

Artículo de revisión

Malformaciones arteriovenosas cerebrales: evolución natural e indicaciones de tratamiento

Ángel Martínez-Ponce de León,* Hilario Paúl Alanís-Reséndiz,* Guillermo Elizondo-Riojas,** Eduardo Alberto Cabañas-Corona,* Víctor Daniel Morales-García***

RESUMEN

Recientemente se ha renovado el interés de la comunidad médica hacia las malformaciones arteriovenosas cerebrales. Esto se debe, en parte, a la aparición de publicaciones que desafían su etiología universalmente aceptada como congénita; lo cual nos ha hecho ver lo poco que sabemos sobre la formación, evolución y comportamiento de estas lesiones. La terapia endovascular como nueva opción de tratamiento que se agrega a las ya existentes nos ha hecho entender que el tratamiento de estas lesiones debe ser multidisciplinario. Finalmente, la amplia difusión de los estudios de imagen no invasivos ha llevado a que contemos con una población de pacientes que antes no se estudiaban aisladamente en los estudios clínicos: Las malformaciones arteriovenosas no rotas y/o incidentales. Creciente controversia se vive en estos momentos acerca del tratamiento de estos pacientes. En esta publicación hacemos una revisión de aspectos básicos de las malformaciones arteriovenosas y los confrontamos a publicaciones recientes y estudios que se están llevando a cabo como el ARUBA (*A Randomized Multicenter Clinical Trial of Unruptured Brain AVMs*). También discutimos las opciones de tratamiento y nuestra posición en la toma de decisiones del manejo de estos pacientes.

Palabras clave: malformación arteriovenosa cerebral, terapia endovascular neurológica, neurocirugía vascular, radiocirugía, historia natural, ARUBA.

ABSTRACT

Recently there has been a renewal in the medical community around the world towards brain arteriovenous malformations (AVMs). Part of this is due to the appearance of recent publications challenging its etiology, universally accepted as congenital. This made us notice how limited is our understanding about the development, evolution and behavior of these lesions. Endovascular neurosurgery for these lesions has been added as a new treatment option in the last decades, and it has made us understand that the treatment of these lesions is multidisciplinary. Finally, the wide distribution of the non-invasive imaging studies has allowed us to have a population of patients who were not studied in an isolated form in previous clinical studies: the unruptured and/or incidental AVMs. Increasing controversy exists on the management and treatment of these patients. In this paper we review the basic concepts of AVMs and compare them with recent publications including the ongoing study ARUBA (*A Randomized Multicenter Clinical Trial of Unruptured Brain AVMs*). We also discuss different treatment modalities and our approach in the management of patients with these lesions.

Key words: Cerebral arterio-venous malformations, endovascular neurosurgery, vascular neurosurgery, radiosurgery, natural history, ARUBA.

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales son lesiones complejas que requieren tratamiento multidisciplinario. En la actualidad se están replanteando muchos de los conceptos básicos sobre estas lesiones y se esperan importantes hallazgos en

los estudios venideros. Para entender la relevancia de los conocimientos que se están generando, se hace una revisión de los conceptos básicos de las malformaciones arteriovenosas cerebrales, destacando la evolución natural y las indicaciones de tratamiento de esta enfermedad.

* Servicio de Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica.

** Centro Universitario de Imagen Diagnóstica. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL.

*** Departamento de Neurocirugía, Hospital General Regional núm. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social, Tijuana, Baja California, México.

Gonzalitos s/n, 4° piso, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico:

angelmarcelo@yahoo.com

Recibido: septiembre, 2008. Aceptado: noviembre, 2008.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Ponce de León A, Alanís-Reséndiz HP, Elizondo-Riojas G, Cabañas-Corona EA, Morales-García VD. Malformaciones arteriovenosas cerebrales: evolución natural e indicaciones de tratamiento. *Medicina Universitaria* 2009;11(42):44-54.

La versión completa de este artículo también está disponible en:

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx,

www.meduconuanl.com.mx

Correspondencia: Dr. Ángel Martínez Ponce de León. Jefe de enseñanza de posgrado, servicio de Neurocirugía y Terapia Endovascular Neurológica, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Avenida Francisco I Madero y

DEFINICIÓN Y ANGIOARQUITECTURA

Una malformación arteriovenosa cerebral consta básicamente de ramas arteriales o aferentes, nido y venas de drenaje (figura 1). Desde un punto de vista anatomopatológico, el nido de la malformación arteriovenosa cerebral se distingue por la presencia de vasos anormalmente conglomerados con paredes irregulares, escleróticas, sin tejido cerebral entre sí ni una red capilar normal.¹ Los vasos aferentes se conectan directamente a las venas de drenaje, lo que las hace lesiones de alto flujo angiográfico.² El endotelio vascular y la capa media muscular se engrosan de manera variable, lo que produce la “arterialización” de las venas de drenaje, las cuales pueden volverse ec-tásicas al ser obligadas a aumentar progresivamente su calibre con el fin de drenar toda la sangre que llega a una malformación arteriovenosa cerebral.^{1,3,4} Miyasaka y col. sugirieron que a mayor capacidad de las venas de drenaje, menor es la posibilidad de rotura de una malformación arteriovenosa cerebral.⁵⁻⁷ Sólo observando una angiografía cerebral dinámica se entiende el fenómeno de resumidero que algunos autores mencionan como característico de estas lesiones.^{1,3,4}

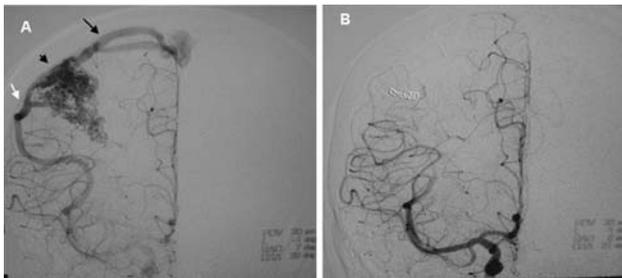


Figura 1. Malformación arteriovenosa parietal derecha grado II de la clasificación de Spetzler y Martin. A) angiografía diagnóstica: ramas aferentes de la cerebral media (flecha blanca), nido de 3.8 cm (punta de flecha) y venas de drenaje (flecha negra) al seno longitudinal superior. Se observa la ubicación en territorio limitrofe entre las arterias cerebral anterior y media. B) Control posembolización; en esta paciente se utilizó un coil (Hypersoft Stretch Resistant® BALT) e Hystoacril. Obsérvese cómo mejora la circulación hemisférica al eliminar el efecto de resumidero de la malformación.

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales tienden a localizarse en zonas de circulación limitrofe con aferencias provenientes de ramas distales de las arterias cerebrales o cerebelosas y se distribuyen por igual en los hemisferios derecho e izquierdo.²⁻⁴ Aproximadamente 90% de las malformaciones arteriovenosas cerebrales son

supratentoriales, 10% infratentoriales, y en general 15% son profundas: ganglios basales, tálamo, tallo cerebral o intraventriculares.^{3,4} Las malformaciones arteriovenosas múltiples son raras, y al parecer pueden encontrarse diferentes tipos en un mismo paciente.⁸⁻¹⁰ La variante más común es la de forma triangular, cuya base apunta a la corteza cerebral, localizada en áreas de circulación limitrofe y alimentada por ramas distales de las arterias cerebrales (figura 1). Se distinguen dos tipos de nido: compacto y difuso.^{3,4,11} Las venas de drenaje pueden dirigirse hacia la superficie cerebral o hacia el sistema venoso profundo. Es interesante la respuesta neuronal en áreas aledañas a una malformación arteriovenosa cerebral, ya que frecuentemente lleva a una traslocación de funciones cerebrales;¹² sin embargo, esto no siempre sucede, y ha generado la falsa creencia de que las hemorragias ocasionadas por una de ellas se localizan en tejido cerebral no viable.

Hace poco, Lasjaunias y col., en un análisis retrospectivo de más de 1,400 malformaciones arteriovenosas cerebrales, describieron la angiopatía cerebral proliferativa como un padecimiento diferente de las malformaciones arteriovenosas convencionales.¹³ Los criterios diagnósticos son los siguientes: nido difuso, arterias aferentes transdu- rales y estenosis de las mismas. El análisis histológico de estas lesiones sugiere la existencia de tejido cerebral viable entre los vasos nidales. Para este subtipo de lesiones, los autores recomiendan tratamiento conservador. Aunque el editorial de la revista *Stroke* tomó con reserva esta publicación, son precisamente estas aportaciones las que permiten entender la complejidad del padecimiento.¹⁴

ETIOLOGÍA

A diferencia de lo que ocurre con las malformaciones de la vena de Galeno, no se ha reportado la detección de una malformación arteriovenosa cerebral *in utero*.^{2,15} En 1918, Streeter dividió el desarrollo de los vasos cerebrales en cinco etapas, y en 1966 McCormick propuso que la génesis de una malformación arteriovenosa cerebral se debe a la falta de diferenciación de los cordones primitivos vasculares hacia una red capilar.^{3,16} Es posible que esta hipótesis sea sólo parcialmente cierta.¹⁷ Hace poco, la comunicación de muchos casos de malformaciones *de novo* con verificación angiográfica o resonancia magnética cerebral puso en duda el origen congénito de las malformaciones arteriovenosas cerebrales.¹⁸⁻²¹

Se están investigando muchas hipótesis moleculares para esclarecer los factores que inducen la aparición de una malformación arteriovenosa cerebral, entre ellas, las mutaciones que afectan la expresión de receptores de factores angiogénéticos, como el receptor *Tie-2*, el factor de crecimiento endotelial, el factor de crecimiento fibroblástico-2 y ciertas alteraciones en la secreción de proteínas como la óxido nítrico sintetasa.²¹⁻²⁶ Cualquiera que sea el evento molecular que desencadena la formación de una malformación arteriovenosa cerebral, el alto flujo progresivo de estas lesiones produce muchos de los hallazgos clínicos y angiográficos observados al momento del diagnóstico. Varios autores han seguido malformaciones arteriovenosas cerebrales no tratadas a lo largo de los años y han corroborado estabilidad, crecimiento y regresión de las lesiones, lo que indica lo impredecible que es esta enfermedad.^{3,4,27-33}

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El Estudio Cooperativo de Aneurismas Intracraneales y Hemorragia Subaracnoidea realizado por Perret y col., en 1966, incluyó 6,368 pacientes en los cuales se encontraron 549 malformaciones arteriovenosas cerebrales sintomáticas, lo que da una incidencia de 8.6%.³⁴ En una serie de 4,530 autopsias se observaron 196 malformaciones arteriovenosas cerebrales (incidencia de 4.3%), de las cuales sólo 24 fueron sintomáticas³⁵ (12.2%). El Estudio Prospectivo sobre la Incidencia de Malformaciones Arteriovenosas Cerebrales en Adultos del Noreste de Manhattan (NO-MASS) indicó una incidencia de 0.55 por cada 100,000 habitantes.³⁶ Pruebas retrospectivas más recientes, como la de las Antillas Holandesas y la del condado de Olmsted, en Estados Unidos, reportaron una incidencia de 1.1 por cada 100,000 habitantes.^{37,38} En investigaciones suecas y australianas se obtuvieron cifras inferiores: 0.87 y 0.89 por cada 100,000 habitantes, respectivamente.^{39,40} El Estudio de las Islas Neoyorkinas para Malformaciones Arteriovenosas registró una incidencia de 0.51 por cada 100,000 habitantes;⁴¹ en tanto que el Estudio Escocés para la Detección de Malformaciones Vasculares Intracraneales (SIVMS) reveló que, en general, 2.27 personas de cada 100,000 tienen una malformación vascular intracraneal de cualquier tipo, la más frecuente es la malformación arteriovenosa cerebral, que afecta a 1.12 de cada 100,000 habitantes.⁴² Todos los estudios mencionados se diseñaron

para detectar hemorragias espontáneas, por lo que dejaron fuera un porcentaje importante de pacientes con manifestaciones no hemorrágicas.

CLASIFICACIÓN

El sistema de clasificación más utilizado para las malformaciones arteriovenosas cerebrales es el propuesto en 1986 por Robert F Spetzler y Neil Martin.⁴³ En él se valora el diámetro mayor, el tipo de drenaje venoso y la elocuencia del tejido cerebral donde se encuentra la lesión (cuadro 1). Como resultado, las MAV se pueden clasificar en cinco grados, directamente relacionados con la incidencia de complicaciones y mortalidad posoperatoria (cuadros 1 y 2). Las malformaciones grado VI, mencionadas en el artículo original, abarcan la totalidad del área elocuente y se consideran inoperables. En 1994, Hamilton y Spetzler validaron esta clasificación de forma prospectiva.⁴⁴

Cuadro 1. Clasificación de Spetzler-Martin para malformaciones arteriovenosas cerebrales

Tamaño	Pequeña (<3 cm)	1
	Mediana (3-6 cm)	2
	Grande (>6 cm)	3
Elocuencia*	No elocuente	0
	Elocuente	1
Drenaje venoso	Solo superficial	0
	Profundo	1

*Áreas elocuentes: corteza sensorio-motora, corteza visual, cápsula interna, tálamo e hipotálamo, tallo cerebral, núcleos cerebelosos.

Cuadro 2. Participación de la terapia endovascular en el tratamiento de las malformaciones arteriovenosas cerebrales*

Embolización preoperatoria	Embolización de arterias profundas difíciles de encontrar en un abordaje quirúrgico
Terapia dirigida	Específicamente dirigida a eliminar fuentes potenciales de sangrado, como aneurismas concomitantes
Prerradiocirugía	Disminución del tamaño de la lesión para recibir radiocirugía
Curativa	Se intenta oclusión total de la malformación arteriovenosa cerebral en una o varias sesiones
Paliativa	Para disminuir síntomas vinculados con el fenómeno de robo

* Fiorella D, Albuquerque FC, Woo HH. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2006;59:S3-163-S3-177.

La clasificación de Spetzler y Martin es muy utilizada, sencilla y altamente reproducible; sin embargo, se diseñó originalmente para predecir el resultado del tratamiento microneuroquirúrgico de las malformaciones arteriovenosas cerebrales. Pollock, en 1990, destacó que las complicaciones por radiocirugía son diferentes para las lesiones corticales y las profundas, a pesar de que ambas pueden ser elocuentes en la clasificación de Spetzler y Martin. De igual forma, recalcó que el diámetro mayor de una malformación arteriovenosa cerebral no es reproducible cuando se calcula el volumen de la lesión en cm³. La clasificación Pollock es útil en pacientes a quienes se les realiza radiocirugía.⁴⁵ Se han propuesto también clasificaciones para sujetos tratados con angiembolización, pero a la fecha no han alcanzado difusión ni aceptación suficientes.^{46,47}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Por lo general, las malformaciones arteriovenosas cerebrales se vuelven sintomáticas entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, aunque no son raras como manifestación de ictus hemorrágico en la niñez.^{1,2,48} La aparición de una malformación arteriovenosa cerebral después de los 60 años de edad es poco frecuente. Entre sus diferentes manifestaciones clínicas, la más temida es la hemorragia. Aproximadamente 50% de ellas se inicia con sangrado⁴⁹ (intracerebral, subaracnoideo, intraventricular o cualquier combinación). La mortalidad ocasionada por rotura de una malformación arteriovenosa cerebral es de 10% en el primer episodio de sangrado.⁵⁰ La probabilidad de resangrado es particularmente alta en el primer y el segundo años; dependiendo de la edad del paciente, varía de 5.8 a 53%, posteriormente disminuye hasta estabilizarse en 2 a 4% anual.^{50,51} En un estudio reciente, Hartmann y col. reportaron que sólo 3% de los pacientes sufrieron un severo daño neurológico después del primer episodio de sangrado de una malformación arteriovenosa cerebral.⁵² Aunque existen investigaciones que sustentan que la hemorragia ocasionada por una malformación arteriovenosa cerebral es en cierto grado benigna,⁵¹ una gran parte de los pacientes incluidos en otras series han sido operados de urgencia debido a un hematoma intracerebral.^{53,54} En esta serie, el tiempo más corto de resangrado fue el de un hombre de 28 años de edad, quien ingresó con un hematoma talámico posterior derecho de 6 mL. Menos de cuatro

horas después de ser internado, el paciente se deterioró neurológicamente; la tomografía reveló un hematoma de 30 mL de volumen y hemorragia intraventricular, por lo que se decidió practicar una intervención quirúrgica de urgencia (los hallazgos transoperatorios e histológicos fueron de malformación arteriovenosa cerebral).

Las crisis convulsivas (sin hemorragia) afectan aproximadamente a 30% de los casos,² aunque no existe un tipo específico vinculado con este padecimiento. La aparición de las crisis convulsivas entre la segunda y la cuarta décadas de la vida del paciente es altamente sugestiva del inicio de una malformación arteriovenosa cerebral. En un estudio sobre el tipo de crisis convulsiva de primera vez en pacientes con estas malformaciones, se encontró que en 49% de los casos la convulsión fue generalizada, en 22% parcial, en 22% secundariamente generalizada, en 4% compleja y en el resto no se pudo clasificar.² Alrededor de 30% de los enfermos pueden referir cefalea en algún momento, pero no se sabe cuántos la sufren como único síntoma al momento del diagnóstico.^{1,2} Además de la cefalea intensa y de comienzo súbito vinculada con el ictus hemorrágico, no existe un patrón clásico relacionado con las malformaciones arteriovenosas cerebrales.²

Una minoría de pacientes (<10%) experimenta signos y síntomas de focalización neurológica transitoria que se manifiestan de manera parecida a un ataque isquémico transitorio.^{48,49} Estos síntomas aparecen cuando el alto flujo hacia la malformación arteriovenosa cerebral desvía sangre del tejido cerebral adyacente a la lesión (fenómeno de robo); casi siempre son pasajeros y pueden relacionarse con hipotrofia del hemicuerpo contralateral y soplo a la auscultación del cráneo.^{1,2} Más rara vez, una malformación arteriovenosa cerebral puede revelarse por signos compresivos, como neuralgia del trigémino, cuando se encuentra en el ángulo pontocerebeloso.⁵⁰

El diagnóstico de una malformación arteriovenosa se basa en la historia clínica y en una minuciosa exploración neurológica.^{3,4,11} La tomografía y la resonancia cerebral son altamente sensibles y específicas en la detección de malformaciones arteriovenosas cerebrales rotas y no rotas.^{1,2,50} La presencia de hemosiderina alrededor de una malformación arteriovenosa cerebral indica hemorragias previas.² El patrón de referencia en el diagnóstico de estas alteraciones es la angiografía cerebral, la cual distingue la lesión de cualquier otra anomalía vascular y permite visualizar el comportamiento de llenado de los comparti-

mientos y el drenaje de la lesión; también permite planear estrategias de tratamiento y hacer pruebas selectivas para determinar elocuencias de las áreas cerebrales afectadas.^{2,49} En México no se comercializa el amobarbital, por lo que en esta institución se realizó la prueba funcional con propofol y xilocaína intraarterial.⁵⁵⁻⁵⁷ La experiencia con la administración intraarterial de estos medicamentos es motivo de una próxima publicación. En algunos otros centros se utiliza la resonancia funcional para este propósito.⁵⁸

EVOLUCIÓN NATURAL DE LAS MALFORMACIONES ARTERIOVENOSAS

Para determinar el curso natural de cualquier enfermedad se debe reunir un número significativo de pacientes que no reciban ninguna clase de tratamiento y se les pueda dar seguimiento confiable por tiempo suficiente para poder observar la progresión de la afección hasta sus consecuencias finales. En medicina no es posible realizar un estudio de este tipo. Los datos que se tienen sobre la evolución natural de las malformaciones arteriovenosas provienen, en su mayor parte, de estudios retrospectivos.

La serie de pacientes de Ondra y col. es la más representativa de los estudios sobre la evolución natural de las malformaciones arteriovenosas cerebrales.⁵⁹ La mayoría de estos individuos se diagnosticó antes de la introducción de la tomografía cerebral, mediante punciones lumbares y angiografía cerebral. El seguimiento fue de casi 24 años. De 160 pacientes: 71% iniciaron con hemorragia; 24% con crisis convulsivas y 5% con cefalea o algún otro síntoma neurológico. Estos individuos no recibieron tratamiento quirúrgico, y al completar el periodo de seguimiento se encontró que 40% de ellos tuvo al menos un episodio de sangrado (independientemente de que los síntomas iniciales no hayan sido hemorragia). El 23% de los sujetos falleció a causa de hemorragia a una edad promedio de 44.4 años de edad. En el análisis estadístico se calculó un riesgo anual de sangrado de 4%, mortalidad de 1% anual y un intervalo desde la primera manifestación clínica hasta el resangrado de 7.7 años. Este estudio era retrospectivo y se vio afectado en sus vías de selección, ya que originalmente se contaba con 262 pacientes, de los cuales 94 (36%) fueron seleccionados para algún tipo de intervención quirúrgica. En investigaciones recientes se ha calculado que en Finlandia, durante el periodo de este estudio (1942-1975), había otras 500 malformaciones no

rotas que no se consideraron por ser asintomáticas, por lo que este estudio no fue estadísticamente significativo y no puede aplicarse a la situación actual.⁶⁰

En otro estudio retrospectivo de un solo centro, Fults y col. reclutaron a 83 pacientes, de los cuales 51 habían iniciado con hemorragia. Al finalizar el seguimiento de casi 9 años, 40.5% habían fallecido por la hemorragia inicial o por resangrado.⁶¹ En una prueba prospectiva y retrospectiva se incluyeron 240 pacientes con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral: 24.6% de los manejados conservadoramente fallecieron a 10 años del diagnóstico y 27% de los supervivientes quedaron severamente discapacitados.⁴⁰

En la base de datos de malformaciones arteriovenosas de la Universidad de Columbia se ha recopilado información de manera prospectiva desde 1989. A la fecha, se han registrado más de 600 pacientes con el objetivo de hacer recomendaciones acerca del tratamiento de esta enfermedad. Se han publicado estudios de esta base de datos, los cuales constituyen un importante fundamento para el desarrollo de la prueba ARUBA.^{52,60,62} Por ejemplo, los análisis de factores angiográficos sugieren que para malformaciones no rotas, la localización profunda, el drenaje venoso exclusivamente profundo y el antecedente de sangrado son factores de riesgo independientes que predicen sangrado.^{2,60} Los modelos estadísticos estiman una incidencia anual de sangrado que varía de 0.9%, cuando no hay ninguno de estos factores de riesgo, a 34.4% cuando se encuentran todos ellos.⁶⁰

La controversia actual en relación con estas alteraciones se debe al número creciente de personas con malformaciones arteriovenosas cerebrales no rotas; por ejemplo, un individuo con cefalea o crisis convulsivas y malformación observada mediante resonancia magnética tiene una malformación arteriovenosa cerebral sintomática no rota; en tanto que un sujeto accidentado en el que se detecta a través de estudio de imagen una malformación arteriovenosa cerebral, tiene una malformación incidental no sintomática. Aún no se ha determinado claramente el tratamiento de estos pacientes, y en la práctica representa un reto importante en la toma de decisiones. De acuerdo con la literatura, en la actualidad se diagnostican 2.5 veces más malformaciones no rotas que antes.⁶⁰

TRATAMIENTO

Hay tres formas de tratamiento de una malformación arteriovenosa cerebral: 1) microneurocirugía; 2) terapia

endovascular (figura 2) y 3) radiocirugía. Todas ellas tienen un solo objetivo: eliminar por completo la lesión. Existe el consenso de que una malformación arteriovenosa cerebral parcialmente tratada o residual tiene mayores probabilidades de rotura.^{5,7,43,44,48} A nivel molecular, está demostrado que el tratamiento incompleto de una malformación arteriovenosa cerebral produce angiogénesis por aumento local del factor de crecimiento endotelial.⁶³ Lo anterior conduce a encontrar malformaciones más agresivas al momento de realizar angiografías de control. No hay que olvidar el interesante fenómeno de reperfusión vinculado con la

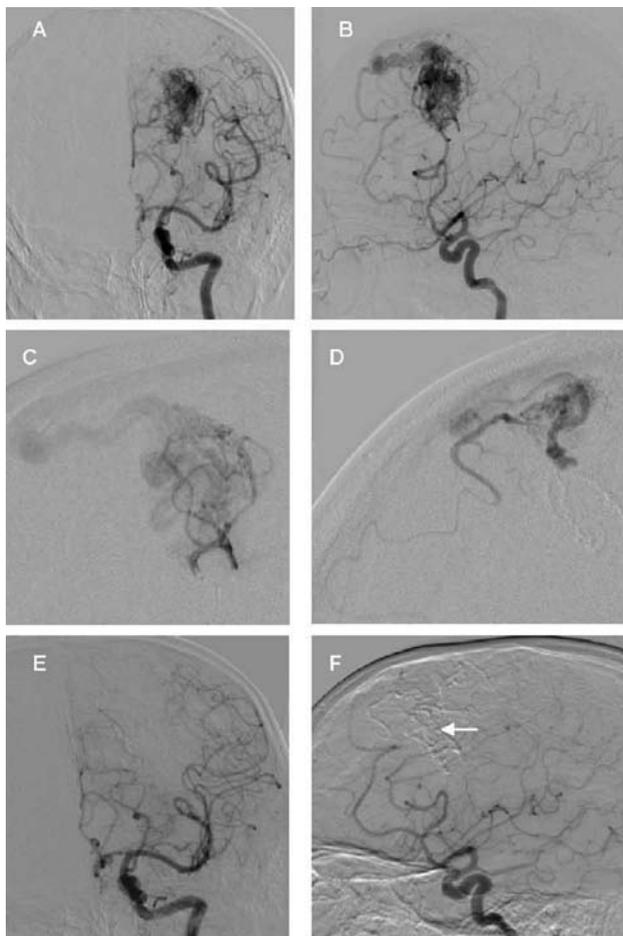


Figura 2. Angioembolización de malformación arteriovenosa cerebral grado III frontal izquierda. A y B) Angiografía diagnóstica que muestra nido de 3.3 cm, aferencia de la arteria cerebral anterior y media y drenaje venoso al seno longitudinal superior. C y D) Microcaterismos selectivos de las arterias aferentes (microcateréter Magic® 1.8 Fr.). E y F) Angiografía final con eliminación completa de la malformación arteriovenosa cerebral. Obsérvese el molde n-butil-cianoacrilato (flecha).

exclusión completa de una malformación arteriovenosa cerebral, el cual es capaz de provocar hiperemia, edema cerebral e incluso hemorragias concomitantes con reperfusión de tejido cerebral crónicamente hipoperfundido.⁶⁴ Se deben tener en mente estos dos extremos del comportamiento de una malformación arteriovenosa cerebral, en conjunto con su evolución natural, antes de decidir actuar sobre ella y cambiar su angioarquitectura.

La microneurocirugía es el patrón de referencia para el tratamiento de una malformación arteriovenosa cerebral, según lo han demostrado los resultados de múltiples series de lesiones supratentoriales^{43,44,65-68} e infratentoriales;⁶⁹⁻⁷⁴ sin embargo, la microneurocirugía se asocia con hospitalizaciones más prolongadas y mayores complicaciones. Las malformaciones grado I y II son indicaciones de microneurocirugía: ya que son pequeñas, superficiales y no elocuentes.^{43,44} Algunos pacientes no aceptan una craneotomía y optan por alternativas mal llamadas de “mínima invasión”. Existe confusión en las malformaciones grado III por la diversidad con la que se pueden manifestar; de hecho, se han propuesto subclasificaciones para estas lesiones.⁷⁵ En muchos centros hospitalarios, incluyendo éste, se prefiere hacer angioembolización seguida de resección quirúrgica de la malformación, radiocirugía, o ambas.⁷⁶

La angioembolización de una malformación arteriovenosa cerebral por terapia endovascular consiste en ocluir las arterias aferentes con la inyección de materiales embolizantes como el N-butilcianoacrilato,^{77,78} Onyx⁷⁹ o incluso con la colocación de coils.^{80,81} En la práctica clínica, la angioembolización de una malformación arteriovenosa cerebral puede presentarse en cinco escenarios diferentes⁸¹ (cuadro 2). La indicación más frecuente es la de embolizar una malformación arteriovenosa cerebral antes de su resección quirúrgica (electiva o de urgencia). El tratamiento curativo con angioembolización es posible solamente en 9.7 a 40% de los pacientes.⁸²⁻⁸⁵ La curación debe intentarse en malformaciones pequeñas con un número limitado de arterias aferentes. En esta institución, siempre se informa a los pacientes sobre los riesgos y complicaciones del procedimiento endovascular; se les explica que se trata de una cirugía mayor de cerebro y que no se descarta la probabilidad de realizar una craneotomía en cualquier momento, una vez que se haya iniciado el tratamiento de la malformación arteriovenosa cerebral.

La radiocirugía consiste en la aplicación de radiación exclusivamente en el nido de la malformación arteriove-

nosa cerebral, con lo que se promueve una proliferación endotelial que progresivamente excluirá la malformación.⁸⁶ Los principales métodos en la actualidad son el Gamma Knife y el acelerador lineal (LINAC). La radiocirugía es de primera opción para malformaciones pequeñas, profundas y localizadas en áreas elocuentes subcorticales. Se elige también para lesiones que son alimentadas por arterias aferentes que no ofrecen un grado de seguridad aceptable para poder ser embolizadas. La desventaja de esta modalidad de tratamiento es que pueden pasar al menos dos años antes de que sea posible confirmar angiográficamente la eliminación de la malformación arteriovenosa cerebral.⁸⁷ En un metanálisis de pacientes tratados con radiocirugía se encontró un índice de 8% de complicaciones tempranas asociadas con la radiación, y un índice de hemorragia entre el tratamiento y la oclusión completa angiográfica de 1.8 a 5%.⁸⁸⁻⁹⁰

Es fundamental individualizar el tratamiento y discutir ampliamente las expectativas sobre la modalidad elegida. Se debe analizar el contexto del paciente y la situación clínica a la que hay que enfrentarse. No existe duda acerca del tratamiento urgente de una malformación arteriovenosa cerebral rota con hematoma intracerebral y deterioro rostro-caudal progresivo, ni cuando es concomitante con crisis convulsivas intratables, cefalea o déficit neurológico incapacitante. Se recomienda el tratamiento de cualquier malformación arteriovenosa cerebral grados I a III de la clasificación de Spetzler y Martin no rota cuyo síntoma inicial hayan sido las crisis convulsivas, aunque sea como evento único. De igual forma, se sugiere comenzar el tratamiento una vez que la malformación arteriovenosa cerebral se haya manifestado con hemorragia. No deben olvidarse las diferencias en la resección quirúrgica de una malformación parcialmente disecada por hemorragia y aquella que nunca ha sangrado.

Para el tratamiento de malformaciones grados IV y V hay que apearse a los datos publicados por Spetzler y Han.^{43,44,91} Estos autores han demostrado que estas malformaciones tienen una probabilidad anual de sangrado 1.5% menor al promedio de los grados I al III (2 a 4%). Se dice que por su tamaño son más estables y tienen un gradiente de presión menor entre las arterias aferentes y sus venas de drenaje. En un estudio de 73 pacientes con malformación arteriovenosa cerebral grados IV y V se recomendó tratamiento no quirúrgico en 75% de los casos, y tratamiento parcial solamente en 20%. Este último consistió básica-

mente en la eliminación de aneurismas concomitantes, en la paliación del fenómeno de robo y en la resección de la malformación arteriovenosa cerebral cuando el área elocuente ya había sido dañada por el resangrado.

En esta institución, un paciente de cualquier edad con una malformación arteriovenosa cerebral grado IV o V, que inicie con crisis convulsivas, cefalea, o ambas, y que responda al tratamiento médico, se maneja conservadoramente después de descartar aneurismas concomitantes. En la figura 3 se muestra la angiografía de un joven de 33 años de edad que padece crisis convulsivas controladas médicamente, al que se ha seguido durante 1.5 años. A los enfermos con hemorragia no quirúrgica secundaria a rotura de una malformación arteriovenosa cerebral grados IV o V de la clasificación de Spetzler y Martin se les realiza una angiografía cerebral diagnóstica en busca de aneurismas, de ser necesario se trata parcialmente la lesión. En los sujetos con signos neurológicos focales por fenómenos de robo, el tratamiento parcial de la malformación arteriovenosa cerebral para mejorar el flujo sanguíneo hacia el tejido cerebral normal es anecdótico y no se ha practicado en esta institución.⁹² De acuerdo con

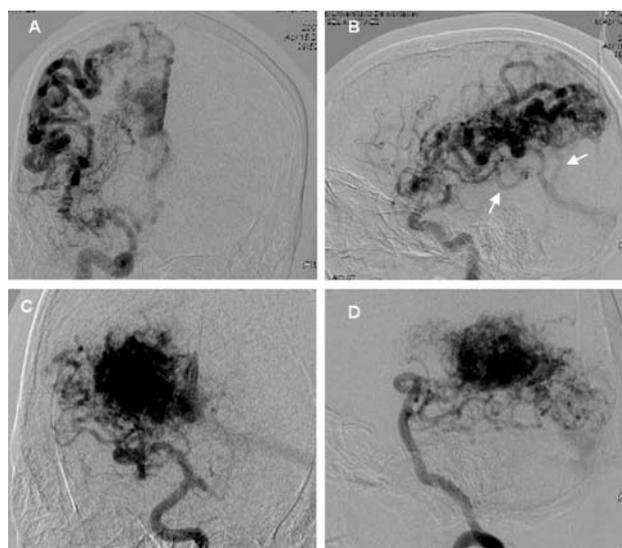


Figura 3. Malformación arteriovenosa grado V de la clasificación de Spetzler y Martin. A y B) proyecciones AP y lateral de la arteria carótida interna derecha con nido > 9 cm y afectación del área motora-sensitiva y lóbulo parietal. Ramas aferentes de arterias cerebrales anterior, media y posterior. Drenaje venoso profundo (flechas blancas). C y D) Disparos de la arteria vertebral izquierda que muestran otro componente de la malformación localizada en el lóbulo occipital. No se encontraron aneurismas concomitantes.

la experiencia de estos autores, los enfermos responden favorablemente al manejo médico; en caso de ser posible, las malformaciones arteriovenosas cerebrales incidentales se tratan con radiocirugía.

ESTUDIO ARUBA

En 2006 comenzó el reclutamiento de pacientes para el estudio ARUBA, una prueba sustentada económicamente por el Instituto de Enfermedades Neurológicas y Accidente Cerebrovascular de Estados Unidos. El ARUBA es un estudio multicéntrico, prospectivo, con asignación al azar y controlado en el que participan 104 centros hospitalarios de Estados Unidos y Europa, está diseñado para concluir al completar la inclusión de 800 pacientes. Su objetivo primario es determinar si el tratamiento médico mejora el pronóstico a largo plazo de los pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales no rotas en comparación con los pacientes tratados con terapia endovascular, microneurocirugía, radioterapia o cualquiera de sus combinaciones.⁶²

Este estudio permitirá conocer algunos aspectos sobre las malformaciones arteriovenosas cerebrales; además, su diseño plantea nuevos patrones de investigación. No obstante, sostiene posturas con las que no es posible estar totalmente de acuerdo, como el hecho de que en nuestra experiencia una MAV no rota no es necesariamente asintomática, y es difícil aceptar que una malformación arteriovenosa cerebral con hemosiderina en su periferia sea catalogada como una lesión no rota. En la actualidad, se están analizando tres afecciones diferentes, supuestamente asintomáticas, con base en su evolución natural y las indicaciones de tratamiento: los aneurismas incidentales, la estenosis carotídea asintomática y recientemente las malformaciones arteriovenosas cerebrales no rotas.

La observación que los investigadores del ARUBA hacen acerca del diseño de estudios previos que tenían la falla de no separar las lesiones rotas de las no rotas es válida, pero esto sólo representa un error metodológico difícil de prever, si se considera que muchos de los sujetos fueron diagnosticados antes de contar con herramientas diagnósticas no invasoras como la resonancia y la tomografía. Lo mismo sucedió hace pocos años con los resultados de estudios sobre el tratamiento de la isquemia cerebral aguda que no separaban a los pacientes en subgrupos diferentes de ictus. Conforme se vayan subdividiendo

las malformaciones arteriovenosas cerebrales en nuevas clasificaciones y se estudien por separado, se incrementará la calidad de los estudios clínicos.

Los autores del ARUBA decidieron que no era necesario realizar una angiografía cerebral diagnóstica para incluir a los pacientes con malformación arteriovenosa cerebral no rota. Este punto es discutible, ya que a pesar de los grandes avances que han ocurrido en los estudios de angiotomografía y angiorresonancia, se requiere efectuar la angiografía para corroborar con precisión la dinámica de la malformación arteriovenosa cerebral y la velocidad de drenaje del nido a través de sus eferencias, además de que es altamente sensible para detectar aneurismas concomitantes. De acuerdo con nuestra filosofía, no es posible conocer adecuadamente una malformación arteriovenosa cerebral si no se ha hecho una angiografía diagnóstica,¹¹ como tampoco pueden tomarse decisiones sobre el tratamiento de estas lesiones sólo con estudios no invasores. En el ARUBA se compararán los costos de ambos grupos de tratamiento, y lógicamente el tratamiento médico será de menor costo. En el seguimiento a largo plazo, cuando el estudio ARUBA haya terminado, ya no se determinarán los costos que implican los resangrados, los eventos epilépticos y los reingresos hospitalarios.

CONCLUSIONES

La experiencia en el tratamiento de estas lesiones ha permitido entender que ninguna de las opciones terapéuticas disponibles está libre de riesgos y complicaciones; desafortunadamente, por sí sola, ninguna garantiza la curación de esta enfermedad. En la actualidad, el enfoque multidisciplinario es la mejor opción para manejar con éxito a estos pacientes, siempre apeándose al principio de ofrecer el mayor beneficio con el menor riesgo posible. El conocimiento de la evolución natural de la enfermedad ayuda a tomar decisiones, aunque las conductas terapéuticas se están sujetando a análisis estadísticos que posiblemente cambien las posturas. Las personas que participan en el tratamiento de pacientes con malformación arteriovenosa cerebral deben tener un conocimiento amplio de esta enfermedad y mantenerse en constante actualización.

REFERENCIAS

1. Mohr JP, Stein BM, Pile-Spellman J. Arteriovenous malforma-

- tion. In: Barnett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM, editors. Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management, 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998;pp:725-50.
2. Choi JH, Mohr JP. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet Neurol* 2005;4:299-308.
 3. Krayenbühl H, Yaşargil MG. Cerebral angiography. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc., 1979;pp:264-72.
 4. Osborn AG. Diagnostic cerebral angiography. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;pp:405-33.
 5. Miyasaka Y, Kurata A, Irikura K. The influence of vascular pressure and angiographic characteristics on haemorrhage from arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 2000;142:39-43.
 6. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, Ikikura K, Kurata A, Irikura K. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;76:239-43.
 7. Miyasaka Y, Yada K, Kurata A, Tokiwa K, et al. Correlation between intravascular pressure and risk of hemorrhage due to arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1993;39:370-3.
 8. Ericson K, Söderman M, Karlsson B, Guo WY, Lindquist C. Multiple intracranial arteriovenous malformations: a case report. *Neuroradiology* 1994;36:157-9.
 9. Schlachter LB, Fleischer AS, Faria MA Jr, Tindall GT. Multifocal intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1980;7:440-4.
 10. Willinsky RA, Lasjaunias P, Terbrugge K, Burrows P. Multiple cerebral arteriovenous malformations. *Neuroradiology* 1990;32:207-10.
 11. Valavanis A. The role of angiography in the evaluation of cerebral vascular malformations. *Neuroimag Clin North Am* 1996;6:679-704.
 12. Vates GE, Lawton MT, Wilson CB, Roberts TP, et al. Magnetic source imaging demonstrates altered cortical distribution of function in patients with arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2002;51:614-23.
 13. Lasjaunias PL, Landrieu P, Rodesch G, Alvarez H, et al. Cerebral proliferative angiopathy: clinical and angiographic description of an entity different from cerebral AVMs. *Stroke* 2008;39:878-85.
 14. Bendszus M, Meyer B. Arteriovenous malformations of the brain: Lessons to Learn. *Stroke* 2008;39:741-2.
 15. Yuval Y, Lerner A, Lipitz S. Prenatal diagnosis of vein of Galen aneurysmal malformation: report of two cases with proposal for prognostic indices. *Prenat Diagn* 1997;17:972-7.
 16. Marin-Padilla M: Embryology. In: Yasargil MG, editor. *Micro-neurosurgery*. New York: Thieme-Stratton, 1987;pp:23-47.
 17. Mullan S, Mojtabedi S, Johnson DL, Macdonald RL. Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 1996;85:1-8.
 18. Bulsara KR, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C. *De novo* cerebral arteriovenous malformation: case report. *Neurosurgery* 2002;50:1137-41.
 19. Friedman JA, Pollock BE, Nichols DA. Development of a cerebral arteriovenous malformation documented in an adult by serial angiography. *J Neurosurg* 2000;93:1058-61.
 20. Sure U, Butz N, Schlegel J, Siegel AM, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential *de novo* generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg* 2001;94:972-7.
 21. Stapf C, Mohr JP. New concepts in adult brain arteriovenous malformations. *Curr Opin Neurol* 2000;13:63-67.
 22. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987;235:442-7.
 23. Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, et al. Abnormal balance in the angiopoietin-tie2 system in human brain arteriovenous malformations. *Circ Res* 2001;20:111-3.
 24. Hatva E, Jaaskelainen J, Hirvonen H, Haltia M, et al. Tie endothelial cell specific receptor tyrosine kinase is upregulated in the vasculature of arteriovenous malformations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:1124-33.
 25. Hirschi KK, Rohovsky SA, D'Amore PA. PDGF, TGF-beta, and heterotypic cell-cell interactions mediate endothelial cell induced recruitment of 10T1/2 cells and their differentiation to a smooth muscle fate. *J Cell Biol* 1998;141:805-14.
 26. Rothbart D, Awad IA, Lee J. Expression of angiogenic factors and structural proteins in central nervous system vascular malformations. *Neurosurgery* 1996;38:915-25.
 27. Abdulrauf SI, Malik GM, Awad IA. Spontaneous angiographic obliteration of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1999;44:280-8.
 28. Chen JW, Kerber C. Spontaneous regression of large bilateral basal ganglia arteriovenous malformations. *Am J Neuroradiol* 1991;12:835-7.
 29. Choi JH, Shin JH, Cho SS, Choi DL, Byun BJ, Kim DW. Spontaneous partial regression of cerebral arteriovenous malformation. *Korean J Radiol* 2002;3:74-7.
 30. Gibb PA, Gullan RW, Sandhu N. Spontaneous angiographic disappearance of an intracranial arteriovenous malformation. *Br J Neurosurg* 1988;2:529-33.
 31. Harry J. Cloft. Spontaneous regression of cerebral arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Neuroradiol* 2002;2:1049.
 32. Minakawa T, Tanaka R, Koike T, Takeuchi S, Sasaki O. Angiographic follow-up study of cerebral arteriovenous malformations with reference to their enlargement and regression. *Neurosurgery* 1989;24:68-74.
 33. Patel MC, Hodgson TJ, Kemeny AA, Forster DM. Spontaneous obliteration of pial arteriovenous malformations: a review of 27 cases. *Am J Neuroradiol* 2001;22:531-6.
 34. Perret G, Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage, section VI: arteriovenous malformations. An analysis of 545 cases of cranio-cerebral arteriovenous malformations and fistulae reported to the cooperative study. *J Neurosurg* 1966;25:467-90.
 35. McCormick WF, Rosenfield DB. Massive brain haemorrhage: a review of 144 cases and an examination of their causes. *Stroke* 1973;4:946-54.
 36. Stapf C, Labovitz DL, Sciacca RR, Mast H, Mohr JP, Sacco RL. Incidence of adult brain arteriovenous malformation haemorrhage in a prospective population-based stroke survey. *Cerebrovasc Dis* 2002;13:43-6.
 37. Jessurum GA, Kamphuis DJ, van der Zande FH, Nosent JC. Cerebral arteriovenous malformations in The Netherlands Antilles: high prevalence of hereditary haemorrhagic telangiectasia-related single and multiple cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 1993;95:193-8.
 38. Brown RD Jr, Wiebers DO, Torner JC, O'Fallon WM. Incidence and prevalence of intracranial vascular malformations

- in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1992. *Neurology* 1996;46:949-52.
39. Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 2001;95:633-7.
 40. ApSimon HT, Reef H, Phadke RV, Popovic EA. A population-based study of brain arteriovenous malformation. Long-term treatment outcomes. *Stroke* 2002;33:2794-800.
 41. Stapf C, Mast H, Sciacca RR. The New York Islands AVM Study: design, study progress, and initial results. *Stroke* 2003;34:e29-33.
 42. Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 2003;34:1163-9.
 43. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;65:476-83.
 44. Spetzler, Robert F. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:2-7.
 45. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 2002;96:79-85.
 46. Amar AP, Teitelbaum GP, Larsen DW. A novel technique and new grading scale for the embolization of cerebral vascular malformations. *Neurosurgery* 2006;59:S3-158-S3-162.
 47. Sheikh B, Nakahara I, El-Naggar A, Nagata, Kikuchi H. A proposed grading system for intracranial arteriovenous malformations applicable to endovascular procedures. *Interventional Neuroradiol* 2000;1:121-6.
 48. Garretson HD. Intracranial arteriovenous malformations. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1996;pp:2433-42.
 49. Friedlander RM. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 2007;356:2704-12.
 50. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. 6th ed. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 2006;pp:835-9.
 51. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, et al. Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Stroke* 2006;37:1243-7.
 52. Hartmann A, Mast H, Mohr JP. Morbidity of intracranial haemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. *Stroke* 1998;29:931-4.
 53. Westphal M, Cristante L, Grzyska U, Freckmann N, et al. Treatment of cerebral arteriovenous malformations by neuro-radiological intervention and surgical resection. *Acta Neurochirurgica* 1995;130:1-4.
 54. Jafar JJ, Rezai AR. Acute surgical management of intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1994;34:8-13.
 55. Fitzsimmons BFM, Marshall RS, Pile-Spellman J, Lazar RM. Neurobehavioral differences in superselective Wada testing with amobarbital *versus* lidocaine. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1456-60.
 56. Silva TM, Hernández-Fustes OJ, Bueno MI, Hernández-Fustes OJ, Varela AM, Machado S. The Wada test with propofol in a patient with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:348-50.
 57. Takayama M, Miyamoto S, Ikeda A, Mikuni N, et al. Intracarotid propofol test for speech and memory dominance in man. *Neurology* 2004;63:510-5.
 58. Kloppel S, Buchel C. Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol* 2005;18:418-23.
 59. 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;73:387-91.
 60. Stapf C, Mohr JP, Choi JH, Hartmann A, Mast H. Invasive treatment of unruptured brain arteriovenous malformations is experimental therapy. *Curr Opin Neurol* 2006;19:63-68.
 61. Fults D, Kelly DL Jr. Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 1984;15:658-62.
 62. A randomised trial of unruptured brain arteriovenous malformations. www.arubastudy.org (accesada en mayo 26, 2008).
 63. Sure U, Butz N, Siegel AM, Mennel HD, Bien S, Bertalanffy H. Treatment-induced neoangiogenesis in cerebral arteriovenous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:29-32.
 64. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 1978;25:651-72.
 65. Heros RC, Korosue K, Diebold PM. Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: Late results. *Neurosurgery* 1990;26:570-8.
 66. Pik JHT, Morgan MK. Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: results in 110 consecutive patients. *Neurosurgery* 2000;47:571-7.
 67. Sisti MB, Kader A, Stein BM. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg* 1993;79:653-60.
 68. Garza-Mercado R. *Malformaciones arteriovenosas cerebrales*. 1^a ed. Monterrey: UANL, 1996.
 69. O'Shaughnessy BA, Getch CC, Bendok BR, Batjer HH. Microsurgical resection of infratentorial arteriovenous malformations. *Neurosurg Focus* 2005;19:E5.
 70. Batjer H, Samson D. Arteriovenous malformations of the posterior fossa. Clinical presentation, diagnostic evaluation, and surgical treatment. *J Neurosurg* 1986;64:849-56.
 71. Solomon RA, Stein BM. Management of arteriovenous malformations of the brain stem. *J Neurosurg* 1986;64:857-64.
 72. Drake CG. Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. *Clin Neurosurg* 1979;26:145-208.
 73. Drake CG, Friedman AH, Peerless SJ. Posterior fossa arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986;64:1-10.
 74. Olivecrona H, Rives J. Arteriovenous aneurysms of the brain. Their diagnosis and treatment. *Arch Neurol Psychiatr* 1948;59:567-602.
 75. Spetzler M. Grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 2003;52:740-9.
 76. Lawton MT, Hamilton MG. Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brain stem. *Neurosurgery* 1995;37:29-36.
 77. Wikholm G. Occlusion of cerebral arteriovenous malformations with N-butyl-cyano-acrylate is permanent. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:479-82.
 78. The n-BCA Trial Investigators. N-butyl cyanoacrylate embolisation of cerebral arteriovenous malformations: results of a prospective, randomized, multi-centre trial. *Am J Neuroradiol* 2002;23:748-55.

79. Jahan R, Murayama Y, Gobin YP, Duckwiler GR, Vinters HV, Viñuela F. Embolization of arteriovenous malformations with Onyx: Clinicopathological experience in 23 patients. *Neurosurgery* 2001;48:984-7.
80. Viñuela F, Duckwiler G, Guglielmi G. Contribution of interventional neuroradiology in the therapeutic management of brain arteriovenous malformations. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;4:268-71.
81. Fiorella D, Albuquerque FC, Woo HH, McDougall CG, Rassmussen PA. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2006;59:S3-163-S3-177.
82. DeMeritt JS, Pile-Spellman J, Moohan N, Lu DC, et al. Outcome analysis of preoperative embolization with n-butylcyanoacrylate in cerebral arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1801-7.
83. Jafar JJ, David AJ, Berenstein A, Choi IS, Kupersmith MJ. The effect of embolization with n-butylcyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1993;78:60-9.
84. Valavanis A, Christoforidis G. Endovascular management of cerebral arteriovenous malformations. *Neurointerventionist* 1999;1:34-40.
85. Viñuela F, Dion JE, Duckwiler G. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *J Neurosurg* 1991;75:856-64.
86. Cohen-Gadol AA, Pollock BE. Radiosurgery for arteriovenous malformations in children. *J Neurosurg Pediatr* 2006;104:388-91.
87. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Alves W, Torner JC, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1992;77:1-8.
88. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:67-74.
89. Nataf F, Ghossoub M, Schlienger M, Moussa R, Meder JF, Roux FX. Bleeding after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 2004;55:298-306.
90. Maruyama K, Shin M, Tago M, Kurita H, Kawahara N, Morita A. Management and outcome of hemorrhage after Gamma Knife surgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 2006;105:52-7.
91. Han PP, Ponce FA, Spetzler RF. Intention-to-treat analysis of Spetzler-Martin IV and V arteriovenous malformations: natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 2003;98:3-7.
92. Kusske JA, Kelly WA. Embolization and reduction of the "steal" syndrome in cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1974;40:313-21.