenosis fue de un 14% y 10,5% respectivamente, y no existía diferencias entre los grupos de tratamiento. No se observó que hubiera relación entre la presencia de estas lesiones y la complicación con hemorragia ni con empeoramiento en el pronóstico. Otros autores también evaluaron estas variables en sus series y al igual que en esta, no se encontró relación con la aparición de hemorragia<sup>189,191</sup>.

En relación al número de venas de drenaje, la media en esta serie fue de 2,46, y tampoco había diferencias entre los grupos de tratamiento. El 15,8% de las MAVs presentaron drenaje venoso único. Este factor ha sido descrito en la literatura como variable independiente de complicación hemorrágica<sup>192</sup>. La presencia de una vena única podría estar sometida a mayor presión que cuando el drenaje de la malformación se divide entre varias venas. No se observó esta relación en nuestra serie, posiblemente, debido a tamaño muestral.

Se ha descrito que la localización más frecuente de las MAVs es la localización frontal, seguida de la localización parieto-occipital y de la temporal<sup>8</sup>. En esta serie se observó este mismo patrón de distribución. Además, se encontró que el 80% de los casos afectaba a áreas elocuentes, fundamentalmente en el grupo de radiocirugía ( $p=0,009$ ). Cuando analizé revisé la literatura sobre historia natural se observó que la afectación de estas áreas era algo más bajas que en este estudio. Estas diferencias pudieron deberse a que se incluyó en este estudio exclusivamente malformaciones de alto grado. La localización no elocuente hace que una malformación de las mismas características angioarquitectónicas se clasifique con menor puntuación en la escala de Spetzler-Martin, y por tanto pueda quedar excluida de este análisis. La localización elocuente no es una variable contemplada en el riesgo del tratamiento de radiocirugía. Como se observa en la escala

RBAS y otras escalas pronósticas radioquirúrgicas, que tienen en cuenta la localización anatómica, pero no la funcional, es probablemente este hecho el que hizo que se encontraran más lesiones en área elocuente en el grupo de radiocirugía que en el grupo de tratamiento endovascular.

### **5.2.3 Características de los tratamientos**

El tiempo medio de tratamiento en nuestro estudio fue de 675,54 días (22,5 meses). En el grupo de tratamiento endovascular fue de 458 días (15,26 meses) y en el grupo de radiocirugía fue de 934,43 (31,14 meses) días, sin embargo, a pesar de que en este último el tiempo total de tratamiento fue más largo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,326$ ). La embolización, como se ha mencionado anteriormente es un tratamiento que se asume como un tratamiento de resolución casi inmediata, conceptualmente en este sentido, más próximo al tratamiento microquirúrgico que a la radiocirugía. Este concepto, posiblemente sea así cuando se trata de lesiones de bajo grado, donde posiblemente se puede lograr una oclusión completa con uno o dos procedimientos de embolización, sin embargo, como se observó en esta muestra, cuando se trata de malformaciones de alto grado, esto no es así y el paciente, al igual que con el tratamiento con radiocirugía, permanece largos periodos en un estado de oclusión parcial y por tanto en una situación temporal de empeoramiento de su evolución natural y de mayor riesgo de hemorragia.

En el grupo de embolización se realizó 3,91 procedimientos de media para lograr la oclusión completa, con una desviación estándar de 4,011. En el grupo de radiocirugía se había utilizado la embolización de forma adyuvante en los casos que era necesario, para resolución de aneurismas y aportes fistulosos, previo al tratamiento con radiocirugía y por ello no se realizó el análisis estadístico de estas. Como ya se mencionó anteriormente, Starke y cols.<sup>185</sup> y Hartmann y cols.<sup>165</sup> observaron que el aumento del número de procedimientos se asocia con incremento de la morbilidad. En concreto, Hartmann, observó que las complicaciones mayores aparecen a partir de 3,4 procedimientos. En esta serie el número de procedimientos es mayor. Cuando se realizó el análisis de regresión logística para buscar variables independientes de hemorragia en nuestro estudio, se observó que la embolización en sí misma es un factor independientemente asociado con la complicación hemorragia. En nuestra opinión, es posible que no sea el tratamiento

embolizador en si la causa de este hallazgo sino el número de procedimientos. Aunque la variable “número de embolizaciones” no se observó como variable independiente de riesgo, esta sólo era aplicable a 26 casos de los 57. No creemos que realizar esta técnica de forma adyuvante genere tales riesgos de complicaciones en términos generales, sin embargo, cuando la intención es curativa y se somete al paciente a múltiples intentos de oclusión, en cada uno de ellos, modificando y redistribuyendo las presiones y flujos dentro de la malformación de forma aguda con cada procedimiento, se expone al paciente a un alto riesgo de complicaciones mayores. No se debe interpretar, por tanto, que el hecho de realizar un tratamiento en el que se incluya la embolización, expone al paciente a un riesgo inasumible de hemorragia, sino que el sobretratamiento endovascular con intención curativa expone al paciente a un riesgo de hemorragia inaceptable.

Respecto al tratamiento con radiocirugía la mayor parte de los casos fueron tratados con hipofraccionamiento o “Stage Radiosurgery”(83,9%) y el resto con dosis única (16,1%) en un acelerador lineal. El esquema de hipofraccionamiento fue de 5x6, 3x7 o 2x10. La dosis media administrada fue de 18,3 Gy (lo correspondería a 14-15 Gy en dosis única), con una desviación estándar de 3,08 Gy. Se consiguió realizar la cobertura total en el 54,8% de los casos con una media de 2 isocentros. El PTV no se cubrió en todos los casos, estos casos son fundamentalmente en los que se realizó dosis única o “stage radiosurgery” ya que las dosis administradas a parénquima sano hubieran sido muy elevadas, sin embargo, en esta última forma de planificación, se realizó una técnica en la que se aseguraba la dosis en las zonas de entrada al nido de los pedículos vasculares y se dejaba con peor cobertura a aquellas zonas colindantes del nido con las zonas de los drenajes venosos, buscando que por proliferación, disminuyera la malformación en la zona de aporte y que la zona de drenaje se ocluyera al bajar el flujo en esta por trombosis. En los casos de hipofraccionamiento fue en los que se logró mayor cobertura. Xiao y cols.<sup>193</sup> utilizaron hipofraccionamiento administrando una dosis de 25-30 Gy en 5-6 fracciones en días consecutivos con un acelerador lineal. Estos autores incluyeron como PTV el total del volumen del nido sin márgenes, sin embargo, no añadieron datos en su publicación sobre el porcentaje de cobertura conseguido. No obtuvieron oclusión completa en ninguno de los 20 casos tratados a los 32 meses de seguimiento, pero si una reducción significativa de los volúmenes y concluyen en su artículo que es una técnica segura. Es posible que los mejores resultados obtenidos, en la serie del estudio presente, en cuanto a oclusión se deban al tiempo de seguimiento, que en nuestra muestra es mayor,

pero también es posible que los parámetros de cobertura del PTV, o el ajuste de la dosis a las zonas colindantes del nido a los aportes de la MAV hayan jugado un papel fundamental.

Vezenaroglu y cols.<sup>194</sup> analizaron su serie de malformaciones gigantes tratadas con LINAC, en radioterapia fraccionada de 42 Gy en 7 sesiones en días alternos. Excluían del PTV las zonas que estuvieran previamente embolizadas y utilizaban mayormente un único isocentro, aunque podría tratarse con 2 o 3 según las características de la MAV. Realizaron un seguimiento de más de 5 años en todos los casos. Estos autores tampoco dan información en su publicación sobre el porcentaje de cobertura del PTV que se logra en la planificación. Consiguieron la oclusión completa en 9 de los 30 pacientes tratados.

En nuestra serie sólo hay 4 casos tratados con dosis única. Se consigue la obliteración completa sólo en una de ellas, esta fue asistida con embolización y tenían un nido de 3,6cm. De las que no se obtuvo oclusión completa una estaba asistida con embolización y los nidos eran de tamaño mayor que las anteriores (3,2, 6,1 cm y 4,5 cm). Aunque con esta muestra tan pequeña es difícil sacar conclusiones es posible que, como observaron Patiblanda y cols<sup>173</sup>, el efecto de la radiocirugía en dosis única en las malformaciones arteriovenosas de alto grado sea limitado por estar condicionado por la dosis.

Algunos de los casos en esta serie (24,6%) precisaron de asistencia con cirugía, pero en ningún caso esta fue utilizada para tratamiento de la malformación en si misma. La mayor parte de estas intervenciones fue la colocación de un drenaje ventricular externo. Al realizar el análisis de este dato por grupos de tratamiento se observó que era más frecuente en el grupo de embolización (71,4% vs 28,6% p=0,05). Este hecho está relacionado con la observación de que las malformaciones tratadas con embolización tuvieron mayor frecuencia de complicación hemorrágica que las tratadas con radiocirugía.

## 5.2.4 Resultados de los tratamientos

---

### Complicaciones

---

La tasa global de complicaciones en esta serie fue elevada, comparadas con otras series de tratamiento de MAVs. Ocurrieron en un 56% de los casos. La mayor parte de estas complicaciones fueron la hemorragia, seguida de la aparición o empeoramiento de crisis epilépticas. Estas complicaciones se pueden atribuir fundamentalmente al tratamiento con embolización. La aparición de hemorragia en el grupo de embolización fue llamativa ya que representa el 78,6% de las hemorragias en relación al 21,4% que aparece asociada al tratamiento con radiocirugía ( $p=0.007$ ). En el estudio BRAVO<sup>82</sup> sobre tratamiento embolizador con intención curativa con ónix se observaron tasas más bajas de complicaciones. El número medio de embolizaciones en el estudio BRAVO fue de  $2.03 \pm 1.10$ , número bastante inferior al que se realizó en la muestra objeto de este estudio. Esto apoya, nuevamente, la idea de que los malos resultados obtenidos se deben a el alto número de procedimientos para intentar lograr la oclusión de la malformación, no al procedimiento en si mismo. Por otro lado, la mayor parte de los estudios que tienen como objetivo la evaluación del tratamiento con intención curativa, incluyen también malformaciones de bajo grado, con los consiguientes mejores resultados.

Respecto al momento en el que acontecían las complicaciones, se observó que ocurrían cuando el porcentaje de oclusión de la MAV era del 47% con una desviación estándar de 23,59%. Se ha descrito que el tratamiento parcial o paliativo de las malformaciones, como se ha mencionado a lo largo de este manuscrito en varias ocasiones, puede empeorar la evolución natural<sup>195</sup>. Durante el periodo en el que la malformación permanece sólo parcialmente tratada, podríamos considerar que está bajo los efectos de un tratamiento paliativo y, por tanto, en mayor riesgo de complicarse. En esta serie puede observarse este efecto, ya que las complicaciones ocurren fundamentalmente durante el proceso de oclusión de la malformación.

En esta serie se observó que un 22,9 % de los pacientes sufrió un empeoramiento clínico tras el tratamiento, sin embargo, el mRS analizado en el grupo de embolización es el que tiende a empeorar y el de radiocirugía a mejorar. Este empeoramiento se debe, probablemente, a las secuelas de las hemorragias acontecidas y al empeoramiento de crisis comiciales que son significativamente mayores en el grupo de tratamiento endovascular ( $p<0,05$ )

## Obliteración

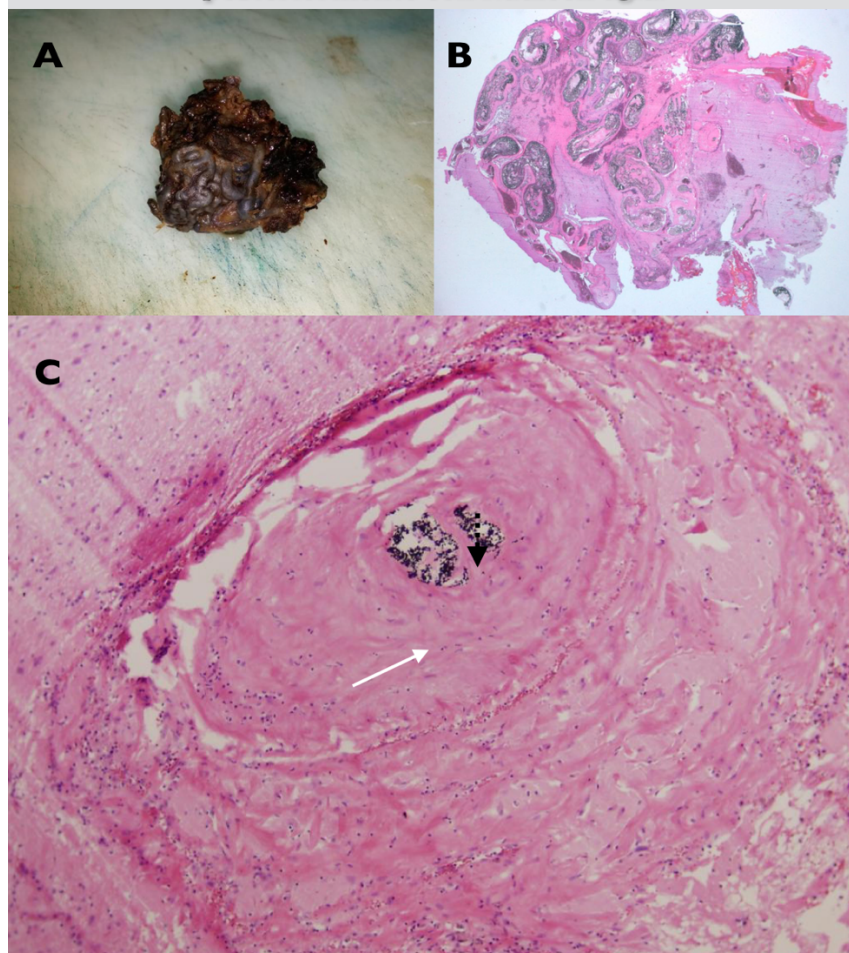
La tasa de obliteración de las malformaciones de esta serie fue de un 67,9%. En el grupo de embolización fue superior al de radiocirugía (61,1% vs 38,9%) sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,184$ ). Wu y cols.<sup>196</sup> realizaron una revisión de la literatura en la que se incluyeron 598 malformaciones arteriovenosas tratadas con embolización con intención curativa en las que se consigue una tasa de obliteración de un 45,8%. La mayor parte de los casos incluidos eran de grado inferior a III, la mayor parte de las oclusiones completas se obtuvieron tras un solo intento de embolización (58,3% de los casos) con un 24,1% de complicaciones. El trabajo que posee el mayor seguimiento de entre los incluidos en su revisión, es el de Andreou<sup>197</sup> y cols. en el que se realiza un seguimiento de 36 meses y se tratan lesiones con un nido de tamaño de menos a 1 cm con un 77% de obliteración completa tras la primera sesión de embolización. Katsaridis y cols.<sup>198</sup> observaron una tasa de oclusión completa del 27,7% de las lesiones con una morbi-mortalidad aceptable en su serie de 101 pacientes. El número de procedimientos medio fue de 2,2 procedimiento. Si bien es cierto que en el grupo de embolización de este trabajo la tasa de oclusión fue superior a las reportadas por otros autores, se incluyen todos los procedimientos realizados en los siguientes 4 años y se realizaron un número superior a los intentos que se realizan en otros estudios, a expensas de aumentar la tasa de complicaciones.

La tasa de obliteración tras el tratamiento embolizador fue superior al de radiocirugía, pero como se ha mencionado, sin significancia estadística. La frecuencia de complicaciones en el grupo tratado con radiocirugía, fue sustancialmente inferior, especialmente la complicación con hemorragia, como ya se ha expuesto previamente. Chung y cols.<sup>199</sup> obtuvieron una tasa de oclusión completa con radiocirugía del 33% en malformaciones arteriovenosas gigantes, con una mejoría clínica de los síntomas de los pacientes. Xiao y cols.<sup>193</sup> consiguieron obtener una reducción del volumen importante, de incluso llegando a ser el volumen residual de un 1,5% del inicial, con un tratamiento de hipofraccionamiento sobre MAVs gigantes.

Se ha sugerido que la embolización previa al tratamiento con radiocirugía puede dificultar el efecto de esta disminuyendo su actividad proliferativa<sup>200</sup>. Diecisiete de las MAVs del grupo tratado con radiocirugía fueron asistidas con embolización previa para tratar los hallazgos de alto riesgo de hemorragia. De estas 17, se consiguió la oclusión completa en 5, esto representa un 29,4% de las malformaciones tratadas con radiocirugía y asistidas

con embolización, Se trata de un valor algo inferior al que se consiguió en el computo global del grupo de radiocirugía, sin embargo, representa 5 de las 7 malformaciones en las que se consiguió el cierre tras un solo tratamiento. La muestra, sin embargo, es pequeña para poder inferir datos estadísticos, pero esta observación no apoya la teoría de que reduzca la tasa de obliteración. A modo de ejemplo, presentamos las imágenes de patología de un caso que presentó oclusión completa de la malformación tras radiocirugía con embolización previa y que tras años de seguimiento precisó de cirugía por presentar un gran quiste asociado (figura 5). En la imagen se puede observar la importante proliferación y engrosamiento mural hialino en un vaso previamente ocluido con ónix.

**Figura 5:** Cortes histológicos de una Malformación Arteriovenosa tratada con embolización (Onix) y posteriormente con Radiocirugía.



A) Imagen de una malformación arteriovenosa previamente embolizada y tratada con radiocirugía. B) corte histológico ( H-E x 40) donde se observa lesión vascular constituida por vasos de tipo arterial y venoso con material de embolización( ónix) en la luz. Escaso parénquima nervioso entre los vasos. C) Detalle de un vaso con marcado engrosamiento hialino mural y material de embolización ( ónix) ocluyendo la luz ( H-E x 200).

Fotografías cedidas por el Dr. Sallabanda-Días para su utilización en esta Tesis.

Aunque no era un objetivo del estudio, se evaluó lo que ocurría en el grupo de radiocirugía en aquellos casos que no se consiguió la oclusión completa de la malformación tras los 4 años de seguimiento. Diferentes autores han defendido el aumento de la tasa de oclusión tras realizar el segundo procedimiento sin aumentar la tasa de hemorragia<sup>201,202</sup>. En 22 de los 31 casos de esta serie no se había logrado esta oclusión. En 9 de estos pacientes se administró un segundo tratamiento con radiocirugía, realizando una nueva planificación con hipofraccionamiento. En 4 de ellos se observó que se había logrado la oclusión completa antes de los 18 meses a partir de la fecha de la segunda radiocirugía. En el momento de la escritura de este trabajo, los autores no pueden presentar el resultado en los 5 tratamientos realizados restantes ya que no ha pasado el tiempo suficiente para la evaluación de los mismos.

Cuando no se consiguió la oclusión completa de la malformación, después del periodo de seguimiento, el porcentaje medio del resto que quedó era bajo, de un 10,61% del nido. Este resto, es habitualmente lo suficientemente pequeño para ser retratado con radiocirugía o resecao quirúrgicamente.

#### **Escala de Rankin modificada tras 4 años de seguimiento**

Al dicotomizar la escala de Rankin modificada en buen pronóstico (0-2) y mal pronóstico (3-6) y comparar los resultados del diagnóstico con los de después del tratamiento, se observó que, sin ser significativo, existe un empeoramiento de los pacientes. Al diagnóstico el 8,8% de los pacientes se incluían en el mRS desfavorable, el cual aumentó al 10,5% tras el tratamiento. A pesar de que se obtuvo una mRS de 0-2 en el 89,3% de los casos, al analizar el total de la muestra, se observó que había empeorado respecto al mRS en el diagnóstico.

Estos datos podrían sugerir, aunque sin significancia estadística, que el tratamiento en sí podría hacer empeorar el estado de los pacientes, sin embargo, hay diferencias cuando analizamos los valores de la escala de Rankin al diagnóstico y en el seguimiento por grupos de tratamiento.

En el grupo de embolización hubo un empeoramiento de la escala mRS tras el tratamiento, la media fue de 1,074 con un rango de 0 a 5, siendo previamente de 0,85. Esta variación no fue estadísticamente significativa ( $p=0,41$ ) con una  $d$  de Cohen de 0,2.

No obstante, estos datos deberían tenerse en cuenta y confirmarse en estudios de mayor potencia estadística, ya que de ser real, tal vez se debería contraindicar el tratamiento embolizador con intención curativa.

Sin embargo, en el grupo de radiocirugía hubo una mejoría en la puntuación, siendo de 1,13 en un rango de 0 a 4 tras el tratamiento. Previamente era de 1,56 en rango de 0 y 4. Este dato es estadísticamente significativo ( $p=0,01$ ) con una  $d$  de Cohen de 0,3. Es posible que al existir muchos pacientes con crisis epilépticas en este grupo comparado con el de embolización, al disminuir las crisis, mejore el estado basal de los pacientes. Posiblemente, este hecho sea un sesgo de selección. La radiocirugía suele realizarse en pacientes que sobreviven a la hemorragia y que están en condiciones basales aceptables.

Al analizar la correlación de las escalas mRS en el diagnóstico y en el tratamiento, se observó que no existía correlación entre ellas, ni al analizarlo en el computo total de pacientes ni al valorarlo por grupos de tratamiento (tablas 27, 28 y 29 del Anexo IV). Esto podría ser debido a dos factores, el primero, el impacto del tratamiento sobre el estado clínico y, en segundo lugar, la rehabilitación puede haber jugado un papel fundamental en el resultado clínico final<sup>203,204</sup>.

### **5.2.5 Variables independientes que se asocian con la complicación hemorragia.**

Existen múltiples publicaciones que analizan los factores de riesgo de complicaciones asociadas al tratamiento de las malformaciones. Tales asociaciones se establecen con los aneurismas intranidales o de flujo, la localización profunda, el tiempo de pico máximo, sexo, edad avanzada, número de embolizaciones, presencia de trayectos fistulosos, tamaño de la lesión, diámetro de los aportes, número de aportes, velocidad media en los vasos de aportes, daños que puedan presentar las venas de drenaje, etc.  
20,23,83,84,86,141,165,190,205,206

En este estudio se identificaron las variables que eran diferentes entre las malformaciones que se habían complicado con hemorragia asociada al tratamiento y las que no. Se encontró diferencias en el volumen de la lesión, el diámetro de la lesión, el número de venas de drenaje y el número de aportes vasculares. Sin embargo, cuando se realizó una regresión logística, encontramos solo dos datos como variables independientes: En primer lugar, el aporte elocuente, ya descrito previamente como una variable de riesgo para el

tratamiento endovascular por Lopes y cols<sup>86</sup>. En segundo lugar, se evidenció como variable independiente de riesgo de hemorragia la realización de tratamiento endovascular, como ya se explicó previamente. Al analizar el tratamiento endovascular en su conjunto y no por cada uno de los procedimientos realizados (media de 3,91 por paciente) es más probable encontrar este resultado.

Aunque en el grupo de radiocirugía sólo se observó como variable independiente el número de aportes, este modelo se aplicó a la totalidad de la muestra, por lo que también el aporte elocuente podría tener un papel en la predicción del riesgo de hemorragia en el tratamiento con radiocirugía.

No se observó relación de hemorragia con la presencia de aneurismas de flujo o intranidales. Esto se podría explicar porque estos son factores de riesgo de hemorragia en la historia natural de la enfermedad. En este trabajo, se estudió el riesgo de complicación con hemorragia derivada del tratamiento. Cuando se realizó tratamiento con radiocirugía, estas características se habían tratado previamente con embolización. Igualmente, habían sido tratados en el primer procedimiento de embolización cuando este era el tratamiento principal.

#### **5.2.6 Análisis de escalas. Correlaciones y validez**

Es conocido que la escala de Spetzler-Martin es muy buena predictora de riesgo quirúrgico<sup>95</sup>, y lo es aún más la escala suplementaria de Spetzler-Martin<sup>156</sup>, sin embargo, no lo es para predecir el riesgo de malos resultados clínicos (mRS) en los otros tipos de tratamiento. Jin y colaboradores<sup>87</sup> encontraron que puede predecir el riesgo de aparición de complicaciones en relación a la embolización pero no del mRS. En el estudio presente, se observó una correlación positiva débil entre esta escala y el mRS de seguimiento. Además, al aplicar las curvas ROC, el área bajo la curva fue de 0,532, y de 0,533 para las escalas de Spetzler-Martin y la escala suplementaria de Spetzler-Martin respectivamente (anexo V), lo cual quiere decir que la probabilidad de acertar en el pronóstico es poco mayor al 50%.

Se ha observado que la escala suplementaria de Spetzler-Martin puede predecir el riesgo cuando se aplica en el tratamiento radioquirúrgico<sup>207</sup>, Si bien es cierto que en este estudio no se observó correlación entre las escalas Spetzler-Martin y la suplementaria con la mRS

después del tratamiento, existe un valor superior en el coeficiente de correlación de la suplementaria que en el de la original. Además, se observaron valores superiores cuando se evaluó exclusivamente en el grupo de radiocirugía. No obstante, este estudio no puede apoyar este hecho, probablemente debido al tamaño muestral (tablas 27 y 29).

Maguire y colaboradores <sup>164</sup> observaron que existe una correlación entre las escalas mRS al diagnóstico y en el seguimiento, A diferencia de sus hallazgos, en este estudio no se encontró correlación entre la puntuación de la escala antes y después del tratamiento.

La escala RBAS modificada es una escala validada para predecir el riesgo de buen pronóstico<sup>208</sup> en las malformaciones tratadas con radiocirugía. Sin embargo, el coeficiente de correlación que se obtuvo en este estudio es de 0,194. Es decir, existía correlación, pero débil. Nuevamente, es posible que se deba al tamaño muestral ya que sólo se utilizaron los 31 casos tratados con radiocirugía para poder evaluarla.

Al analizar las escalas de Buffalo, Puerto Rico y AVMES, se observó moderada correlación entre las dos primeras ( $r= 0,729$ ) en el grupo de embolización, lo cual es de esperar puesto que comparten 2 de 3 variables en su puntuación final. Su correlación respecto al mRS fue inexistente para Puerto-Rico, inversa para AVMES y débilmente positiva para Buffalo. No obstante, se realizaron curvas COR para determinar su sensibilidad y especificidad.

Se observó en las curvas de rentabilidad diagnóstica (Anexo V), aplicadas al cómputo global de la muestra, que la escala de Buffalo presentaba un AUC de 0,648 para la predicción de mRS, y aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0,08$ ) es posible que de haber podido disponer de una muestra mayor, podría haber sido significativo. También se observó que la escala de Puerto Rico mostraba un AUC de 0,636, sin ser significativo para la predicción de obliteración. Es posible, como en el caso anterior, que aumentando el tamaño muestral pudiéramos ver una significación estadística.

Cuando se realizaron las curvas ROC aplicadas a cada uno de los grupos de tratamiento, se observó que AVMES tomaba cierto valor para la predicción de mRS en el grupo de embolización, con un AUC de 0,652 pero no fue significativo ( $p= 0,298$ ). A la vez, la escala de Buffalo mejoró el área bajo la curva cuando se aplicó exclusivamente al grupo de embolización (AUC= 0,686) pero nuevamente, sin ser significativo.

Probablemente la escala de Buffalo sea una buena predictora de pronóstico en el tratamiento endovascular, al igual que la de Puerto Rico, podría ser buena predictora de obliteración completa, sin embargo, con el bajo tamaño muestral de esta serie no puede concluirse este hecho. Es necesario ampliar el tamaño muestral para confirmar si esta tendencia es real.

Respecto a la escala AVICH mostro muy buena correlación con la escala Spetzler-Martin y con la escala Spetzler-Martin suplementaria. Con esta última, la correlación fue aún mayor ( $r=0,88$ ), como era esperable puesto que comparten muchas de las variables de puntuación. Pero la correlación con mRS fue débil. Al realizar la curva ROC y sin ser estadísticamente significativo, se observó una AUC de 0,601. Sin embargo, esta escala se aplicó exclusivamente a los 14 casos que se habían complicado con hemorragia y como se ha justificado en los casos anteriores, es posible que al aumentar el tamaño muestral se pudiera confirmar la significación de esta observación.

### **5.2.7 Análisis coste efectividad**

Se analizaron los datos de costes en relación a la tasa de obliteración completa en ambos tratamientos (efectividad). El coste de la embolización fue de 1.547.895,49 euros, mientras que el de radiocirugía fue inferior (661.845 euros). Al realizar el análisis de coste efectividad en cada grupo de tratamiento, se observó que los costes de la embolización fueron de 25.333,93 euros por oclusión completa lograda, mientras que en la radiocirugía fueron inferiores, siendo el coste efectividad medio de 17.014,02 euros por oclusión completa de la malformación lograda. El incremento de costes de la embolización frente a la radiocirugía fue de 886.050,20 euros, y el incremento en la tasa de oclusión fue de 22,2%. La relación coste efectividad incremental fue de 39.912,18 euros por oclusión completa lograda. Esto quiere decir que cada unidad de oclusión completa de la malformación arteriovenosa adicional con el tratamiento endovascular genera un costo de 39.912,18 euros sobre el tratamiento con radiocirugía.

Este dato sumado a la mayor tasa de complicaciones en el grupo de tratamiento endovascular, sugiere que, posiblemente, el tratamiento con radiocirugía sea la mejor elección para el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas de alto grado entre estas dos opciones terapéuticas.

### **5.2.8 Nuevas direcciones del tratamiento de las malformaciones arteriovenosas**

Como se explicó en el capítulo de introducción, existen cuatro tratamientos posibles, la microcirugía, el tratamiento endovascular, la radiocirugía y la observación. A pesar de los grandes avances técnicos, ni la microcirugía, ni la radiocirugía ni la embolización, consiguen una curación a corto plazo con baja incidencia de complicaciones. La autora de este trabajo confía en que pronto exista una quinta posibilidad de tratamiento para poder ayudar a los pacientes con malformaciones arteriovenosas de alto grado de una forma más efectiva. Esta nueva forma de tratamiento se obtendrá a través del estudio profundo de la biología molecular de estas lesiones.



## **6. CONCLUSIONES**



Bajo las condiciones de este estudio y derivadas de los resultados obtenidos, se puede concluir las siguientes afirmaciones en respuesta a los objetivos:

- 1) La diferencia en la tasa de oclusión de las malformaciones arteriovenosas de alto grado no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento, sin embargo, la radiocirugía presentó menos frecuencia de complicaciones que el tratamiento endovascular con intención curativa. A largo plazo, el resultado clínico evaluado con la escala de Rankin modificada entre ambos grupos de tratamiento fue similar.
- 2) La radiocirugía presentó un costo por oclusión completa lograda inferior que el tratamiento endovascular con intención curativa, con un coste efectividad incremental de la embolización sobre la radiocirugía de 39.912 euros por oclusión completa lograda.
- 3) Cuando se analizaron las variables en relación a que hubiera ocurrido una hemorragia asociada al tratamiento, la presencia de aporte elocuente y el tratamiento endovascular se identificaron como variables independientes asociadas al riesgo de hemorragia.
- 4) Cuando se analizaron las variables relacionadas con un resultado clínico desfavorable, se observó que la localización elocuente y el aporte elocuente se asocian con un resultado clínico desfavorable. La presencia de drenaje venoso superficial mostró ser una variable independiente de protección.
- 5) No se pudo validar las escalas de predicción de riesgo en embolización ni la escala AVICH en este estudio, debido al tamaño muestral del que disponemos. Probablemente la escala AVICH sea válida, al igual que la escala Buffalo para predecir mal pronóstico en el tratamiento endovascular y la escala de Puerto Rico para predecir obliteración. Es necesario realizar un estudio con mayor tamaño muestral para poder confirmar estas sugerencias y validar las escalas.
- 6) Las escalas quirúrgicas no se mostraron validas para predecir los resultados obtenidos por los otros tipos de tratamiento.
- 7) Posiblemente, entre las herramientas terapéuticas de las que se dispone en la actualidad, la mejor estrategia para el tratamiento de las malformaciones de alto grado sea el tratamiento radioquirúrgico, asistido con embolización para el tratamiento de los factores angioarquitectónicos predisponentes a la hemorragia, cuando estos estén presentes.

Derivado de los resultados, también se puede concluir que la diferencia del tiempo necesario para conseguir la oclusión de la malformación con tratamiento endovascular versus radiocirugía no es diferente en este estudio.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. *Yasargil MG. No Title. Microneurosurgery Stuttgart : Georg Thieme Verlag. 1988.*
2. *Melo, R. F., Flores, G. L., Díaz, B. E., García, O. C., Molina, W. B., Maeso, I. G.& Zarate FO de las MH. Centro Internacional de Restauración Neurológica, Ciudad Habana , Cuba Malformaciones arteriovenosas propiamente dichas ( MAV ). Angiomas cavernosos . Malformaciones venosas Telangiectasias capilares. (1628).*
3. *MCCORMIK WF. The pathology of vascular (arteriovenous) malformations. J Neurosurg. 1966;24:807–16*
4. *Mandybur TI, Nazek M. Cerebral arteriovenous malformations. A detailed morphological and immunohistochemical study using actin. Arch Pathol Lab Med. 1990;114(9):970–3.*
5. *Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, O’Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR MR. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1988;mar; 68(3):352–7.*
6. *Berman MF1, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES Jr, Mohr JP YW. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2000;Aug; 47(2):389–96 discusion 297.*
7. *Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown Jr RD, Kondziolka D, Rosenwasser R, et al. Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. Circulation. 2001 May 29;103(21):2644–57.*
8. *Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Vaart K, Niemela M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. Neurosurgery. 2008 Nov;63(5):823–31.*
9. *Achrol AS, Guzman R, Varga M, Adler JR, Steinberg GK, Chang SD. Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: implications for risk stratification in natural history and posttreatment course. Neurosurg Focus. 2009;26(5):E9.*

10. Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology*. 1996 Apr 1;46(4):949–52.
11. Spetzler RF, Martin NA, Carter LP, Flom RA, Raudzens PA, Wilkinson E. Surgical management of large AVM's by staged embolization and operative excision. *J Neurosurg*. 1987;67(1):17–28.
12. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg*. 1990;73(3):387–91.
13. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al. Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): A multicentre, non-blinded, randomised trial. *Lancet*. 2014;383(9917):614–21.
14. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemelä M, Hernesniemi J. Risk of hemorrhage in patients with untreated spetzler-martin grade IV and V arteriovenous malformations: A long-term follow-up study in 63 patients. *Neurosurgery*. 2011;68(2):372–7.
15. Jayaraman M V., Marcellus ML, Do HM, Chang SD, Rosenberg JK, Steinberg GK, et al. Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: Is treatment justified? *Stroke*. 2007;38(2):325–9.
16. Iv MG. Intention-to-treat analysis of Spetzler–Martin Grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. 2003;98:3–7.
17. Kondziolka D, McLaughlin MR, Kestle JRW. Simple Risk Predictions for Arteriovenous Malformation Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995 Nov 1;37(5):851–5.
18. Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, Mast H, Sciacca RR, Mohr JP, et al. The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994 May;34(5):801-7; discussion 807-8.

19. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, Rosta L, Scienza R, Da Pian R. *The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations.* *Neurosurgery.* 1991 Mar;28(3):370–9.
20. Padilla-Vazquez F, Zenteno MA, Balderrama J, Escobar-de la Garma VH, Juan DS, Trenado C. *A proposed classification for assessing rupture risk in patients with intracranial arteriovenous malformations.* *Surg Neurol Int.* 2017;8:303.
21. da Costa L, Wallace MC, ter Brugge KG, O’Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. *The Natural History and Predictive Features of Hemorrhage From Brain Arteriovenous Malformations.* *Stroke.* 2009 Jan 1;40(1):100–5.
22. Milatović B, Tasić G, Nikolić I, Đorić I, Repac N, Šćepanović V, et al. *Determination of Predictive Anatomic Parameters for Bleeding of Brain Arteriovenous Malformations by Multidetector CT Angiography.* *Acta Clin Croat.* 2017 Dec;56(4):728–32.
23. Huang Z, Peng K, Chen C, Zeng F, Wang J, Chen F. *A Reanalysis of Predictors for the Risk of Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformation.* *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Aug [cited 2019 Apr 19];27(8):2082–7.
24. Mau CY, Sabourin VM, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. *SLAM: Stereotactic Radiosurgery of Large Arteriovenous Malformations: Meta-analysis of Hemorrhage in High-Grade Pollock-Flickinger Arteriovenous Malformations.* *World Neurosurg.* 2016;85:32–41.
25. Ecker RD. *Epistemology of Brain Arteriovenous Malformations.* *World Neurosurg.* 2016;89:697–8.
26. Lasjaunias P. *Age-groups in pial arteriovenous malformations.* *Vasc Dis neonates, infants Child Springer-Verlag.* 1997;253.
27. Lasjaunias P. *A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations.* *Interv Neuroradiol.* 1997;3(4):275–81.
28. Fleetwood IG, Steinberg GK. *Arteriovenous malformations.* *Lancet.* 2002;359(9309):863–73.
29. Moftakhar P, Hauptman JS, Malkasian D, Martin NA. *Cerebral arteriovenous*

- malformations. Part 1: cellular and molecular biology. Neurosurg Focus. 2009 May;26(5):E10.*
30. *Yasargil M. Enlargement, growth and regrowth of AVMs. Microneurosurg Thieme Verlag. 1987;138–60.*
  31. *Wautier MP, Boval B, Chappey O, Enjolras O, Wernert N, Merland JJ, et al. Cultured endothelial cells from human arteriovenous malformations have defective growth regulation. Blood. 1999;94(6):2020–8.*
  32. *Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, Llana JF, Hirano A, Casper D. Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. J Neurosurg. 1996;85(5):838–45.*
  33. *Sure U, Butz N, Siegel AM, Mennel HD, Bien S, Bertalanffy H. Treatment-induced neoangiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. Clin Neurol Neurosurg. 2001;103(1):29–32.*
  34. *Lenmyr F, Terent A, Syvanen A-C, Barbany G. Vascular endothelial growth factor gene expression in middle cerebral artery occlusion in the rat. Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Apr 1;49(4):488–93.*
  35. *Hashimoto T, Wu Y, Lawton MT, Yang G-Y, Barbaro NM, Young WL. Coexpression of angiogenic factors in brain arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2005;56(5):1058–65.*
  36. *LI X, WANG R, WANG X, XUE X, RAN D, WANG S. Relevance of IL-6 and MMP-9 to cerebral arteriovenous malformation and hemorrhage. Mol Med Rep. 2013 Apr;7(4):1261–6.*
  37. *Hollborn M, Stathopoulos C, Steffen A, Wiedemann P, Kohen L, Bringmann A. Positive Feedback Regulation between MMP-9 and VEGF in Human RPE Cells. Invest Ophthalmology Vis Sci. 2007 Sep 1;48(9):4360.*
  38. *Lee CZ, Yao JS, Huang Y, Zhai W, Liu W, Guglielmo BJ, et al. Dose–Response Effect of Tetracyclines on Cerebral Matrix Metalloproteinase-9 after Vascular Endothelial Growth Factor Hyperstimulation. J Cereb Blood Flow Metab. 2006*

Sep 4;26(9):1157–64.

39. Nikolaev SI, Vetiska S, Bonilla X, Boudreau E, Jauhiainen S, Rezai Jahromi B, et al. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain. *N Engl J Med*. 2018;378(3):250–61.
40. Martín-Algarra S, Fernández-Figueras MT, López-Martín JA, Santos-Briz A, Arance A, Lozano MD, et al. Guidelines for biomarker testing in metastatic melanoma: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2014;16(4):362–73.
41. BERROCAL A. Biomarcadores moleculares y genómica en melanoma. 2017;1–11.
42. Arai K, Lee S-R, Lo EH. Essential role for ERK mitogen-activated protein kinase in matrix metalloproteinase-9 regulation in rat cortical astrocytes. *Glia*. 2003 Sep;43(3):254–64.
43. Cockroft KM, Jayaraman M V., Amin-Hanjani S, Derdeyn CP, McDougall CG, Wilson JA. A Perfect Storm. *Stroke*. 2012;43(7):1979–81.
44. Barnett GH, Little JR, Ebrahim ZY, Jones SC, Friel HT. Cerebral circulation during arteriovenous malformation operation. *Neurosurgery*. 1987;20(6):836–42.
45. Batjer HH, Devous Sr MD, Meyer YJ, Purdy PD, Samson DS. Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated by normal perfusion pressure breakthrough. *Neurosurgery*. 1988;22(3):503–9.
46. Young WL, Pile-Spellman J, Prohovnik I, Kader A SB. Evidence for adaptive autoregulatory displacement in hypotensive cortical territories adjacent to arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994;34(4):601–11.
47. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65(4):476–83.
48. Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery*. 2010 Apr;66(4):702–13; discussion 713.

49. Lawton MT, Project UBAMS. Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery*. 2003;52(4):740–9.
50. Sociedad Española de Oncología. D, SPARC (Organization). *Oncología.. Vol. 27, Oncología (Barcelona)*. Ediciones Cutor; 2004. 38-41 p.
51. Voges J, Treuer H, Lehrke R, Kocher M, Staar S, Müller R-P, et al. Risk Analysis of LINAC Radiosurgery in Patients with Arteriovenous Malformation (AVM). In: *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 12*. Vienna: Springer Vienna; 1997. p. 118–23.
52. Mohanty CB, Indira Devi B, Somanna S, Bhat DI, Dawn R. Corpus callosum arteriovenous malformation with persistent trigeminal artery. *Br J Neurosurg*. 2011;25(6):736–40.
53. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Kassam A, Phuong LK, Liscak R, et al. Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. *Int J Radiat Oncol*. 2000 Mar 15 ;46(5):1143–8.
54. van den Berg R, Buis DR, Lagerwaard FJ, Nijeholt GJL à, Vandertop WP. EXTENSIVE WHITE MATTER CHANGES AFTER STEREOTACTIC RADIOSURGERY FOR BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. *Neurosurgery*. 2008 Dec 1;63(6):1064–70.
55. Qi XS, Schultz CJ, Li XA. Possible fractionated regimens for image-guided intensity-modulated radiation therapy of large arteriovenous malformations. *Phys Med Biol*. 2007 Sep 21;52(18):5667–82.
56. Lindvall P, Bergström P, Löfroth P-O, Hariz MI, Henriksson R, Jonasson P, et al. Hypofractionated Conformal Stereotactic Radiotherapy for Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery*. 2003 Nov 1;53(5):1036–43.
57. Aoyama H, Shirato H, Nishioka T, Kagei K, Onimaru R, Suzuki K, et al. Treatment outcome of single or hypofractionated single-isocentric stereotactic irradiation (STI) using a linear accelerator for intracranial arteriovenous malformation. *Radiother Oncol*. 2001 Jun 1;59(3):323–8.

58. Pollock BE, Storlie CB, Link MJ, Stafford SL, Garces YI, Foote RL. Comparative analysis of arteriovenous malformation grading scales in predicting outcomes after stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2016;1–7.
59. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2002;96(1):79–85.
60. Wegner RE, Oysul K, Pollock BE, Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, et al. A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(4):1147–50.
61. Koltz MT, Polifka AJ, Saltos A, Slawson RG, Kwok Y, Aldrich EF, et al. Long-term outcome of Gamma Knife stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations graded by the Spetzler-Martin classification: Clinical article. *J Neurosurg.* 2013;118(1):74–83.
62. Aoyama H, Shirato H, Katoh N, Kudo K, Asano T, Kuroda S, et al. Comparison of imaging modalities for the accurate delineation of arteriovenous malformation, with reference to stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol.* 2005 Jul 15;62(4):1232–8.
63. Sirin S, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Maitz AH, Lunsford LD. Prospective Staged Volume Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations: Indications and Outcomes in Otherwise Untreatable Patients. *Neurosurgery.* 2006 Jan 1;58(1):17–27.
64. AlKhalili K, Chalouhi N, Tjoumakaris S, Rosenwasser R, Jabbour P. Staged-volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: a review. *Neurosurg Focus.* 2014 Sep;37(3):E20.
65. Smith V, Verhey L, Serago CF. Comparison of radiosurgery treatment modalities based on complication and control probabilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998 Jan 15;40(2):507–13.
66. Kaul D, Badakhshi H, Gevaert T, Pasemann D, Budach V, Tulaesca C, et al. Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* 2015 Apr 21;157(4):559–64.

67. Gevaert T, Levivier M, Lacornerie T, Verellen D, Engels B, Reynaert N, et al. *Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations and acoustic neuromas. Radiother Oncol. 2013 Feb;106(2):192–7.*
68. Hsu S-M, Lai Y-C, Jeng C-C, Tseng C-Y. *Dosimetric comparison of different treatment modalities for stereotactic radiotherapy. Radiat Oncol. 2017 Dec 16;12(1):155.*
69. Cho YH, Lee JM, Lee D, Park JH, Yoon K, Kim SO, et al. *Experiences on two different stereotactic radiosurgery modalities of Gamma Knife and Cyberknife in treating brain metastases. Acta Neurochir (Wien). 2015 Nov 17;157(11):2003–9.*
70. Blamek S, Grządziel A, Miszczyk L. *Robotic radiosurgery versus micro-multileaf collimator: a dosimetric comparison for large or critically located arteriovenous malformations. Radiat Onco]. 2013 Dec 23;8(1):205.*
71. Solomon RA CE. *ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE BRAIN. N Engl J Med.*
72. Dawson RC, Tarr RW, Hecht ST, Jungreis CA, Lunsford LD, Coffey R, et al. *Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: results after 1 and 2 years. AJNR Am J Neuroradiol. 1990 Sep 1;11(5):857–64.*
73. Marks MP, Marcellus ML, Santarelli J, Dodd RL, Do HM, Chang SD, et al. *Embolization Followed by Radiosurgery for the Treatment of Brain Arteriovenous Malformations (AVMs). World Neurosurg. 2017 Mar 1;99:471–6.*
74. Aditya IYER, Marissa D'SOUZA GKS. *Embolization before stereotactic radiosurgery for the treatment of brain arteriovenous malformations - Journal of Neurosurgical Sciences 2018 August;62(4):514-8 - Minerva Medica - Journals. J Neurosurg Sci . 2018;62(4):514–8.*
75. Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. *EMBOLIZATION BEFORE RADIOSURGERY REDUCES THE OBLITERATION RATE OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. Neurosurgery. 2007 Mar 1;60(3):443–52.*

76. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Dade Lunsford L. An analysis of the dose–response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. *Radiother Oncol.* 2002 Jun 1;63(3):347–54.
77. Starke RM, Kano H, Ding D, Lee JYK, Mathieu D, Whitesell J, et al. Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. *J Neurosurg.* 2017;126(January):36–44.
78. Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang BY, et al. Adjuvant Embolization With N -Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Stroke.* 2009 Aug 1;40(8):2783–90.
79. Houdart E, Labeyrie MA, Lenck S, Saint-Maurice JP. Treatment of AVM: Endovascular Methods. In: *Brain Arteriovenous Malformations.* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 121–47.
80. Yu SCH, Chan MSY, Lam JMK, Tam PHT, Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: initial success and rate of permanent cure. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Aug 1;25(7):1139–43.
81. Iosif C, Mendes G, Saleme S, Ponomarjova S, Silveira E, Caire F, et al. Endovascular transvenous cure for ruptured brain arteriovenous malformations in complex cases with high Spetzler-Martin grades. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1229–38.
82. Pierot L, Cognard C, Herbreteau D, Franssen H, van Rooij WJ, Boccardi E, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations using a liquid embolic agent: results of a prospective, multicentre study (BRAVO). *Eur Radiol.* 2013 Oct 8;23(10):2838–45.
83. Dumont TM, Kan P, Snyder K V, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. A proposed grading system for endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations: Buffalo score. *Surg Neurol Int.* 2015;6:3–7806.148847.
84. Feliciano CE, de León-Berra R, Hernández-Gaitán MS, Rodríguez-Mercado R. A proposal for a new arteriovenous malformation grading scale for neuroendovascular procedures and literature review. *P R Health Sci J.* 2010

- Jun;29(2):117–20.*
85. Bell DL, Leslie-Mazwi TM, Yoo AJ, Rabinov JD, Butler WE, Bell JE, et al. *Application of a Novel Brain Arteriovenous Malformation Endovascular Grading Scale for Transarterial Embolization. AJNR Am J Neuroradiol. 2015 Jul 1;36(7):1303–9.*
  86. Lopes DK, Moftakhar R, Straus D, Munich SA, Chaus F, Kaszuba MC. *Arteriovenous malformation embocure score: AVMES. J Neurointerv Surg. 2016 Jul;8(7):685–91.*
  87. Jin H, Jiang Y, Ge H, Luo J, Li C, Wu H, et al. *Comparison of Grading Scales Regarding Perioperative Complications and Clinical Outcomes of Brain Arteriovenous Malformations After Endovascular Therapy—Multicenter Study. World Neurosurg. 2017 Oct 1;106:394–401.*
  88. Beneš V, Bradáč O. *Brain arteriovenous malformations : pathogenesis, epidemiology, diagnosis, treatment and outcome. 239 p.*
  89. Wong J, Slomovic A, Ibrahim G, Radovanovic I, Tymianski M. *Microsurgery for ARUBA Trial (A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformation)-Eligible Unruptured Brain Arteriovenous Malformations. Stroke. 2017;48(1):136–44.*
  90. Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. *Intention-to-treat analysis of Spetzler—Martin Grades IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. J Neurosurg. 2003 Jan 1;98(1):3–7.*
  91. Robert T, Blanc R, Ciccio G, Gilboa B, Fahed R, Redjem H, et al. *Angiographic factors influencing the success of endovascular treatment of arteriovenous malformations involving the corpus callosum. J Neurointerv Surg. 2015 Oct;7(10):715–20.*
  92. Mau, Christine Y. Sabourin, Victor M, Gandhi, Chirag D. Prestigiacomo CJ. *Key Words: World Neurosurg. 2016;72(8):145–52.*
  93. Ding D, Yen C-P, Starke RM, Xu Z, Sun X, Sheehan JP. *Outcomes following single-session radiosurgery for high-grade intracranial arteriovenous*

- malformations. Br J Neurosurg. 2014 Oct 27;28(5):666–74.*
94. *Sorenson TJ, Brinjikji W, Bortolotti C, Kaufmann G, Lanzino G. Recurrent Brain Arteriovenous Malformations (AVMs): A Systematic Review. World Neurosurg. 2018 Aug;116:e856–66.*
  95. *Hamilton MG, Spetzler RF. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. Neurosurgery. 1994;34(1):2–7.*
  96. *ROBERT FS. A proposed grading system for arteriovenous malformations. JNeurosurg. 1986;65(4):6483.*
  97. *Ren Q, He M, Zeng Y, Liu Z, Liu H, Xu J. Microsurgery for intracranial arteriovenous malformation: Long-term outcomes in 445 patients. 2017*
  98. *Pollock BE, Gorman DA, Coffey RJ. Patient Outcomes after Arteriovenous Malformation Radiosurgical Management: Results Based on a 5- to 14-year Follow-up Study. Neurosurgery. 2003 Jun 1;52(6):1291–7.*
  99. *Miyawaki L, Dowd C, Wara W, Goldsmith B, Albright N, Gutin P, et al. Five year results of linac radiosurgery for arteriovenous malformations: outcome for large AVMS. Int J Radiat Oncol. 1999 Jul 15;44(5):1089–106.*
  100. *Moosa S, Chen C-J, Ding D, Lee C-C, Chivukula S, Starke RM, et al. Volume-staged versus dose-staged radiosurgery outcomes for large intracranial arteriovenous malformations. Neurosurg Focus. 2014;37(September):E18.*
  101. *Maesawa S, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Repeated radiosurgery for incompletely obliterated arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2000 Jun 1;92(6):961–70.*
  102. *Maruyama K, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: factors affecting outcome. J Neurosurg. 2004 Mar 1;100(3):407–13.*
  103. *Izawa M, Hayashi M, Chernov M, Nakaya K, Ochiai T, Murata N, et al. Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2005 Jan 1;102(Special\_Supplement):34–7. -p34.xml*

104. Ding D, Yen C-P, Starke RM, Xu Z, Sheehan JP. Effect of Prior Hemorrhage on Intracranial Arteriovenous Malformation Radiosurgery Outcomes. *Cerebrovasc Dis.* 2015;39(1):53–62.
105. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD. Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jun 1;38(3):485–90.
106. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol* 1999 Apr 1;44(1):67–74.
107. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg.* 1991 Oct 1;75(4):512–24.
108. Kim LJ, Albuquerque FC, Spetzler RF, McDougall CG. POSTEMBOLIZATION NEUROLOGICAL DEFICITS IN CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATIONSSTRATIFICATION BY ARTERIOVENOUS MALFORMATION GRADE. *Neurosurgery.* 2006 Jul 1;59(1):53–9.
109. Gross BA, Moon K, Mcdougall CG. Endovascular management of arteriovenous malformations. In: *Handbook of clinical neurology.* 2017. p. 59–68.
110. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg.* 2011 Jul 1;115(1):78–88.
111. Sure U, Battenberg E, Dempfle A, Tirakotai W, Bien S, Bertalanffy H. Hypoxia-inducible Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Are Expressed More Frequently in Embolized than in Nonembolized Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 2004 Sep 1 [cited 2019 Apr 19];55(3):663–70.
112. Kim GH, Hahn DK, Kellner CP, Hickman ZL, Komotar RJ, Starke RM, et al. Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factor After Treatment for

- Cerebral Arteriovenous Malformations. Stroke. 2008 Aug 1;39(8):2274–9.*
113. Yao JS, Zhai W, Fan Y, Lawton MT, Barbaro NM, Young WL, et al. Interleukin-6 Upregulates Expression of KDR and Stimulates Proliferation of Human Cerebrovascular Smooth Muscle Cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Mar 5;27(3):510–20.
114. Starke RM, Komotar RJ, Hwang BY, Hahn DK, Otten ML, Hickman ZL, et al. Systemic Expression of Matrix Metalloproteinase-9 in Patients With Cerebral Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery.* 2010 Feb 1;66(2):343–8.
115. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- $\alpha$  Induces Phenotypic Modulation in Cerebral Vascular Smooth Muscle Cells: Implications for Cerebral Aneurysm Pathology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Oct 17;33(10):1564–73.
116. Abumiya T, Sasaguri T, Taba Y, Miwa Y, Miyagi M. Shear Stress Induces Expression of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Flk-1/KDR Through the CT-Rich Sp1 Binding Site. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 Jun 1;22(6):907–13.
117. Buell TJ, Ding D, Starke RM, Webster Crowley R, Liu KC. Embolization-induced angiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci.* 2014 Nov 1;21(11):1866–71.
118. Heros RC. Spetzler—Martin Grades IV and V arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 2003 Jan 1;98(1):1–2.
119. Natarajan SK, Ghodke B, Britz GW, Born DE, Sekhar LN. MULTIMODALITY TREATMENT OF BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS WITH MICROSURGERY AFTER EMBOLIZATION WITH ONYX. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6):1213–26.
120. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1993 Jan 1;78(1):60–9.
121. Viñuela F, Dion JE, Duckwiler G, Martin NA, Lylyk P, Fox A, et al. Combined

- endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. J Neurosurg. 1991 Dec 1;75(6):856–64.*
122. *DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Mast H, Moohan N, Lu DC, Young WL, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with N-butyl cyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 1995 Oct 1;16(9):1801–7.*
123. *Donzelli GF, Nelson J, McCoy D, McCulloch CE, Hetts SW, Amans MR, et al. The effect of preoperative embolization and flow dynamics on resection of brain arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2019 May 17;1(aop):1–9.*
124. *Dion JE, Mathis JM. Cranial Arteriovenous Malformations. Neurosurg Clin N Am. 1994 Jul 1;5(3):459–74.*
125. *Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, et al. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. J Neurosurg. 1996 Jul 1;85(1):19–28.*
126. *Henkes H, Nahser H-C, Berg-Dammer E, Weber W, Lange S, Kühne D. Endovascular therapy of brain AVMs prior to radiosurgery. Neurol Res. 1998 Sep 20;20(6):479–92.*
127. *Andrade-Souza YM, Ramani M, Scora D, Tsao MN, terBrugge K, Schwartz ML. EMBOLIZATION BEFORE RADIOSURGERY REDUCES THE OBLITERATION RATE OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. Neurosurgery. 2007 Mar 1;60(3):443–52.*
128. *Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park K-J, Iyer A, Yang H, et al. Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. J Neurosurg. 2012 Aug 1;117(2):265–75.*
129. *Miyachi S, Negoro M, Okamoto T, Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, et al. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery. J Clin Neurosci. 2000 Sep 1;7:82–5.*
130. *Blackburn SL, Ashley WW, Rich KM, Simpson JR, Drzymala RE, Ray WZ, et al.*

- Combined endovascular embolization and stereotactic radiosurgery in the treatment of large arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2011 Jun 1;114(6):1758–67.*
131. *Sanchez-Mejia RO, McDermott MW, Tan J, Kim H, Young WL, Lawton MT. RADIOSURGERY FACILITATES RESECTION OF BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS AND REDUCES SURGICAL MORBIDITY. Neurosurgery. 2009 Feb 1;64(2):231–40.*
132. *Steinberg GK, Chang SD, Levy RP, Marks MP, Frankel K, Marcellus M. Surgical resection of large incompletely treated intracranial arteriovenous malformations following stereotactic radiosurgery. J Neurosurg. 1996 Jun 1;84(6):920–8.*
133. *Abla AA, Rutledge WC, Seymour ZA, Guo D, Kim H, Gupta N, et al. A treatment paradigm for high-grade brain arteriovenous malformations: volume-staged radiosurgical downgrading followed by microsurgical resection. J Neurosurg. 2015 Feb;122(2):419–32.*
134. *Chang SD, Marcellus ML, Marks MP, Levy RP, Do HM, Steinberg GK. Multimodality Treatment of Giant Intracranial Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 2003 Jul 1;53(1):1–13.*
135. *Natarajan SK, Ghodke B, Britz GW, Born DE, Sekhar LN. Multimodality Treatment of Brain Arteriovenous Malformations with Microsurgery After Embolization with Onyx: Single-Center Experience and Technical Nuances. Neurosurgery. 2008 Jun 1*
136. *Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg. 1997 Sep 1;87(3):352–7.*
137. *Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the Assessment of Outcomes in Stroke. Stroke]. 2002 Sep 1;33(9):2243–6.*
138. *van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.*

- Stroke*. 1988 May;19(5):604–7.
139. Neidert MC, Lawton MT, Mader M, Seifert B, Valavanis A, Regli L, et al. The AVICH score: a novel grading system to predict clinical outcome in arteriovenous malformation–related intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2016;92:292–7.
140. Claude J, Iii H, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston ; S Claiborne. *The ICH Score A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage* 2001.
141. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Kitahara T, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992 Feb;76(2):239–43.
142. Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, Stapf C, Young WL, MARS Coinvestigators F the M. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. *Neurology*. 2014 Aug 12;83(7):590–7.
143. van Beijnum J, van der Worp HB, Buis DR, Salman RA-S, Kappelle LJ, Rinkel GJE, et al. Treatment of Brain Arteriovenous Malformations. *JAMA*. 2011 Nov 9;306(18):2011.
144. Meybodi AT, Kim H, Nelson J, Hetts SW, Krings T, terBrugge KG, et al. Surgical Treatment vs Nonsurgical Treatment for Brain Arteriovenous Malformations in Patients with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Retrospective Multicenter Consortium Study. *Neurosurgery*. 2018 Jan 1;82(1):35–47.
145. Awad AJ, Walcott BP, Stapleton CJ, Ding D, Lee C-C, Loeffler JS. Repeat radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Clin Neurosci*. 2015 Jun 1;22(6):945–50.
146. Kano H, Flickinger JC, Nakamura A, Jacobs RC, Tonetti DA, Lehocky C, et al. How to improve obliteration rates during volume-staged stereotactic radiosurgery for large arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2018 Jul 1;1(aop):1–8.

147. Mast H, Young WL, Koennecke H-C, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, et al. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1065–8.
148. Begbie ME, Wallace GMF, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. *Postgrad Med J*. 2003 Jan 1;79(927):18–24.
149. Brinjikji W, Vivek ILG. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *Lit Rev J Neurosurg*. 2017;127:302.
150. Conti E, Zezza L, Ralli E, Caserta D, Musumeci MB, Moscarini M, et al. Growth factors in preeclampsia: A vascular disease model. A failed vasodilation and angiogenic challenge from pregnancy onwards? *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013 Oct;24(5):411–25.
151. Wasim M. Role of Leptin in Obesity. *J Obes Weight Loss Ther*. 2015 Apr 30;05(02):1–3.
152. Al Maskari MY, Alnaqdy AA. Correlation between Serum Leptin Levels, Body Mass Index and Obesity in Omanis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2006 Dec;6(2):27–31.
153. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(2):163–9.
154. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab*. 2010 Nov;21(11):643–51.
155. Xie Q, Chen XC, Gong Y, Gu YX. Leptin plays a role in ruptured human brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;105:221–4.
156. Neidert MC, Lawton MT, Kim LJ, Nerva JD, Kurisu K, Ikawa F, et al. International multicentre validation of the arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage (AVICH) score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Nov;89(11):1163–6.

157. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Niemelä M, Hernesniemi J. *Natural History of Arteriovenous Malformations: Presentation, Risk of Hemorrhage and Mortality. In Springer, Vienna; 2010. p. 65–9.*
158. Wilson JTL, Hareendran A, Hendry A, Potter J, Bone I, Muir KW. *Reliability of the Modified Rankin Scale Across Multiple Raters. Stroke. 2005 Apr 1;36(4):777–81.*
159. Banks JL, Marotta CA. *Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials. Stroke. 2007 Mar 1;38(3):1091–6.*
160. Wade DT, Collin C. *The Barthel ADL Index: A standard measure of physical disability? Int Disabil Stud. 1988 Jan 7;10(2):64–7.*
161. MacIsaac RL, Ali M, Taylor-Rowan M, Rodgers H, Lees KR, Quinn TJ. *Use of a 3-Item Short-Form Version of the Barthel Index for Use in Stroke. Stroke. 2017 Mar;48(3):618–23.*
162. Mohanty C, Ray S, Singhal A. *Relationship between Barthel Index (BI) and the Modified Rankin Scale (mRS) Score in Assessing Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. J Mar Med Soc. 2016;18(2):144.*
163. Sulter G, Steen C, Jacques De Keyser J De. *Use of the Barthel Index and Modified Rankin Scale in Acute Stroke Trials. Stroke. 1999 Aug;30(8):1538–41.*
164. Maguire J, Attia J. *Which version of the modified Rankin Scale should we use for stroke trials? Lump or split? Neurology. 2018 Nov 20;91(21):947–8.*
165. Hartmann A, Pile-Spellman J, Stapf C, Sciacca RR, Faulstich A, Mohr JP, et al. *Risk of Endovascular Treatment of Brain Arteriovenous Malformations. Stroke. 2002 Jul 1;33(7):1816–20.*
166. Lawton MT. *Seven AVMs: Tenets and Techniques for Resection. Thieme; 2014.*
167. Pollock BE, Storlie CB, Link MJ, Stafford SL, Garces YI, Foote RL. *Comparative analysis of arteriovenous malformation grading scales in predicting outcomes after stereotactic radiosurgery. J Neurosurg. 2017 Mar 1;126(3):852–8.*
168. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. *Prediction of Obliteration after Gamma Knife*

- Surgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 1997 Mar 1;40(3):425–31.*
169. *Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1998;89(1):104–11.*
170. *Pedroso AG, De Salles AAF, Tajik K, Golish R, Smith Z, Frighetto L, et al. Novalis Shaped Beam Radiosurgery of arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2004 Nov [cited 2019 Mar 31];101 Suppl 3:425–34.*
171. *Flores GL, Sallabanda K, dos Santos MA, Gutiérrez J, Salcedo JCBP, Beltrán C, et al. Linac Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Small Arteriovenous Malformations: Lower Doses Can Be Equally Effective. Stereotact Funct Neurosurg. 2011;89(6):338–45.*
172. *Chytka T, Liscak R, Kozubiková P, Vymazal J. Radiosurgery for Large Arteriovenous Malformations as a Single-Session or Staged Treatment. Stereotact Funct Neurosurg. 2015;93(5):342–7.*
173. *Patibandla MR, Ding D, Kano H, Xu Z, Lee JYK, Mathieu D, et al. Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin Grade IV and V arteriovenous malformations: an international multicenter study. J Neurosurg. 2018 Aug;129(2):498–507.*
174. *Fulbright RK, Chaloupka JC, Putman CM, Sze GK, Merriam MM, Lee GK, et al. MR of hereditary hemorrhagic telangiectasia: prevalence and spectrum of cerebrovascular malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 1998 Mar 1;19(3):477–84.*
175. *David JL, Todd ML, Robert WH, Eugene SF, Eric CF. Hypertension, Small Size, and Deep Venous Drainage Are Associated with Risk of Hemorrhagic Presentation of Cerebral Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 1998 Mar 1;42(3):481–9.*
176. *Brown RD, Wiebers DO, Torner JC, O’Fallon WM. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population-based study of intracranial vascular malformations in Olmsted County, Minnesota. J Neurosurg. 1996 Jul 1;85(1):29–32.*

177. Cenzato M, Boccardi E, Beghi E, Vajkoczy P, Szikora I, Motti E, et al. European consensus conference on unruptured brain AVMs treatment (Supported by EANS, ESMINT, EGKS, and SINCH). *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Jun 7;159(6):1059–64.
178. Fults D, Kelly DL. Natural History of Arteriovenous Malformations of the Brain: A Clinical Study. *Neurosurgery*. 1984 Nov 1;15(5):658–62.
179. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Jan 1;49(1):1–10.
180. Reitz M, von Spreckelsen N, Vettorazzi E, Burkhardt T, Grzyska U, Fiehler J, et al. Angioarchitectural Risk Factors for Hemorrhage and Clinical Long-Term Outcome in Pediatric Patients with Cerebral Arteriovenous Malformations. *World Neurosurg*. 2016 May 1;89:540–51.
181. Graf CJ, Perret GE, Torner JC. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg*. 1983;58(3):331–7.
182. Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, Zabramski JM, Flom RA, Zimmerman RS. Relationship of perfusion pressure and size to risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1992 Jun;76(6):918–23.
183. Ding D, Starke RM, Kano H, Lee JYK, Mathieu D, Pierce J, et al. Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations: an international multicenter study. *J Neurosurg*. 2017 Mar 1;126(3):859–71.
184. Apsimon HT, Reef H, Phadke R V, Popovic EA. A Population-Based Study of Brain Arteriovenous Malformation Long-Term Treatment Outcomes. 2002 185. Starke RM, Komotar RJ, Otten ML, Hahn DK, Fischer LE, Hwang BY, et al. Adjuvant Embolization With N -Butyl Cyanoacrylate in the Treatment of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Stroke*. 2009 Aug 1;40(8):2783–90.
186. Du R, Keyoung HM, Dowd CF, Young WL, Lawton MT. THE EFFECTS OF DIFFUSENESS AND DEEP PERFORATING ARTERY SUPPLY ON OUTCOMES AFTER MICROSURGICAL RESECTION OF BRAIN

- ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS. *Neurosurgery*. 2007 Apr 1;60(4):638–48.
187. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. *J Neurosurg*. 2013 Feb 1;118(2):437–43.
188. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw A V, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1350–5.
189. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace MC. Large and Deep Brain Arteriovenous Malformations Are Associated With Risk of Future Hemorrhage. *Stroke*. 2002 May 1;33(5):1220–4.
190. Willinsky R, Lasjaunias P, Terbrugge K, Pruvost P. Brain arteriovenous malformations: analysis of the angio-architecture in relationship to hemorrhage (based on 152 patients explored and/or treated at the hospital de Bicêtre between 1981 and 1986). *J Neuroradiol*. 1988;15(3):225–37.
191. Turjman F, Massoud TF, Viñuela F, Sayre JW, Guglielmi G, Duckwiler G. Correlation of the Angioarchitectural Features of Cerebral Arteriovenous Malformations with Clinical Presentation of Hemorrhage. *Neurosurgery*. 1995 Nov 1;37(5):856–61.
192. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D. Factors That Predict the Bleeding Risk of Cerebral Arteriovenous Malformations. *Stroke*. 1996 Jan;27(1):1–6.
193. Xiao F, Gorgulho AA, Lin C-S, Chen C, Agazaryan N, Viñuela F, et al. Treatment of Giant Cerebral Arteriovenous Malformation: Hypofractionated Stereotactic Radiation as the First Stage. *Neurosurgery*. 2010 Nov 1;67(5):1253–9.
194. Veznedaroglu E, Andrews DW, Benitez RP, Downes MB, Werner-Wasik M, Rosenstock J, et al. Fractionated Stereotactic Radiotherapy For the Treatment of Large Arteriovenous Malformations with or without Previous Partial Embolization. *Neurosurgery*. 2004 Sep 1;55(3):519–31.

195. Miyamoto S, Hashimoto N, Nagata I, Nozaki K, Morimoto M, Taki W, et al. *Posttreatment Sequelae of Palliatively Treated Cerebral Arteriovenous Malformations. Neurosurgery. 2000 Mar 1;46(3):589–95.*
196. Wu EM, El Ahmadieh TY, McDougall CM, Aoun SG, Mehta N, Neeley OJ, et al. *Embolization of brain arteriovenous malformations with intent to cure: a systematic review. J Neurosurg. 2019 Jan 1;1(aop):1–12.*
197. Andreou A, Ioannidis I, Laloo S, Nickolaos N, Byrne J V. *Endovascular treatment of intracranial microarteriovenous malformations. J Neurosurg. 2008 Dec 1;109(6):1091–7.*
198. Katsaridis V, Papagiannaki C, Aimar E. *Curative embolization of cerebral arteriovenous malformations (AVMs) with Onyx in 101 patients. Neuroradiology. 2008 Jul 12;50(7):589–97.*
199. Chung W-Y, Shiau C-Y, Wu H-M, Liu K-D, Guo W-Y, Wang L-W, et al. *Staged radiosurgery for extra-large cerebral arteriovenous malformations: method, implementation, and results. J Neurosurg. 2008 Dec 1;109(Supplement):65–72.*
200. Oermann EK, Ding D, Yen C-P, Starke RM, Bederson JB, Kondziolka D, et al. *Effect of Prior Embolization on Cerebral Arteriovenous Malformation Radiosurgery Outcomes. Neurosurgery. 2015 Sep 1;77(3):406–17.*
201. Awad AJ, Walcott BP, Stapleton CJ, Ding D, Lee C-C, Loeffler JS. *Repeat radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. J Clin Neurosci. 2015 Jun;22(6):945–50.*
202. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang H, Flannery TJ, Awan NR, et al. *Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. J Neurosurg. 2012 Jan;116(1):21–32.*
203. Hallett M. *Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. Brain Res Rev. 2001 Oct 1;36(2–3):169–74.*
204. Alawieh A, Zhao J, Feng W. *Factors affecting post-stroke motor recovery: Implications on neurotherapy after brain injury. Behav Brain Re. 2018 Mar*

15;340:94–101.

205. Ding D, Chen C-J, Starke RM, Kano H, Lee JYK, Mathieu D, et al. Risk of Brain Arteriovenous Malformation Hemorrhage Before and After Stereotactic Radiosurgery. *Stroke*. 2019 May 2
206. Stapf C, Khaw A V, Sciacca RR, Hofmeister C, Schumacher HC, Pile-Spellman J, et al. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2003 Nov;34(11):2664–9.
207. Andrade-Souza YM, Zadeh G, Ramani M, Scora D, Tsao MN, Schwartz ML. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler—Martin grading system to predict radiosurgical outcome. *J Neurosurg*. 2005 Oct 1 [cited 2019 May 19];103(4):642–8.
208. Raffa SJ, Chi Y-Y, Bova FJ, Friedman WA. Validation of the radiosurgery-based arteriovenous malformation score in a large linear accelerator radiosurgery experience. *J Neurosurg*. 2009;111(4):832–9.



## **8. ANEXOS**



## ANEXO I: Análisis descriptivo de la muestra

En este apartado veremos un resumen del análisis de las principales variables del estudio.

<b>Tabla 1: Descriptivo de las principales variables cuantitativas del estudio</b>						
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Rango intercuartílico</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Edad	39,81	36	15,876	22	4	79
GCS	13,80	14,50	1,656	2	8	15
Nº de embolizaciones	3,81	3	3,022	3	0	20
Tiempo total de tratamiento (días)	675,54	279,00	1239,337	376	1	7300
Nº de Isocentros	2	2	0,258	0	1	3
Dosis administrada (Gy)	18,30	16,50	3,080	4	14	25
Porcentaje de volumen tras el mRS al diagnóstico	10,61	0	2,541	10	0	80
mRS al diagnóstico	1,23	1	0,887	1	0	4
mRS tras el tratamiento	1,11	1	1,240	2	0	5
Nº de aportes	3,32	3	1,872	2	1	10
Diámetro del aporte	1,79	1,80	0,523	1	1	4
Nº de drenajes	2,46	2	1,053	1	1	6
Diámetro del nido (Cm)	4,99	4,6	1,227	2,01	3,02	8,03
Volumen del nido (cc)	12,665	8,805	11,8164	15,110	7,19	51,80
Porcentaje de cierre de la MAV cuando	47	50	23,594	43	10	80
SM	3,75	4	0,662	1	3	5
SMS	6,72	7	1,192	2	5	9
RBAS	12,63	8,81	10,57	15,24	1,23	46,04
AVMES	4,96	5	1,085	2	3	8
Puerto Rico	3,23	3	1,053	1	1	8
Buffalo	2,65	3	0,744	3	1	4
AVICH	6,82	7	1,281	2	5	10

<b>Tabla 2: Descriptivo de las principales variables cualitativas demográficas y de diagnóstico del estudio</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Sexo	hombre	30	52,6
	mujer	27	47,4
HTT	Si	0	0
	No	57	100
IMC > 25	Si	6	10,5
	No	51	89,5
HTA	Si	9	15,8
	No	48	89,2
Diagnóstico incidental	Si	4	7
	No	53	93
Diagnóstico epilepsia	Si	28	49,1
	No	29	50,9
Diagnóstico hemorragia	Si	18	31,6
	No	39	68,4
Hemorragia intraventricular	Si	8	14
	No	48	84
Volumen de la hemorragia	<30 cc	52	91,2
	>30 cc	4	7
Diagnóstico secuestro vascular	Si	7	12,3
	No	50	87,7
Diagnóstico cefalea	Si	14	24,6
	No	43	75,4
Diagnóstico	1 diagnóstico	44	77,2
	≥2 diagnóstico	13	22,8

<b>Tabla 3: Descriptivo de las principales variables cualitativas de localización de las lesiones estudiadas</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Lateralidad	Izquierda	28	50
	Derecha	28	50
Localización elocuente	Si	46	80,7
	No	11	19,3
Área del lenguaje	Si	13	22,8
	No	44	77,2
Rolándica	Si	26	45,6
	No	31	54,4
Localización frontal	Si	20	35,1
	No	37	64,9
Localización temporal	Si	18	31,6
	No	39	68,4
Localización parieto-occipital	Si	21	36,8
	No	36	63,2
Localización ventricular/paraventricular	Si	1	1,8
	No	56	98,2
Localización profunda	Si	5	8,8
	No	52	91,2
Localización en el tronco	Si	0	0
	No	57	100
Localización cerebelosa	Si	1	1,8
	No	56	98,2
Afectación lobar o multilobar	1 lóbulo	47	82,5
	≥ 2 lóbulos	10	17,5

<b>Tabla 4: Descriptivo de las principales variables cualitativas angioarquitectónicas del estudio</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Aporte elocuente	Si	24	44,1
	No	33	57,9
Aporte a través de lentículo-estriadas	Si	35	61,4
	No	22	38,6
Estenosis venosa	Si	8	14
	No	49	86
Aneurismas venosos	Si	6	10,5
	No	51	89,5
Drenaje venoso profundo	Si	35	61,4
	No	22	38,6
Drenaje venoso superficial	Si	48	84,2
	No	9	15,8
Drenaje venoso único o combinado	Profundo	9	15,8
	Superficial	20	35,1
	Ambos	28	49,1
MAV fistulosa	Si	37	64,9
	No	20	35,1
Aneurismas intranidales o de flujo	Si	11	19,3
	No	46	80,7
MAV difusa	Si	18	31,6
	No	39	68,4

<b>Tabla 5: Descriptivo de las variables mRS dicotomizadas al diagnóstico y en el seguimiento</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
mRS al diagnóstico dicotomizada	0-2	52	91,2
	3-6	5	8,8
mRS post-tratamiento dicotomizada	0-2	50	89,3
	3-6	6	10,7

<b>Tabla 6: Descriptivo de las principales variables cualitativas de tratamiento</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Grupo de tratamiento	Embolización	26	45,6
	Radiocirugía	31	54,4
Radiocirugía en fraccionamiento o" stage	Si	26	45,6
	No	5	8,8
Radiocirugía en dosis única	Si	5	16,1
	No	26	83,9
Cubrimiento del PTI	Si	17	29,8
	No	14	24,6
Cirugía adyuvante	Si	14	24,6
	No	40	70,2
Oclusión en radiocirugía dosis única	Si	1	25,0
	No	3	75,0

<b>Tabla 7: Descriptivo de las variables de complicaciones</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Complicaciones totales	Si	32	57,1
	No	24	42,9
Tratamiento sin complicaciones	Si	24	42,9
	No	32	57,1
Reaparición o recanalización de la MAV	Si	2	3,5
	No	55	96,5
Complicación con hemorragia	Si	14	25
	No	42	75
Complicación con crisis	Si	5	8,8
	No	51	89,5
Complicación con isquemia	Si	5	8,9
	No	51	91,1
Complicación con quistes o radionecrosis	Si	2	3,5
	No	55	96,5
Complicación con edema	Si	2	3,5
	No	55	96,5

<b>Tabla 8: Descriptivo de las principales variables de resultados del tratamiento</b>			
<b>Variable</b>		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Clínica residual	Igual que al diagnóstico	18	31,6
	Resolución de la clínica	11	22,9
	Mejoría	8	16,5
	Nuevos déficits	11	22,9
Obliteración completa	Si	38	67,9
	No	18	32,1
Complicaciones totales	Si	32	57,1
	No	24	42,9
mRS post-tratamiento dicotomizada	0-2	50	89,3
	3-6	6	10,7

**Anexo II: Comparación de las variables en función del tipo de tratamiento.**

En este apartado se resalta el color gris aquellas variables que muestran diferencias estadísticamente significativas.

**Comparación de las variables cualitativas del estudio en función del tipo de tratamiento (embolización vs radiocirugía)**

Tabla 9: Comparación de Variables cualitativas demográficas entre tratamientos				
Variable		Embolización (N) (%)	Radiocirugía (N) (%)	p valor
Sexo	Mujer	15	12	0,186
		55,6%	44,4%	
	Hombre	11	18	
		37,9%	62,1%	
HTT	Si	0	0	.
		.	.	
	No	26	30	
		46,4%	53,6%	
IMC >25	Si	2	4	0,496
		33,3%	66,7%	
	No	24	26	
		48,0%	52,0%	
HTA	Si	4	5	0,896
		44,4%	55,6%	
	No	22	25	
		46,8%	53,2%	

<b>Tabla 10: Comparación de Variables cualitativas clínicas entre tratamientos</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Diagnóstico incidental	Si	3	1	0,328
		75,0%	25,0%	
	No	23	29	
		44,2%	55,8%	
Diagnóstico epilepsia	Si	9	18	0,050
		33,3%	66,7%	
	No	17	12	
		58,6%	41,4%	
Diagnóstico hemorragia	Si	8	10	0,838
		44,4%	55,6%	
	No	18	20	
		47,4%	52,6%	
Hemorragia intraventricular	Si	23	24	0,708
		48,9%	51,1%	
	No	3	5	
		37,5%	62,5%	
Volumen de la hemorragia	< 30 cc	25	26	0,613
		49,0%	51,0%	
	>30 cc	1	3	
		25,0%	75,0%	
Diagnóstico de secuestro	Si	2	5	0,431
		28,6%	71,4%	
	No	24	25	
		49,0%	51,0%	
Diagnóstico de cefalea	Si	7	7	0,757
		50,0%	50,0%	
	No	19	23	
		45,2%	54,8%	
Diagnóstico múltiple	1 diagnóstico	23	20	0,050
		53,5%	46,5%	
	≥2 diagnósticos	3	10	
		23,1%	76,9%	

<b>Tabla 11: Comparación de Variables cualitativas de localización entre tratamientos</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Lateralidad	Izquierda	11	16	0,341
		40,7%	59,3%	
	Derecha	15	13	
		53,6%	46,4%	
Elocuencia	Si	17	28	0,009
		37,8%	62,2%	
	No	9	2	
		81,8%	18,2%	
Frontal	Si	10	9	0,505
		52,6%	47,4%	
	No	16	21	
		43,2%	56,8%	
Temporal	Si	10	8	0,346
		55,6%	44,4%	
	No	16	22	
		42,1%	57,9%	
Parieto-occipital	Si	8	13	0,333
		38,1%	61,9%	
	No	18	17	
		51,4%	48,6%	
Ventricular/ paraventricular	Si	0	1	1,000
		0,0%	100,0%	
	No	26	29	
		47,3%	52,7%	
Profunda	Si	4	1	0,172
		80,0%	20,0%	
	No	22	29	
		43,1%	56,9%	
Tronco	Si	0	0	.
		.	.	
	No	26	30	
		46,4%	53,6%	
Cerebelosa	Si	0	1	1,000
		0,0%	100,0%	
	No	26	29	
		47,3%	52,7%	
Afectación lobar o multilobar	1 lóbulo	21	25	1,000
		45,7%	54,3%	
	≥ 2 lóbulos	5	5	
		50,0%	50,0%	

<b>Tabla 12: Comparación de Variables de elocuencia entre tratamientos</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Elocuencia	Si	17	28	0,009
		37,8%	62,2%	
	No	9	2	
		81,8%	18,2%	
Área del lenguaje	Si	6	7	0,982
		46,2%	53,8%	
	No	20	23	
		46,5%	53,5%	
Localización Rolándica	Si	9	16	0,160
		36,0%	64,0%	
	No	17	14	
		54,8%	45,2%	

<b>Tabla 13: Comparación de Variables cualitativas angioarquitectónicas entre</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Aporte elocuente	Si	10	14	0,536
		41,7%	58,3%	
	No	16	16	
		50,0%	50,0%	
Aporte a través de lenticuloestriadas	Si	11	24	0,004
		31,4%	68,6%	
	No	15	6	
		71,4%	28,6%	
Estenosis Venosa	Si	4	4	1.000
		50,0%	50,0%	
	No	22	26	
		45,8%	54,2%	
Aneurismas venosos	Si	2	3	1.000
		40,0%	60,0%	
	No	24	27	
		47,1%	52,9%	
Drenaje venoso profundo	Si	12	22	0,038
		35,3%	64,7%	
	No	14	8	
		63,6%	36,4%	
Drenaje venosos superficial	Si	23	24	0,481
		48,9%	51,1%	
	No	3	6	
		33,3%	66,7%	
Drenaje venoso	Profundo	3	6	0,114
		33,3%	66,7%	
	Superficial	13	7	
		65,0%	35,0%	
	Ambos	10	17	
		37,0%	63,0%	
MAV Fistulosa	Si	19	18	0,303
		51,4%	48,6%	
	No	7	12	
		36,8%	63,2%	
Aneurismas intranidales o de flujo	Si	8	3	0,052
		72,7%	27,3%	
	No	18	27	
		40,0%	60,0%	
AVM difusa	Si	7	11	0,436
		38,9%	61,1%	
	No	19	19	
		50,0%	50,0%	

<b>Tabla 14: Comparación de Variables cualitativas de tratamiento entre ambos grupos de tratamiento</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Cirugía adyuvante	Si	10	4	0,05
		71,4%	28,6%	
	No	16	23	
		41,0%	59,0%	

<b>Tabla 15: Comparación de mRS dicotomizado al diagnóstico y en el seguimiento a los 4 años en ambos grupos de tratamiento</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
mRs al diagnóstico dicotomizada	0-2	26	26	0,356
		50%	50%	
	3-6	1	4	
		20%	80%	
mRs en el seguimiento dicotomizada	0-2	48,0%	52,0%	1,000
		3	3	
	3-6	50%	50%	
		48,0%	52,0%	

<b>Tabla 16: Comparación de complicaciones entre tratamientos</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Complicaciones	Si	19	13	0,050
		59,4%	40,6%	
	No	8	16	
		33,3%	66,7%	
Sin complicaciones	Si	8	15	0,116
		34,8%	65,2%	
	No	18	14	
		56,3%	43,8%	
Repermeabilización/ recanalización	Si	1	1	1.000
		50,0%	50,0%	
	No	25	29	
		46,3%	53,7%	
Hemorragia	Si	11	3	0,007
		78,6%	21,4%	
	No	15	26	
		36,6%	63,4%	
Empeoramiento o aparición de crisis comiciales	Si	5	0	0,019
		100,0%	0,0%	
	No	21	29	
		42,0%	58,0%	
Evento isquémico	Si	2	3	1,000
		40,0%	60,0%	
	No	24	26	
		48,0%	52,0%	
Aparición de crisis o radionecrosis	Si	0	2	0,494
		0,0%	100,0%	
	No	26	28	
		48,1%	51,9%	
Aparición de edema	Si	1	1	1,000
		50,0%	50,0%	
	No	25	29	
		46,3%	53,7%	

<b>Tabla 17: Comparación de variables cualitativas de resultado de tratamiento entre los dos grupos</b>				
<b>Variable</b>		<b>Embolización</b>	<b>Radiocirugía</b>	<b>p valor</b>
Complicaciones	Si	19	13	0,050
		59,4%	40,6%	
	No	8	16	
		33,3%	66,7%	
mRS dicotomizada en el seguimiento	0-2	24	26	1,000
		48,0%	52,0%	
	3-6	3	3	
		50%	50%	
Obliteración completa	Si	11	7	0.184
		61,1%	38,9%	
	No	16	22	
		42,1%	57,9%	

### Comparación de variables cuantitativas en función del grupo de tratamiento

Se realiza la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk en ambos grupos y aceptamos la hipótesis de no normalidad ya que los valores de  $p < 0,05$  en la mayoría de las variables, por lo que procedimos a aplicar test no paramétricos (U de Mann-Whitney).

Tabla 18: Resumen del análisis de las variables cualitativas comparadas entre los grupos de tratamiento							
Variable	Embolización			Radiocirugía			P valor
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
Edad	41,42	15,857	26	38,45	16,025	31	0,639
GCS	13,85	1,804	26	13,77	1,547	30	0,443
Tiempo total de tratamiento	458,08	675,571	25	934,43	1666,956	21	0,326
% volumen de MAV que persiste tras el tratamiento	12,31	19,861	26	9,19	18,801	31	0,377
mRS al diagnóstico	0,85	0,732	26	1,55	0,888	31	0,002
Numero de aportes	3,69	1,914	26	3,00	1,807	31	0,085
Diámetro aporte	1,89	0,533	26	1,70	0,508	31	0,145
Número de venas de drenaje	2,23	0,951	26	2,65	1,112	31	0,154
Diámetro nido ( cm)	5,1273	1,34933	26	4,8919	1,12657	31	0,560
Volumen del nido	53,565	48,68818	26	187,947	124,80740	31	0,000
Porcentaje de cierre de MAV cuando ocurre complicación	40,00	28,284	5	54,00	18,166	5	0,399
mRS en el seguimiento	1,07	1,385	27	1,14	1,125	29	0,520

**ANEXO III: Comparación de las variables en función de si han sufrido hemorragia como complicación del tratamiento.**

En este apartado se realiza una comparación de las variables del estudio en función de si ha ocurrido una complicación con hemorragia. Se resalta en verde los p valor que son estadísticamente significativos.

<b>Tabla 19: Comparación de Variables cualitativas demográficas en función de si ha ocurrido complicación con hemorragia</b>				
<b>Variable</b>		<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>p valor</b>
Sexo	Mujer	6	23	0,440
		20,7%	79,3%	
	Hombre	8	19	
		29,6%	70,4%	
HTT	Si	0	0	.
		0%	.	
	No	0	0	
		0%	0%	
IMC >25	Si	1	5	0,618
		16,7%	83,3%	
	No	13	37	
		26,0%	74,0%	
HTA	Si	1	5	0,896
		11,1%	55,6%	
	No	13	34	
		27,7%	72,3%	
Tipo de tratamiento embolización vs radiocirugía)	Embolización	11	15	0,005
		42,3%	57,7%	
	Radiocirugía	3	27	
		10,0%	90,0%	

<b>Tabla 20: Comparación de Variables cualitativas angioarquitectónicas en función de la</b>				
<b>Variable</b>		<b>Hemorragia</b>	<b>No hemorragia</b>	<b>p valor</b>
Aporte elocuente	Si	3	21	0,061
		12,5%	87,5%	
	No	11	21	
		34,4%	65,6%	
Aporte a través de lenticuloestriadas	Si	8	26	0,752
		23,5%	76,5%	
	No	6	16	
		27,3%	72,7%	
Estenosis Venosa	Si	3	5	0,378
		37,5%	62,5%	
	No	11	37	
		22,9%	77,1%	
Aneurismas venosos	Si	1	5	0,618
		16,7%	83,3%	
	No	13	37	
		26%	74,0%	
Drenaje venoso profundo	Si	7	27	0,343
		20,6%	79,4%	
	No	7	15	
		31,8%	68,2%	
Drenaje venosos superficial	Si	12	35	0,834
		25,5%	74,5%	
	No	2	7	
		22,2%	77,8%	
Drenaje venoso	Profundo	2	7	0,813
		22,2%	77,8%	
	Superficial	6	14	
		30%	70%	
	Ambos	6	21	
		22,2%	77,8%	
MAV Fistulosa	Si	4	16	0,520
		20,0%	80%	
	No	10	26	
		27,8%	72,2%	
Aneurismas intranidales o de flujo	Si	4	7	0,332
		36,4%	63,6%	
	No	10	35	
		22,2%	77,8%	
AVM difusa	Si	4	14	0,741
		22,2%	77,8%	
	No	10	28	
		26,3%	73,3%	

**Tabla 21: Resumen del análisis de las variables cualitativas en relación a la aparición de complicación con hemorragia**

Variable	Se complica con hemorragia			No se complica con hemorragia			P valor
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
Edad	38,14	11,217	14	40,81	17,14	42	0,117
Número de aportes	3,79	2,225	14	3,17	1,766	42	0,269
Diámetro aporte	1,807	0,3668	14	1,793	0,5706	42	0,153
Número de venas de drenaje	2,50	1,160	14	2,45	1,041	42	0,308
Diámetro nido (cm)	5,10	1,52775	14	5,96	1,1454	42	0,115
Volumen del nido	6,8433	16,68533	14	14,3309	19,56029	42	0,013

**Tabla 22: Resumen del análisis de las variables cualitativas en relación a la aparición de complicación con hemorragia en el grupo de embolización**

Variable	Se complica con hemorragia			No se complica con hemorragia			P valor
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
Edad	39,55	11,784	11	42,80	18,575	15	0,059
Número de portes	3,73	1,618	11	3,67	2,160	15	0,623
Diámetro aporte	1,782	0,3737	11	1,967	0,6264	15	0,075
Número de venas de drenaje	2,36	1,206	11	2,13	0,743	15	0,042
Diámetro nido (cm)	5,1082	1,70274	11	5,1413	1,08617	15	0,039
Volumen del nido	6,1772	6,497380	11	4,75467	3,355505	15	0,094

**Tabla 23: Resumen del análisis de las variables cualitativas en relación a la aparición de complicación con hemorragia en el grupo de radiocirugía**

Variable	Se complica con hemorragia			No se complica con hemorragia			P valor
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
Edad	33	8,544	3	39,70	16,550	27	0,267
Numero de aportes	4	4,359	3	2,89	1,476	27	0,002
Diámetro aporte	1,9	0,4000	3	1,696	0,5244	27	0,588
Número de venas de drenaje	3	1,000	3	2,63	1,149	27	0,635
Diámetro nido (cm)	5,0700	0,82018	3	4,8607	1,18506	27	0,393
Volumen del nido	9,2856	5,556702	3	19,6511	12,846768	27	0,171

#### ANEXO IV: Resultados en las escalas analizadas en el estudio

Para el contraste de hipótesis de estas variables se utiliza el estadístico U de Mann-Whitney previa realización de la prueba de normalidad utilizando el test de Shapiro-Wilk donde se observaba en casi todas las variables  $p < 0,05$ .

Tabla 24: Resumen de la puntuación en las escalas analizadas en este estudio							
Variable	Embolización			Radiocirugía			P valor
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
SM	3,63	0,742	27	3,87	0,571	30	0,115
SM_ Suple	6,52	1,341	27	6,90	1,029	30	0,160
RBAS	5,8711	4,71850	27	18,7150	10,72187	30	0,000
AVMES	5,11	1,251	27	4,83	0,913	30	0,619
Puerto-Rico	3,15	0,949	27	3,30	1,149	30	0,812
Buffalo	2,70	0,869	27	2,60	0,621	30	0,555
AVICH	6,63	1,305	27	7,00	1,254	29	0,330

### Evaluación de las escalas comparadas con la aparición de complicaciones

Para el contraste de hipótesis de estas variables se utiliza el estadístico U de Mann-Whitney previa realización de la prueba de normalidad utilizando el test de Shapiro-Wilk.

Tabla 25: Evaluación de las escalas comparadas con la aparición de complicaciones							
Variable	Complicaciones						P valor
	No			Si			
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
SM	3,79	0,658	24	3,72	0,683	32	0,654
SM_Suple	6,79	1,285	24	6,66	1,153	32	0,771
RBAS	14,1925	9,80956	24	11,6359	11,24761	32	0,155
AVMES	5,00	0,780	24	4,94	1,294	32	0,346
Puerto-Rico	3,29	1,268	24	3,19	0,896	32	0,923
Buffalo	2,67	0,761	24	2,66	0,745	32	0,928
AVICH	7,04	1,334	24	6,58	1,177	31	0,188

## Evaluación de escalas comparadas con la oclusión completa

Para el contraste de hipótesis de estas variables se utiliza nuevamente el estadístico U de Mann-Whitney previa realización de la prueba de normalidad utilizando el test de Shapiro-Wilk.

Tabla 26: Evaluación de las escalas comparadas con la aparición de obliteración							
Variable	Oclusión completa						P valor
	No			Si			
	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	
SM	3,78	0,732	18	3,74	0,644	38	0,892
SM_ Suple	6,89	1,323	18	6,63	1,149	38	0,586
RBAS	11,4422	9,30421	18	13,2882	11,30732	38	0,700
AVMES	5,22	1,353	18	4,84	0,945	38	0,454
Puerto-Rico	3,56	1,338	18	3,08	0,882	38	0,423
Buffalo	2,72	0,752	18	2,61	0,755	38	0,697
AVICH	7,06	1,514	18	6,71	1,160	38	0,520

## Correlación entre las escalas aplicadas al tamaño muestral

Se señala en gris las correlaciones fuertes o débiles entre escalas. Se señala en amarillo las correlaciones de las escalas con la escala mRS en el seguimiento.

Tabla 27: Correlaciones entre las escalas										
Rho de Spearman		SM	SM_	mRS	mRS outcome	RBAS	AVMES	Puerto-rico	Buffalo	AVICH
SM	r	1,000	0,731	0,083	0,180	0,354**	0,246	0,249	0,211	0,710
	Sig.	.	0,000	0,538	0,185	0,007	0,066	0,061	0,115	0,000
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
SM Suplementaria	r	0,731	1,000	0,072	0,255	0,263	0,231	0,253	0,198	0,866
	Sig.	0,000	.	0,592	0,058	0,048	0,083	0,058	0,140	0,000
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
mRS diagnóstico	r	0,083	0,072	1,000	0,379	0,306	-0,224	0,253	0,080	0,149
	Sig.	0,538	0,592	.	0,004	0,021	0,094	0,058	0,556	0,274
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
mRS seguimiento	r	0,180	0,255	0,379	1,000	0,197	-0,012	0,115	0,205	0,243
	Sig.	0,185	0,058	0,004	.	0,147	0,930	0,398	0,130	0,074
	N	56	56	56	56	56	56	56	56	55
RBAS	r	0,354	0,263	0,306	0,197	1,000	0,178	0,134	0,131	0,250
	Sig.	0,007	0,048	0,021	0,147	.	0,186	0,322	0,333	0,063
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
AVMES	r	0,246	0,231	-0,224	-0,012	0,178	1,000	0,257	0,322	0,227
	Sig.	0,066	0,083	0,094	0,930	0,186	.	0,054	0,015	0,092
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
Puerto-rico	r	0,249	0,253	0,253	0,115	0,134	0,257	1,000	0,677	0,171
	Sig.	0,061	0,058	0,058	0,398	0,322	0,054	.	0,000	0,209
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
Buffalo	r	0,211	0,198	0,080	0,205	0,131	0,322	0,677	1,000	0,161
	Sig.	0,115	0,140	0,556	0,130	0,333	0,015	0,000	.	0,235
	N	57	57	57	56	57	57	57	57	56
AVICH	r	0,710	0,866	0,149	0,243	0,250	0,227	0,171	0,161	1,000
	Sig.	0,000	0,000	0,274	0,074	0,063	0,092	0,209	0,235	.
	N	56	56	56	55	56	56	56	56	56

### Correlación de las escalas aplicadas al grupo de embolización

<b>Tabla 28: Correlaciones entre las escalas en el grupo de embolización</b>										
<i>Rho de Spearman</i>		SM	SM_	mRS	mRS	RBAS	AVMES	Puerto-	Buffalo	AVICH
SM	r	1,000	0,749	0,039	0,132	0,497	0,347	0,209	0,374	0,752
	Sig.	.	0,000	0,848	0,511	0,008	0,076	0,296	0,055	0,000
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
SM suplementaria	r	0,749	1,000	-0,026	0,210	0,538	0,234	0,246	0,411	0,880
	Sig.	0,000	.	0,896	0,293	0,004	0,240	0,216	0,033	0,000
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
mRS diagnóstico	r	0,039	-0,026	1,000	0,480	-0,103	-0,018	0,391	0,163	0,100
	Sig.	0,848	0,896	.	0,011	0,611	0,931	0,044	0,417	0,619
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
mRS seguimiento	r	0,132	0,210	0,480	1,000	0,251	-0,080	0,019	0,120	0,170
	Sig.	0,511	0,293	0,011	.	0,206	0,691	0,927	0,551	0,398
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
RBAS	r	0,497	0,538	-0,103	0,251	1,000	0,512	0,000	0,164	0,560
	Sig.	0,008	0,004	0,611	0,206	.	0,006	1,000	0,413	0,002
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
AVMES	r	0,347	0,234	-0,018	-0,080	0,512	1,000	0,324	0,354	0,300
	Sig.	0,076	0,240	0,931	0,691	0,006	.	0,099	0,070	0,128
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Puerto-rico	r	0,209	0,246	0,391*	0,019	0,000	0,324	1,000	0,729	0,135
	Sig.	0,296	0,216	0,044	0,927	1,000	0,099	.	0,000	0,503
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
Buffalo	r	0,374	0,411	0,163	0,120	0,164	0,354	0,729	1,000	0,368
	Sig.	0,055	0,033	0,417	0,551	0,413	0,070	0,000	.	0,059
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27
AVICH	r	0,752	0,880	0,100	0,170	0,560	0,300	0,135	0,368	1,000
	Sig.	0,000	0,000	0,619	0,398	0,002	0,128	0,503	0,059	.
	N	27	27	27	27	27	27	27	27	27

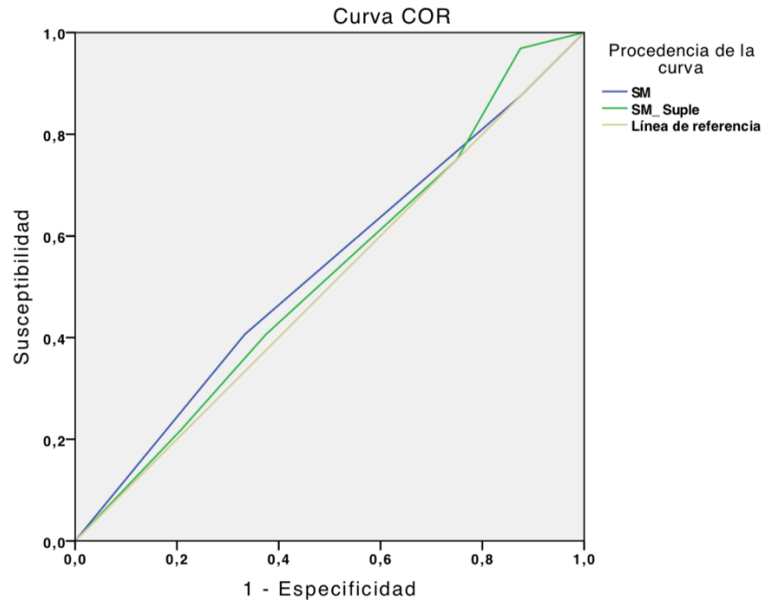
### Correlación de las escalas aplicadas al grupo de radiocirugía

<b>Tabla 29: Correlaciones entre las escalas en el grupo de radiocirugía</b>										
<i>Rho de Spearman</i>		<i>SM</i>	<i>SM_</i>	<i>mRS</i>	<i>mRS</i>	<i>RBAS</i>	<i>AVMES</i>	<i>Puerto-</i>	<i>Buffalo</i>	<i>AVICH</i>
<i>SM</i>	<i>r</i>	1,000	0,676	-	0,230	0,061	0,184	0,295	0,076	0,629
	<i>Sig.</i>	.	0,000	0,899	0,231	0,750	0,330	0,113	0,689	0,000
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>SM Suplementaria</i>	<i>r</i>	0,676	1,000	0,053	0,304	-0,142	0,303	0,248	-0,015	0,838
	<i>Sig.</i>	0,000	.	0,781	0,109	0,453	0,103	0,187	0,938	0,000
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>mRS diagnóstico</i>	<i>r</i>	-	0,053	1,000	0,336	0,047	-0,347	0,199	0,153	0,162
	<i>Sig.</i>	0,899	0,781	.	0,075	0,807	0,060	0,291	0,419	0,400
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>mRS seguimiento</i>	<i>r</i>	0,230	0,304	0,336	1,000	0,194	0,064	0,235	0,339	0,352
	<i>Sig.</i>	0,231	0,109	0,075	.	0,313	0,742	0,221	0,072	0,066
	<i>N</i>	29	29	29	29	29	29	29	29	28
<i>RBAS</i>	<i>r</i>	0,061	-0,142	0,047	0,194	1,000	-0,010	0,235	0,278	-0,060
	<i>Sig.</i>	0,750	0,453	0,807	0,313	.	0,960	0,212	0,137	0,758
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>AVMES</i>	<i>r</i>	0,184	0,303	-	0,064	-0,010	1,000	0,188	0,268	0,173
	<i>Sig.</i>	0,330	0,103	0,060	0,742	0,960	.	0,319	0,152	0,371
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>Puerto-rico</i>	<i>r</i>	0,295	0,248	0,199	0,235	0,235	0,188	1,000	0,630	0,208
	<i>Sig.</i>	0,113	0,187	0,291	0,221	0,212	0,319	.	0,000	0,278
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>Buffalo</i>	<i>r</i>	0,076	-0,015	0,153	0,339	0,278	0,268	0,630	1,000	-0,059
	<i>Sig.</i>	0,689	0,938	0,419	0,072	0,137	0,152	0,000	.	0,761
	<i>N</i>	30	30	30	29	30	30	30	30	29
<i>AVICH</i>	<i>r</i>	0,629	0,838	0,162	0,352	-0,060	0,173	0,208	-0,059	1,000
	<i>Sig.</i>	0,000	0,000	0,400	0,066	0,758	0,371	0,278	0,761	.
	<i>N</i>	29	29	29	28	29	29	29	29	29

## Anexo V: Curvas ROC de las escalas

### Curvas ROC de las Escalas Spetzler-Martin y Spetzler-Martin suplementaria

En la siguiente curva se evalúa su eficacia para predecir complicaciones.



Área bajo la curva

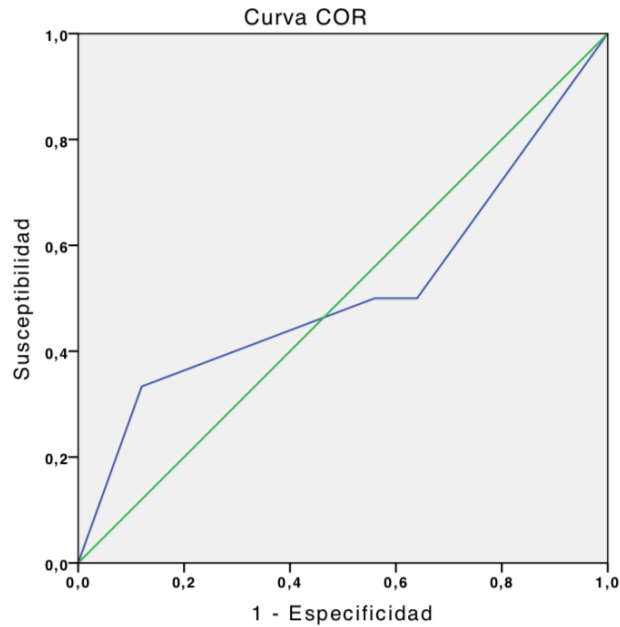
Variables resultado de contraste	Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
SM	,532	,078	,685	,379	,685
SM_Suple	,522	,079	,778	,367	,677

Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste	Positivo si es menor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
SM	2,00	,000	,000
	3,50	,406	,333
	4,50	,875	,875
	6,00	1,000	1,000
SM_Suple	4,00	,000	,000
	5,50	,219	,208
	6,50	,406	,375
	7,50	,750	,750
	8,50	,969	,875
	10,00	1,000	1,000

## Curvas ROC de las Escalas Spetzler-Martin y Spetzler-Martin suplementaria

En la siguiente curva se evalúa su eficacia para predecir mRS dicotomizada en buen pronóstico ( 0-2) y mal pronóstico (3-6)



### Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: SML

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,513	,150	,916	,219	,808

### Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: SML

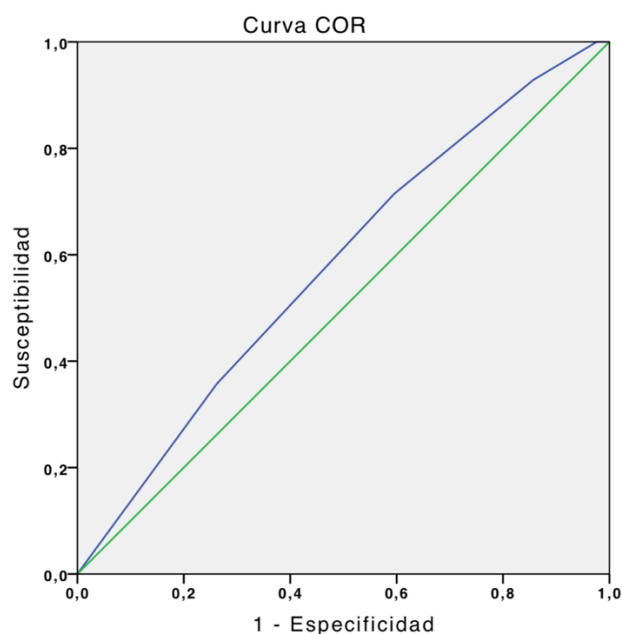
Positivo si es mayor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
,00	1,000	1,000
1,50	,500	,640
2,50	,500	,560
3,50	,333	,120
5,00	,000	,000

**Curvas ROC de las escalas AVMES, Buffalo, Puerto rico y AVICH, en la muestra del estudio.**

**Curvas ROC aplicadas a la totalidad de la muestra.**

Para la adquisición de estas curvas se toma como objetivo mRS de seguimiento dicotomizado.

**Escala AVMES**



**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: AVMES

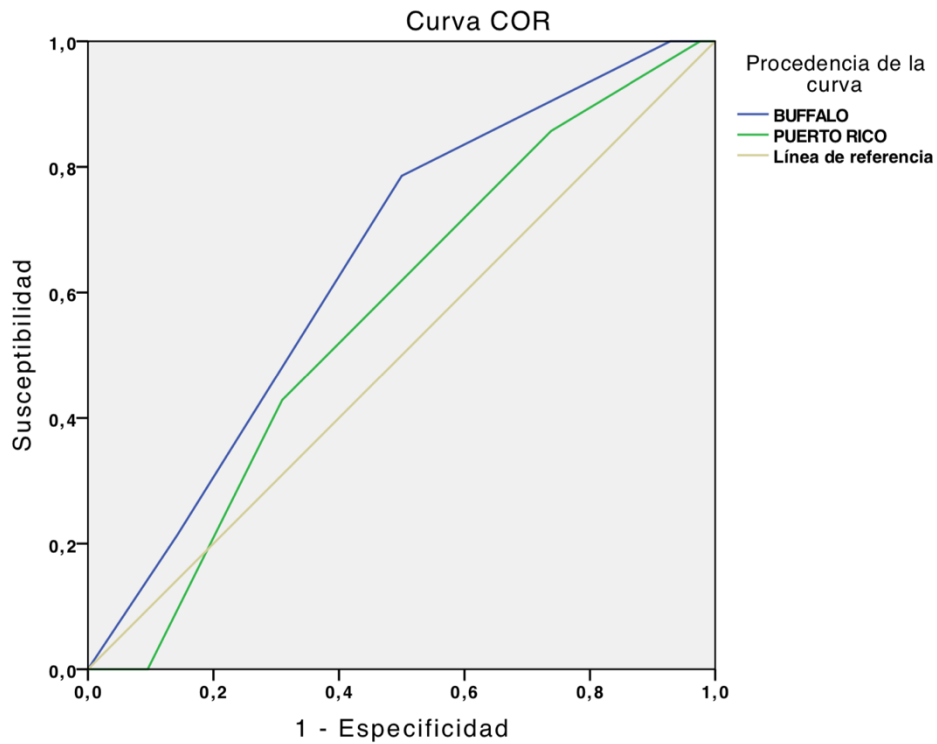
Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,579	,087	,379	,409	,749

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste: AVMES

Positivo si es menor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,00	,000	,000
4,50	,357	,262
5,50	,714	,595
6,50	,929	,857
7,50	1,000	,976
9,00	1,000	1,000

## Escalas de Buffalo y Puerto Rico



**Área bajo la curva**

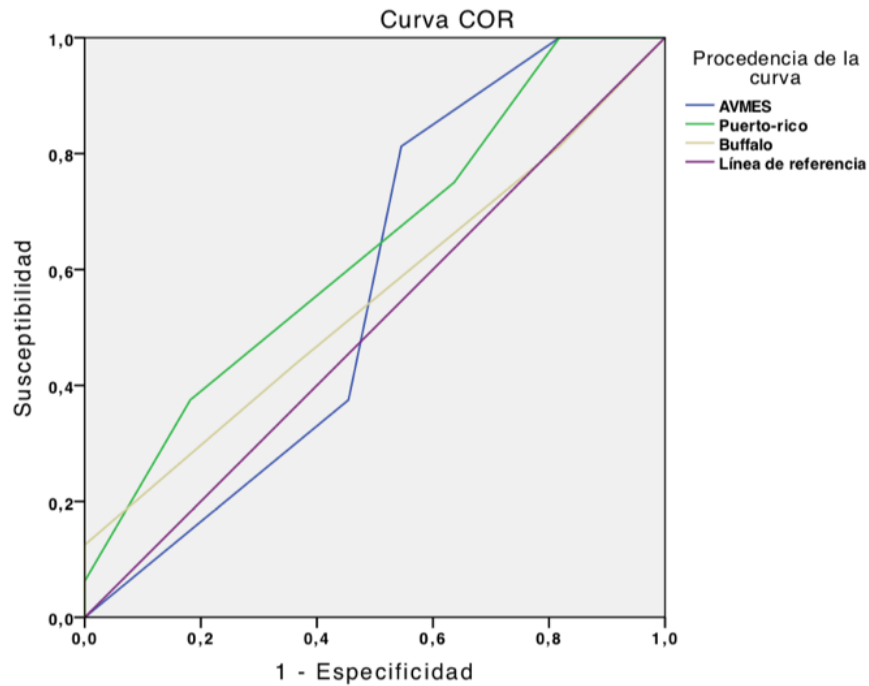
Variables resultado de contraste	Área	Error tip. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
BUFFALO	,648	,080	,100	,492	,804
PUERTO RICO	,566	,084	,461	,402	,730

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste: AVMES

Positivo si es menor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
3,00	,000	,000
4,50	,357	,262
5,50	,714	,595
6,50	,929	,857
7,50	1,000	,976
9,00	1,000	1,000

Se realizó además una curva ROC de las escalas AVMES, Buffalo y puerto rico para evaluar su capacidad de predecir obliteración.



**Área bajo la curva**

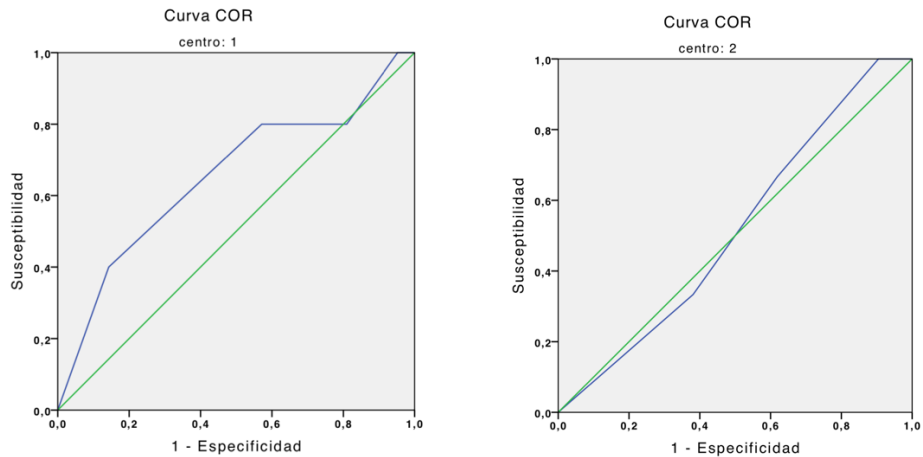
Variables resultado de contraste	Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
AVMES	,568	,124	,554	,326	,811
Puerto-rico	,636	,109	,236	,422	,851
Buffalo	,551	,112	,657	,332	,771

**Coordenadas de la curva**

Variables resultado de contraste	Positivo si es menor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
AVMES	3,00	,000	,000
	4,50	,375	,455
	5,50	,813	,545
	6,50	,938	,727
	7,50	1,000	,818
Puerto-rico	9,00	1,000	1,000
	,00	,000	,000
	1,50	,063	,000
	2,50	,375	,182
	3,50	,750	,636
Buffalo	4,50	1,000	,818
	6,00	1,000	1,000
	,00	,000	,000
	1,50	,125	,000
	2,50	,438	,364
	3,50	,813	,818
	5,00	1,000	1,000

## Escala AVMES evaluada en el grupo de embolización ( centro 1) y de Radiocirugía ( centro 2)

Se compara con mRS dicotomizada en el seguimiento para valorar la capacidad de predecir mRS en el seguimiento.



Área bajo la curva<sup>a,d</sup>

Variables resultado de contraste: AVMES

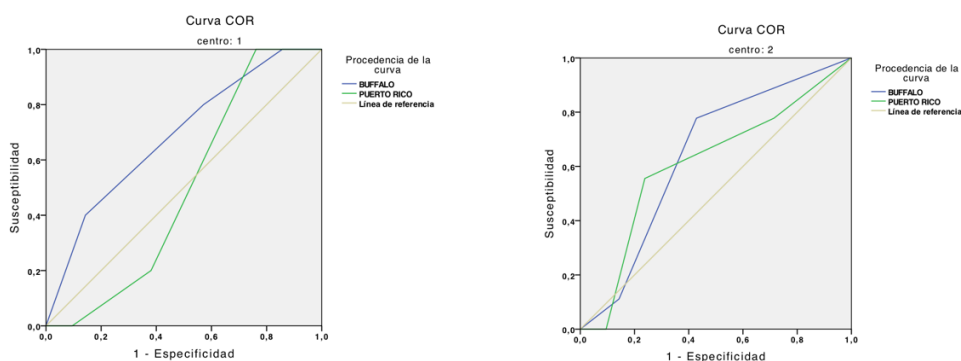
centro	Área	Error tip. <sup>b</sup>	Sig. asintótica <sup>c</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
1	,652	,150	,298	,359	,946
2	,516	,111	,892	,297	,734

Coordenadas de la curva<sup>a,c</sup>

Variables resultado de contraste: AVMES

centro	Positivo si es menor o igual que <sup>b</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
1	3,00	,000	,000
	4,50	,400	,143
	5,50	,800	,571
	6,50	,800	,810
	7,50	1,000	,952
2	9,00	1,000	1,000
	3,00	,000	,000
	4,50	,333	,381
	5,50	,667	,619
	6,50	1,000	,905
	8,00	1,000	1,000

## Escalas Buffalo y Puerto Rico aplicadas en el grupo de embolización ( centro 1) y de Radiocirugía ( centro 2)



Área bajo la curva<sup>a,d</sup>

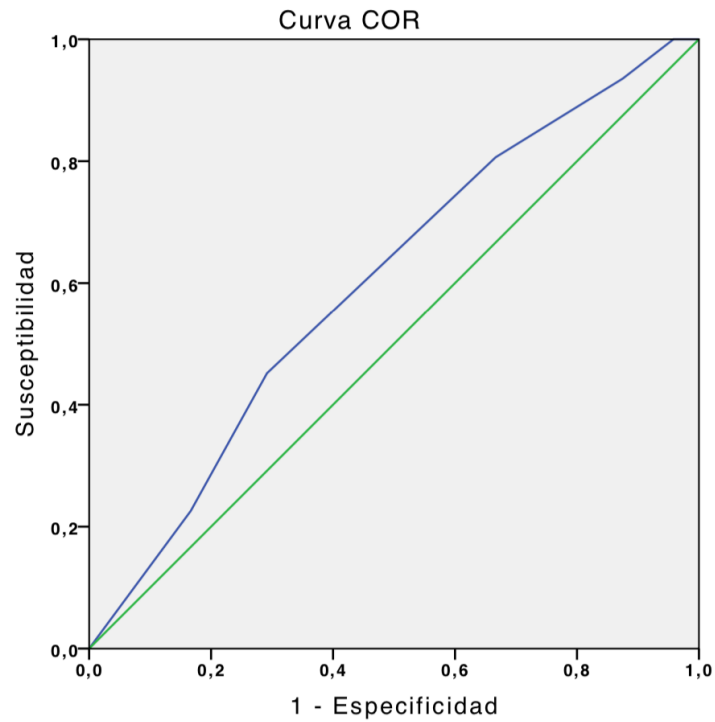
centro	Variables resultado de contraste	Área	Error típ. <sup>b</sup>	Sig. asintótica <sup>c</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
1	BUFFALO	,686	,131	,205	,429	,942
	PUERTO RICO	,495	,117	,974	,265	,725
2	BUFFALO	,643	,106	,222	,435	,851
	PUERTO RICO	,611	,117	,342	,382	,840

Coordenadas de la curva<sup>a,c</sup>

centro	Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que <sup>b</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
1	BUFFALO	,00	1,000	1,000
		1,50	1,000	,857
		2,50	,800	,571
		3,50	,400	,143
		5,00	,000	,000
	PUERTO RICO	,00	1,000	1,000
		1,50	1,000	,952
		2,50	1,000	,762
		3,50	,200	,381
		4,50	,000	,095
2	BUFFALO	1,00	1,000	1,000
		2,50	,778	,429
		3,50	,111	,143
		5,00	,000	,000
		PUERTO RICO	1,00	1,000
	2,50		,778	,714
	3,50		,556	,238
	4,50		,000	,095
	6,00		,000	,000

## Escala AVICH

Esta escala sólo se aplicó a los casos que se presentaron con diagnóstico de hemorragia y se evalúa mRS en el seguimiento.



Variables resultado de contraste: AVICH

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,601	,078	,203	,448	,753

### Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: AVICH

Positivo si es menor o igual que <sup>a</sup>	Sensibilidad	1 - Especificidad
4,00	,000	,000
5,50	,226	,167
6,50	,452	,292
7,50	,806	,667
8,50	,935	,875
9,50	1,000	,958
11,00	1,000	1,000

