



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS
TRATADAS CON RADIOCIRUGÍA (LINAC)
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N:
NEUROCIROGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :

DR. ENRIQUE DE OBIETA CRUZ

TUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO MARHX BRACHO



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2010

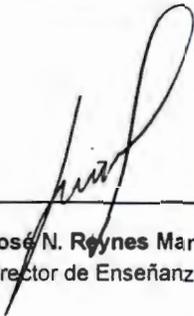
COAUTORES

Dr. José de Jesús Emilio Suárez Campos.
Radio-Oncólogo de la Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Sergio Moreno Jiménez.
Jefe de la Unidad de Radioneurocirugía
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dr. Ignacio Mora Magaña.
Departamento de Metodología
Instituto Nacional de Pediatría

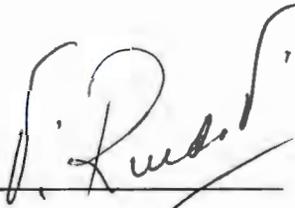
Directivos



Dr. José N. Reynes Manzur.
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera.
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Fernando Rueda Franco.
Profesor Titular del Curso de Neurociugía Pediátrica



Dr. Alfonso Martíx Bracho.
Tutor de Tesis



DEDICADO

En este caso debo confirmar la dedicatoria a todos mis seres queridos, maestros y amigos que siempre me apoyaron para llevar a buen término las metas planteadas.

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

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

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

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

A todos los maestros que guiaron mis pasos en la neurocirugía

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

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. ANTECEDENTES	4
IV. PREGUNTA DE INVESTICACION	10
V. HIPÓTESIS	11
VI. OBJETIVOS	11
VII. JUSTIFICACIÓN	12
VIII. METODOLOGÍA	12
IX. RESULTADOS	15
X. DISCUSIÓN	17
XI. CONCLUSIONES	18
XII. ANEXOS	19
XIII. TABLAS Y GRAFICAS	21
XIV. REFERENCIAS	25

I. RESUMEN

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

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas es multidisciplinario tanto en la población adulta como en la pediátrica, el cual puede ser mediante microcirugía, embolización y más recientemente la radiocirugía, que es el tratamiento de elección cuando el nido de la malformación es profundo y se encuentra en áreas elocuentes. La radiocirugía es un tratamiento seguro y eficaz para tratar malformaciones arteriovenosas en la población pediátrica.¹⁴

En el presente estudio se analizaron 27 pacientes con el diagnóstico de malformación arteriovenosa, diagnosticados por el servicio de Neurocirugía del INP, quienes eran candidatos a tratamiento con radiocirugía y fueron referidos al INNN para recibir dicho procedimiento, 4 de ellos con un tratamiento multifraccionado (DF) debido a volúmenes de la malformación muy grandes, con un volumen medio de 32 cm³, los otros 23 pacientes recibieron dosis única (DU), 16 (69.57%) de ellos fueron del género femenino y 7 (30.43%) del masculino, con una edad media de 13 años, mediana de 14 y un rango de 5 a 17 años. El volumen medio de las MAVS fue de 4.02 cm³, con una mediana de 3.04 cm³ y un rango de 0.36 – 15 cm³. Utilizamos un punto de corte de 4 cm³ para el análisis inferencial. La obliteración se documentó en el 61% de los casos, encontrando que los factores que se asocian a la oclusión son el volumen (OR 15; IC 95% 1.83 – 122.7, X² 6.14, p = 0.013), el RBAS y el RBAS modificado (OR 16.25; IC 95% 1.99 – 132.3, X² 6.65, p = 0.010) y la dosis presentó los siguientes resultados (OR 0.133; IC 95% 0.021 – 0.842, X² 4.41, p = 0.036).

CONCLUSION

El presente estudio sugiere que la radiocirugía es un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas en población pediátrica, y se encontró que los volúmenes menores de 4 cm^3 tienen mayores probabilidades de obliteración, de igual forma la dosis es un factor importante para la oclusión, observando que la prescripción de la dosis es similar a la del adulto.

El RBAS y el RBAS modificado son igual de eficaces para predecir la obliteración de la malformación en población pediátrica. El manejo multidisciplinario y la toma de decisiones colegiadas son la piedra angular en el tratamiento de las malformaciones en esta población al igual que en la del adulto.

II. INTRODUCCION

Las malformaciones arteriovenosas son una causa común de eventos vasculares hemorrágicos en población pediátrica, en contraste con los adultos, en donde las MAVS producen hemorragia, epilepsia, cefaleas y déficit neurológico progresivo.

La radiocirugía es otra forma de tratamiento para las malformaciones arteriovenosas, en especial para aquellas que no pueden ser resecadas por la morbilidad y mortalidad postoperatoria. En el presente estudio se identificaron aquellos factores que favorecen la obliteración, definida como la oclusión de la malformación arteriovenosa en un periodo de tiempo indefinido.

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

III. ANTECEDENTES

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

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

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

EMBRIOLOGÍA:

La teoría más popular sobre el origen de las malformaciones arteriovenosas, sostiene que el problema se desarrolla entre los días 45 y 60 de la embriogénesis, la circulación primitiva del cerebro inicia alrededor de la cuarta semana de la vida embrionaria, donde existe una red capilar sobre todo el cerebro. Algunos capilares se fusionan en estructuras

largas y luminares al tiempo que el plexo primitivo se diferencia en componentes aferentes, eferentes y capilares.

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

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

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

EPIDEMIOLOGIA:

La prevalencia de las MAVS, deriva de estudios cooperativos de hemorragia subaracnoidea, series de autopsias y del grupo de estudio de las malformaciones arteriovenosas, estimando una prevalencia de 140-300 por 100,000 habitantes, afectando por lo tanto al 0.14 – 0.50% de la población; estableciendo un riesgo de sangrado entre 1.3 – 4.0% anualmente después del diagnóstico de las MAVS que se presentaron sin

hemorragia, y del 17.8% anual en aquellos pacientes que se manifestó la malformación arteriovenosa con hemorragia. La morbilidad posterior a una hemorragia por MAV es del 53-81%, mientras que la mortalidad es del 10-17.6%.^{2,3,4}

TRATAMIENTO:

Actualmente existen tres modalidades de tratamiento para las malformaciones arteriovenosas: la microcirugía, terapia endovascular y radiocirugía, estas tienen un rol establecido en el tratamiento de esta patología. Por lo anterior la decisión final acerca del tratamiento más apropiado para cualquier paciente con una malformación arteriovenosa, debe tomar en cuenta diversos factores como son: la edad, el estado neurológico, factores de riesgo asociados y las características angioarquitectónicas de la lesión.^{4,5,6,7}

Se han utilizado diferentes tipos de radiación ionizante en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas como la obtenida por un tubo de rayos X, terapia multifraccionada o por un acelerador lineal de mega voltaje sin estereotaxia o con auxilio de ésta, administrando dosis única y multifraccionada, también se han utilizado los rayos gamma obtenidos de fuentes de cobalto igualmente utilizando o no la estereotaxia y de igual forma se ha utilizado el ciclotrón.⁸

HISTORIA DE LA RADIOCIRUGIA:

En cuatro décadas, desde que Lars Leksell propuso el término y la tecnología de radiocirugía estereotáctica, se ha utilizado para tratar una amplia variedad de malformaciones vasculares intracraneales y tumores cerebrales. Las malformaciones arteriovenosas (MAVS), son la patología con la indicación más precisa para recibir un

tratamiento radioquirúrgico, utilizando diferentes técnicas en todo el mundo. Muchos pioneros han abogado por la radiocirugía en dosis única, a dosis alta y pequeños volúmenes irradiados como una alternativa.

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

El primer gamma knife, una multifuente de cobalto, CO^{60} inicio en 1968 como una alternativa y herramienta práctica para el neurocirujano en la cirugía funcional convencional. En los siguientes doce años la principal indicación para la radiocirugía fueron las malformaciones arteriovenosas, en 1980 iniciaron en Buenos Aires, Argentina y Sheffield, Inglaterra nuevas unidades de gamma knife (GK). La primera unidad en Norteamérica fue inaugurada en Pittsburg, Pennsylvania en 1987.⁹

CAMBIOS RADIOBIOLÓGICOS:

La radiocirugía parece producir en las MAVS, una obliteración inducida por la proliferación celular en el endotelio, engrosamiento gradual de los vasos hasta que ocurre la oclusión, este proceso vaso oclusivo se desarrolla lentamente posterior a la radiocirugía, con la misma progresiva de la malformación arteriovenosa.¹⁰ El cambio más temprano posterior a la radiación ocurre en los vasos de menor calibre, caracterizado por edema de las células endoteliales acompañado de basofilia; a las semanas o meses la degeneración endoteial progresa a necrosis con aumento del exudado intersticial, ocurren fisuras en los vasos permitiendo microhemorragias (ruptura de la barrera hematoencefalica). En respuesta a esta lesión ocurre una tercera etapa con aumento en la actividad fibroblástica y hay una proliferación de las células endoteliales sobrevivientes con aumento en el

depósito de colágeno en la media de las paredes vasculares. Ocurre la fibrosis de la adventicia, mientras continua la proliferación de la intima como parte de la respuesta remodeladora e inflamatoria, ocurriendo así la obliteración del lumen vascular^{8,11}

FACTORES EN EL TRATAMIENTO CON RADIOCIRUGIA:

La radiocirugía es una modalidad efectiva en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas y menos invasiva que alcanza un intervalo de obliteración a los dos o tres años del procedimiento en el 60-89% de los casos; esto correlaciona de forma inversamente proporcional con el volumen del nido, ya que se logra un 100% de obliteración en las menores de 1 cm³, 85% en los que tienen un volumen de 1-4 cm³, y un 58% en los que tienen 4-10 cm³. Colombo también ha estudiado esta relación, pero respecto al diámetro de la MAV, y encontró un 96.5% de obliteración en las menores de 15 mm. 73.9% en las que su diámetro varió entre 15 y 25 mm, y 33.3% en las mayores de 25 mm. Un factor también fundamental es la dosis en los márgenes de la MAV, ya que, cuando es de 15 Gy, la obliteración completa obtenida es del 56.5%; pero cuando es de más de 20 o 25 Gy, se obtiene un 66.7 y 87.5% respectivamente.¹²

Mathis y cols. En 2002 en su serie de pacientes intervenidos con radiocirugía versus radiocirugía mas embolización en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas, mostró una eficacia relevante de la radiocirugía sola (OR 3.167; IC 95% 0.34 a 11.95, X² 6.63, p = 0.001)¹³

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

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

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

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

La complicación fundamental de este procedimiento radica en la hemorragia durante el período de latencia, que oscila en un 2.7-16%, ya que la aparición de un déficit neurológico relacionado con la radiación se encuentra sólo en el 2-5% de los casos, con una mortalidad entre el 0.9 y el 3%.^{2, 12} Los pacientes con obliteración parcial con presencia de nido malformativo remanente requieren resección quirúrgica, embolización o, como un concepto más reciente, la reirradiación y, en el caso de las malformaciones grandes, la irradiación por etapas.¹²

El tratamiento de las malformaciones arteriovenosas es multidisciplinario tanto en la población adulta como en la pediátrica, la radiocirugía es el tratamiento de elección cuando el nido de la malformación es profundo y se encuentra en áreas elocuentes. La radiocirugía es un tratamiento seguro y eficaz para tratar malformaciones arteriovenosas en la población pediátrica.¹⁴

Se han utilizado diferentes sistemas de gradación para las malformaciones arteriovenosas, para fines del proyecto emplearemos el sistema diseñado por Spetzler y Martin¹⁵ el cual es un sistema para predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad de los pacientes cuando son sometidos a una cirugía de exéresis de MAV.

El sistema de RBAS¹⁶ de sus siglas en inglés (radiosurgery based grading system) diseñado por Pollock y Flickinger en el 2002 es un sistema que predice el resultado posterior a la radiocirugía efectuada en un paciente con MAV; de igual forma los autores concluyen que este sistema sirve de guía clínica en la toma de decisiones para tratar pacientes con malformaciones arteriovenosas. Posteriormente los mismos autores modificaron su sistema en el 2008 y lo denominaron RBAS modificado.¹⁷

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tanto predice el volumen de la malformación arteriovenosa, la obliteración de la lesión en los pacientes pediátricos del INP, tratados con radiocirugía en el INNN?

V. HIPÓTESIS

El volumen de la malformación arteriovenosa es el factor que predice la obliteración en un 50 % de los pacientes pediátricos tratados con radiocirugía en el INNN.

VI. OBJETIVOS

Objetivo General: Determinar el volumen de las malformaciones arteriovenosas que se obliteran con tratamiento de radiocirugía.

Objetivos Específicos:

Primario: Determinar el volumen de las malformaciones arteriovenosas tratadas con radiocirugía en población pediátrica que se obliteraron exitosamente.

Secundario: Determinar la dosis de radiocirugía liberada en la lesión (isocentro) para obliterar exitosamente una malformación arteriovenosa

VII. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa del INP que no son candidatos a microcirugía, requieren un tratamiento con radiocirugía, debido a que no contamos con dicha tecnología, nuestros pacientes se envían al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía ya que es el único Instituto que cuenta con dicha tecnología, y se requiere un acelerador lineal (LINAC BrainLab Novalis 5.31 Alemania).

El Instituto Nacional de Pediatría se encarga de la preparación y cuidados postoperatorios del paciente. Es importante definir la evolución y el éxito en el tratamiento de los pacientes enviados al INNN.

Es importante definir cuales son los factores morfológicos que participan en la obliteración de las malformaciones arteriovenosas tratadas con radiocirugía en la población pediátrica, y así determinar la seguridad y eficacia del tratamiento en esta población. Actualmente se sigue definiendo el rol de la radiocirugía en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas en población pediátrica.¹⁸

VIII METODOLOGIA

DISEÑO: El presente estudio es prospectivo, retrolectivo, de intervención, longitudinal: ensayo clínico no aleatorizado, cuasiexperimental de antes y después.

POBLACION Y MUESTRA

Pacientes pediátricos con una malformación arteriovenosa del servicio de neurocirugía del INP no candidatos a microcirugía, que fueron tratados con radiocirugía, en el periodo comprendido de Marzo de 2003 a Junio del 2007, utilizando un acelerador lineal (LINAC BrainLab Novalis 5.31 Alemania), en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se incluyeron 29 pacientes los cuales cuentan con expediente completo y seguimiento de cuando menos dos años, fueron excluidos 2 pacientes por no contar con el seguimiento requerido. La población se dividió en dos grupos de acuerdo al tipo de tratamiento que recibieron, 4 pacientes recibieron tratamiento multifraccionado (DF), debido a el gran volumen de la malformación y por lo tanto se prescribieron dosis de radiocirugía mayores, 23 pacientes recibieron dosis única (DU). A todos los pacientes se les informó y explicó de su padecimiento, así como la indicación de dicho procedimiento y sus posibles complicaciones. Todos y cada uno de ellos cuenta con una carta de consentimiento informado firmada y autorizada.

VARIABLES

Variables Independientes (ver anexos)

1.- Volumen de la malformación arteriovenosa

2.- Grado de Spetzler – Martin¹⁵

3.- RBAS¹⁶ de sus siglas en inglés, radiosurgery based arteriovenous malformations score, el cual es un sistema de graduación y pronóstico de las MAVS tratadas con radiocirugía.

4.- RBAS modificado¹⁷

5.- Dosimetría: es la dosis de radiocirugía aplicada.

Variable Dependiente:

Es el tiempo de obliteración de la malformación arteriovenosa

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

TECNICA DE TRATAMIENTO

Previo a la colocación del marco de estereotáxia se realizó una IRM y angioresonancia en un resonador de 3 Teslas, se colocó el marco (BrainLab, Alemania) bajo anestesia local en el caso de los pacientes mayores de 15 años, en caso de pacientes menores a esta edad y aquellos que no cooperaron para el procedimiento, se empleo anestesia general balanceada siempre administrado este procedimiento por un anesthesiólogo pediatra del INP. A continuación se colocó la caja de localización realizando una angiotomografía y una angiografía, posteriormente se realizó la fusión de imágenes en la estación de trabajo para la planeación del tratamiento con el software de BrainLab, delineando el nido de la malformación.¹⁹ Se prescribió la dosis total de radiación de acuerdo al volumen del blanco (target) y de la localización de la malformación arteriovenosa, en todos los casos se utilizó un solo isocentro y el colimador multi-hojas, de acuerdo a la técnica empleada en la unidad de radiocirugía del INNN.²⁰

IX. RESULTADOS

De los 27 pacientes que recibieron el tratamiento, 23 (85.2%) fueron tratados con dosis única (DU), 4 (14.8%) pacientes recibieron dosis fraccionada (DF). Estos cuatro pacientes tienen una malformación muy grande, con un volumen medio de 32.09 cm^3 y un rango de $24.19 - 39.9 \text{ cm}^3$ por lo cual recibieron cuando menos 6 fracciones de tratamiento con una dosis total media de 35.74 Gys. , y un rango de $29.4 - 45.8 \text{ Gys.}$; en estos pacientes no se ha presentado el evento de obliteración, y se han mantenido sin complicaciones.

Analizando el grupo de 23 pacientes tratados con DU, 16 (69.57%) de ellos fueron del género femenino y 7 (30.43%) del masculino, con una edad media de 13 años, mediana de 14 y un rango de 5 – 17 años. El 35% debutó con hemorragia intracraneal, los 15 (65%) pacientes restantes no presentaron hemorragia como primer síntoma.

En solo 3 pacientes se practicó algún tratamiento previo a la radiocirugía: en 1(4.34%) se realizó una embolización, en 2 (8.69%) se efectuó una exéresis parcial mediante microcirugía, los 20 (86.95%) pacientes restantes recibieron como único tratamiento la radiocirugía. El volumen medio de las MAVS fue de 4.02 cm^3 , con una mediana de 3.04 cm^3 y un rango de $0.36 - 15 \text{ cm}^3$. Utilizamos un punto de corte de 4 cm^3 para el análisis inferencial. En la tabla 2 se muestran las características clínicas de la población.

En la escala de RBAS se obtuvo una media de 0.96, una mediana de 0.87 y un rango de 0.27 – 2.26, ver la gráfica 1. En el RBAS modificado la media fue de 0.83, la mediana de 0.60 y un rango de 0.27 – 2.16. Se prescribió la dosis total de radiación obteniendo una media de 20.43 Gy , una mediana de 20 y un rango de 15 – 24 Gy. En cuanto al grado de Spetzler-Martin, se obtuvieron las siguientes frecuencias: GII 8 pacientes (34.7%), GIII 8 pacientes (34.7%), GIV 6 pacientes (26%) y GV 1 paciente (4.6%), ver gráfica 2.

Se presentó la obliteración en el 61% de los casos, 16 pacientes, y en el 39% no se presentó el evento, pero se ha registrado disminución del nido de la malformación mediante estudios de imagen, la obliteración se presentó temporalmente con una media de 29.2 meses, una mediana de 29.5 y un rango de 16 – 42 meses. En el presente estudio no se presentaron complicaciones en el 100% de los casos.

La obliteración se documentó en el 61% de los casos, encontrando que los factores que se asocian a la oclusión son el volumen (OR 15; IC 95% 1.83 – 122.7, X^2 6.14, $p = 0.013$), el RBAS y el RBAS modificado (OR 16.25; IC 95% 1.99 – 132.3, X^2 6.65, $p = 0.010$) y la dosis presentó los siguientes resultados (OR 0.133; IC 95% 0.021 – 0.842, X^2 4.41, $p = 0.036$). El Grado de Spetzler-Martin y otro tratamiento previo a la radiocirugía no se asociaron con la obliteración, ver la tabla 3 para los valores de p y alfa.

Al realizar el modelo de regresión logística^{21, 22} encontramos que el volumen se asocia a la obliteración con una $p = 0.023$, en la tabla 4 se muestran los valores obtenidos del modelo de regresión logística, en la gráfica 3 podemos observar cuando disminuye el volumen, la curva se aproxima cada vez más al éxito que es la oclusión.

A continuación se muestra la ecuación del modelo, representando este la probabilidad de que ocurra el evento, obliteración, de la malformación arteriovenosa de acuerdo a un volumen determinado.

$$\text{OBLITERACION} = 1 / (1 + \exp (-(2.242 - 0.481 \times \text{VOLUMEN})))$$

Para este modelo se obtuvo un área bajo la curva ROC^{23, 24} de 0.746 con una especificidad de 55.56% y una sensibilidad del 100%, ver la gráfica 4.

X. DISCUSION

Las malformaciones arteriovenosas son una causa común de eventos vasculares hemorrágicos en población pediátrica, en contraste con los adultos, en donde las MAVS producen hemorragia, epilepsia, cefaleas y déficit neurológico progresivo. En la población pediátrica una malformación debuta con una hemorragia en un porcentaje del 70 y hasta el 80%^{14, 18} esta información contrasta con la presente serie, en la cual solo se presentó la hemorragia en un 34.79% lo cual se debe a que en esta serie encontramos volúmenes de MAVS grandes, con una media de 4.024cm³ y un límite superior de 15 cm³.

Existen diversas publicaciones que asocian diferentes factores a la obliteración de la malformación arteriovenosa tratada con radiocirugía, como es el caso de Pollock y cols²⁵ que determinan cuatro factores asociados al éxito en el tratamiento de dichas lesiones: volumen pequeño, número de venas de drenaje, paciente joven, y localización hemisférica de la malformación.

Friedman y cols²⁶ correlacionan con un buen resultado las dosis altas y los grados bajos de Spetzler-Martin; otras publicaciones de igual forma mencionan los factores morfológicos de la malformación y los factores técnicos asociados a la obliteración.^{27, 28} Lo cual es similar a lo que se encontró en esta serie donde el volumen y dosis se asocian a la obliteración, de igual forma el RBAS y el RBAS modificado observamos que es efectivo para predecir la obliteración de una malformación arteriovenosa, lo cual es similar a lo publicado por Moreno y cols.^{20, 29} al igual que Andrade-Souza y cols.³⁰ quienes evaluaron el RBAS encontrándolo igualmente efectivo para predecir la obliteración y el buen resultado posterior al tratamiento.

Es muy importante destacar las complicaciones de esta serie, que son del 0%, las cuales difieren discretamente a las reportados por Friedman²⁶ con un 4.7% de complicaciones inducidas por la radiación y 10% de resangrado; Pollock²⁶ reporta una mortalidad de 4% por resangrado.

XI. CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere que la radiocirugía es un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de la población pediátrica que padece una malformación arteriovenosa, ya que tenemos 0% de complicaciones y un 61% de obliteración en malformaciones de un volumen medio de 4.024 cm³, resultando que los volúmenes menores de 4 cm³ tienen mayores probabilidades de obliteración, de igual forma la dosis es un factor importante para la oclusión, observando que la prescripción de la dosis es similar a la del adulto.

El RBAS y el RBAS modificado son igual de eficaces para predecir la obliteración de las malformaciones en población pediátrica. El manejo multidisciplinario y la toma de decisiones colegiadas son la piedra angular en el tratamiento de las malformaciones en esta población al igual que en la del adulto.

Siendo este estudio la primera serie latinoamericana en población pediátrica, que utilizó la radiocirugía como tratamiento de las malformaciones arteriovenosas, abre una línea de investigación en la cual se pueden explorar áreas como la neuropsicología y otras de las neurociencias.

XII. ANEXOS

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES.

1.- Hemorragia: en caso de que se hayan presentado eventos vasculares secundarios a la MAV, es decir sangrado intracraneal.

2.- Volumen de la malformación arteriovenosa: el cual es calculado en la estación de trabajo del acelerador lineal BrainLab Novalis y utiliza una escala ordinal.

3.- Localización se refiere al lugar donde se encuentra la malformación en el encéfalo: supratentorial en sus diferentes lóbulos y/o ganglios basales, infratentorial en las diferentes áreas del tallo cerebral o el cerebelo.

4.- Drenaje: lugar al que drena la MAV en el sistema venoso del encéfalo ya sea al sistema de drenaje superficial y/o profundo

5.- Elocuencia: se refiere a la funcionalidad del área donde se localiza la MAV, es decir, si se encuentra en un área que sea elocuente

6.- Grado de Spetzler-Martin¹⁵: es un sistema de gradación diseñado para predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad quirúrgico de las malformaciones arteriovenosas, escala ordinal.

7.- RBAS¹⁶ es un sistema de gradación diseñado para predecir la obliteración de las malformaciones arteriovenosas al ser sometidas a tratamiento con radiocirugía. Ver la tabla 1

8.- RBAS modificado¹⁷, ambos utilizan una escala ordinal

9.- Dosis de la radiocirugía: es la cantidad de radiación ionizante liberada con técnica de estereotáxia en un isocentro, la radiación liberada se midió en Gys. (Dosimetría)

10.- Otro tratamiento: se registra en caso de que se haya efectuado algún procedimiento previo a la intervención (radiocirugía).

11.- Tipo de Dosis: cuando la intervención se realizó en una sola ocasión lo cual depende del volumen de la lesión y la dosis se llama, dosis única (DU) y se emplea el tratamiento fraccionado dependiendo de los factores ya mencionados (DF)

12.- Obliteración, registrado día, mes y año de cuando se confirma la obliteración de la malformación arteriovenosa ya sea por angiografía y/o resonancia magnética cerebral.

13.- Complicaciones, déficit neurológico agregado posterior al tratamiento, edema perilesional posterior a la radiación, sangrado de la MAV.

XIII. TABLAS Y GRÁFICAS

TABLA 1

SISTEMA DE GRADACION DE LA MAV PARA RADIOCIRUGIA (RBAS)

RBAS

$$0.1 \times (\text{volumen, cc}) + 0.02 \times (\text{edad, años}) + 0.3 \times (\text{localización 0, 1, 2})$$

Localización 0 = frontal, temporal

Localización 1 = parietal, occipital, intraventricular, cuerpo caloso, cerebelo

Localización 2 = ganglios basales, tálamo, tallo cerebral

RBAS MODIFICADO

$$0.1 \times (\text{volumen, cc}) + 0.02 \times (\text{edad, años}) + 0.5 \times (\text{localización 0, 1})$$

Localización 1 = ganglios basales, tálamo, tallo cerebral

Localización 0 = otros

Radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale (RBAS)

TABLA 2

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA POBLACION

VOLUMEN	N	EDAD MEDIA	RANGO	GENERO F/M	HEMORRAGIA	DRENAJE S/P	ELOCUENCIA
≤ 4 cm ³	16	13.1	5 – 17	10 / 6	5 (31.2%)	6 / 10	7(43.7%)
> 4 cm ³	7	12.8	8 – 16	6 / 1	3 (42.8%)	0 / 7	5(71.4%)
TOTAL	23	13	5 – 17	16 / 7	8 (34.7%)	6 / 17	12 (52.1%)

Drenaje S/P (Superficial / Profundo) Elocuencia: Localización de la MAV en un área elocuente del encéfalo.

TABLA 3

RESULTADOS DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A OBLITERACION

VARIABLE	CHI CALCULADA	CHI CRITICA	GDL	P - VALOR	ALFA
RBAS	6.659	3.841	1	0.010	0.05
RBAS MOD.	6.659	3.841	1	0.010	0.05
VOLUMEN	6.142	3.841	1	0.013	0.05
DOSIS	4.407	3.841	1	0.036	0.05
SM	4.632	7.815	3	0.201	0.05
OTRO TX	2.218	7.815	2	0.330	0.05

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

TABLA 4

PARAMETROS DEL MODELO DE REGRESION LOGISTICA

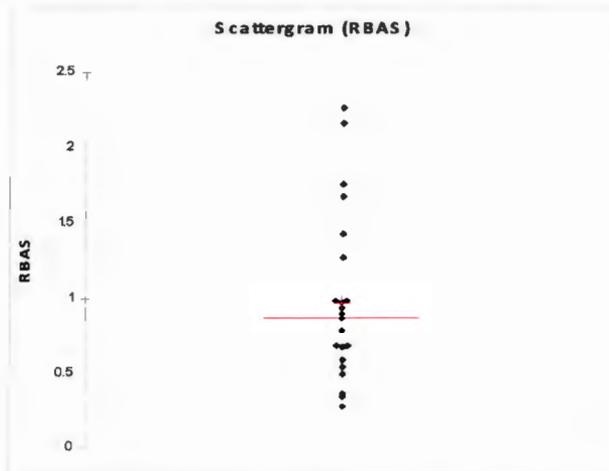
VARIABLE	COEFICIENTE	ERR. EST	CHI	P-VALOR	L. INF 95%	L. SUP 95%
INTERSECCION	2.243	0.986	5.174	0.023	0.310	4.175
VOLUMEN	-0.482	0.259	3.472	0.062	-0.989	0.025

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

(Limite superior 95%)

GRÁFICA 1

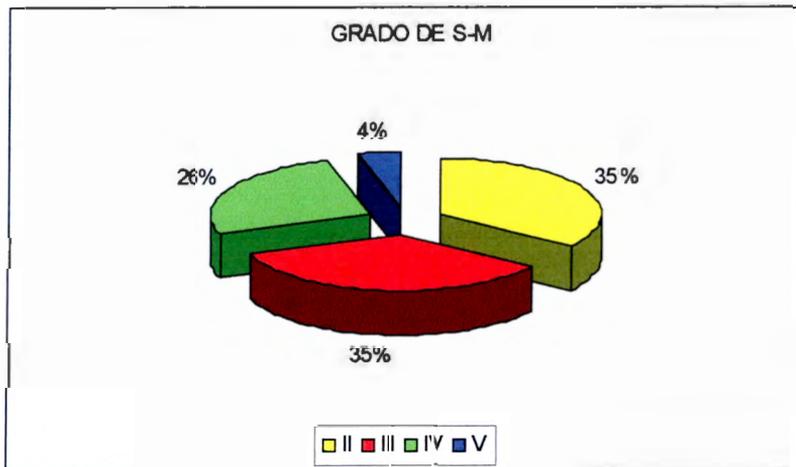
DISTRIBUCION DEL RBAS



Media del RBAS 0.964, rango de (0.270 – 2.261)

GRÁFICA 2

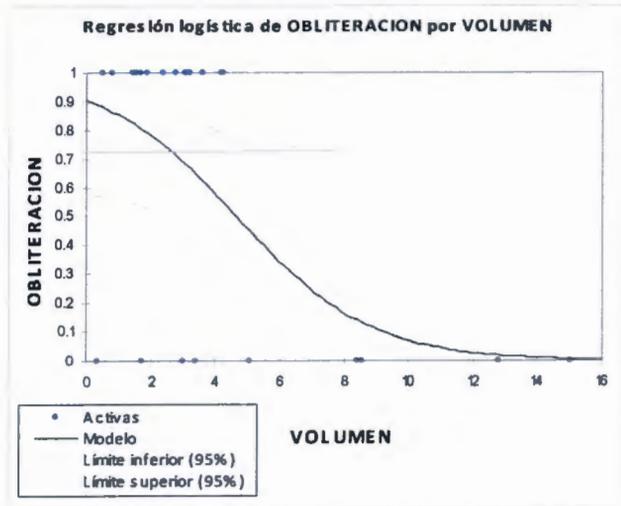
GRADO DE SPETZLER – MARTIN



No hubo pacientes en el G I de S-M

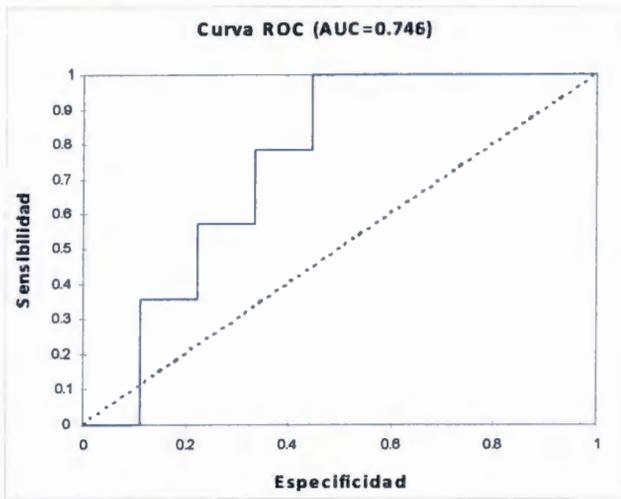
GRÁFICA 3

MODELO DE REGRESION LOGISTICA



GRÁFICA 4

CURVA ROC



AUC (Área bajo la curva)

XIV. REFERENCIAS

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

12. Fernández Melo R, López Flores G, Cruz García O. Modes of treatment for arteriovenous malformations of the brain. *Rev Neurol.* 2003; 37 (10): 967-975
13. Mathis JA, Barr JD, Horton JA, et. al. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *American Journal of Neuroradiology* 1995; 16 2: 299-306
14. Reyns N, Blond S, Dhellemmes P, et. al. Role of Radiosurgery in the management of cerebral arteriovenous malformations in the pediatric age group: Data from a 100 patient series. *Neurosurgery.* 60:268-276,2007
15. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 65: 476 – 483, 1986.
16. Pollock BE, Flickinger JC, A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 96: 79 – 85, 2002.
17. Pollock BE, Flickinger JC, Modification of the radiosurgery-based arteriovenous malformation grading system. *Neurosurgery* 63:2 239 – 255, 2008.
18. Humphreys R, Arteriovenous Malformations: 983-994 *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery, Second Edition, Albright A, Pollack I. Thieme 2008*
19. Moreno-Jiménez S, Celis-López M, Suárez-Campos J, et.al. Malformaciones arteriovenosas intracraneales y radiocirugía con LINAC: artículo de revisión. *Neurocirugía* 2006; 17: 317 – 324.
20. Moreno-Jiménez S, Celis-López M, Suárez-Campos J, et.al. Intracranial arteriovenous malformations treated with LINAC-based conformal radiosurgery: validation of the radiosurgery-based arteriovenous malformation score as a predictor of outcome. *Neurological Research;* 2007; 000: 1 – 5.

21. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et. al. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49, 12 1373 - 1379
22. Hosmer D, Taber S, Lemeshow S The Importance of Assessing the Fit of Logistic Regression Models: A Case Study. *Am J Pub Health* 1991; 81 1630 – 1635
23. Moskowitz C. Semi-parametric estimation of the binormal ROC curve for a continuous diagnostic test. *Biostatistics* 2004; 5: 573 – 586
24. Hanley J, McNeil B. The Meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve. *Radiology* 1982; 143: 29 – 36
25. Pollock B, Flickinger J, Lunsford L, et. al. Factors Associated with Successful Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42: 1239 – 1247
26. Friedman W, Bova F, Bollampally S. Analysis of Factors Predictive of Success or Complications in Arteriovenous Malformation Radiosurgery. *Neurosurgery* 2003; 52: 296 - 308
27. Chang J, Woo J, Gou Y. Factors related to complete occlusion of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. *J. Neurosurg.* 2000; 93: 96 – 101
28. Meder J, Oppenheim C, Blustajn J, et. al. Cerebral Arteriovenous Malformations: The Value of Radiologic Parameters in Predicting Response to Radiosurgery. *AJNR* 1997; 18: 1473 – 1483.
29. Moreno-Jiménez S, Celis M, et. al. Intracranial arteriovenous malformations treated with linear accelerator-based conformal radiosurgery: clinical outcome and prediction of obliteration. *Surgical Neurology* 2007; 67: 487 – 492.
30. Andrade-Souza Y, Zadeh G, Ramani M, et. al. Testing the radiosurgery-based arteriovenous malformation score and the modified Spetzler-Martin grading system to predict radiosurgical outcome.