

# Ruptura súbita de malformación arteriovenosa cerebral. Experiencia de un centro

## *Sudden rupture of cerebral arteriovenous malformation. Experience of a single center*

Patricio García-Espinosa,<sup>1</sup> Edgar Botello-Hernández,<sup>1</sup> Gabriela Torres-Hernández,<sup>1</sup>  
Clarissa Cavazos-Guerrero,<sup>1</sup> José Fabela-Rodríguez, MD<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** Las malformaciones arteriovenosas cerebrales son anomalías en los vasos intracraneales entre los sistemas arterial y venoso. Se reporta la experiencia específica de un centro mexicano para hacer una correlación entre la literatura y los predictores de mortalidad sobre la rotura espontánea de malformaciones arteriovenosas.

**Métodos:** Se llevó a cabo un diseño de estudio analítico, descriptivo y retrospectivo para revisar los datos de malformación arteriovenosa cerebral en el centro de los autores (tercer nivel, Hospital Universitario) en los últimos 5 años, de enero de 2016 a diciembre de 2020.

**Resultados:** Se encontraron 47 pacientes, la mayoría mujeres. La presentación clínica más común fue el sangrado en general, el síntoma más común fue la cefalea holocraneal, la mayoría se presentó en el lado izquierdo, encontrándose principalmente en el lóbulo frontal. Se encontró que un área total en centímetros cúbicos mayor a 8.00 cm<sup>3</sup> además de ser un paciente pediátrico como predictores significativos de mortalidad.

**Conclusión:** Los resultados indican una asociación importante dentro del sangrado espontáneo y la mortalidad mayoritariamente en pediatría. Se necesitan más estudios dentro de la población hispana en materia de malformaciones arteriovenosas cerebrales y sobre todo son necesarios estudios prospectivos para determinar factor de riesgo de sangrado y mortalidad.

**Palabras clave:** Malformación del Sistema Nervioso Central, Fístula Arteriovenosa, Hemorragia Cerebral, Hemorragia Intracraneal

### Abstract

**Introduction:** Cerebral arteriovenous malformations are abnormalities in the intracranial vessels between the arterial and venous systems. The specific experience of a Mexican center is reported in order to correlate between the literature and mortality predictors on spontaneous arteriovenous malformation rupture.

**Methods:** An analytical, descriptive and retrospective study design was carried away to review the data of cerebral arteriovenous malformation in the center of the authors (a third level, University Hospital) within the last 5 years, from January 2016 to December 2020.

**Results:** 47 patients were found, the majority were women, the most common clinical presentation was bleeding in general, the most common symptom was holocraneal headache, the majority occurred in the left side, being mainly found in the frontal lobe. It was found that a total area in cubic centimeters greater than 8.00 cm<sup>3</sup> as well as being a pediatric patient as significant predictors for mortality.

**Conclusion:** The results indicate an important association within spontaneous bleeding and mortality, mostly in pediatrics. More studies within the hispanic population in matter of cerebral arteriovenous malformations are needed specially prospective studies to determine risk factor of bleeding and mortality.

**Keywords:** Nervous System Malformation, Arteriovenous Fistula, Cerebral Hemorrhage, Intracranial Hemorrhages

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 30, N° 2, 2021

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

<sup>2</sup>Servicio de Salud Pública y Medicina Preventiva, Hospital Universitario y Facultad de Medicina "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Correspondencia:

Patricio García-Espinosa

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

Av. Gonzalitos y Francisco I Madero s/n, Colonia Mitras Centro.

Monterrey, Nuevo León. CP. 64460.

Celular: +52 8182707624

E-mail: patricio.garciaes@uanl.edu.mx

## Introducción

Las malformaciones arteriovenosas cerebrales (MAV) son anomalías en los vasos intracraneales entre el sistema arterial y venoso; consisten de la dilatación anormal de las estructuras vasculares formando un nido entre estos dos sistemas que carecen de un sistema capilar entre estos dos; produciendo de esta manera que la sangre arterial llegue al sistema venoso sin una regulación de la velocidad de flujo.<sup>1,2</sup> El nido que se forma tiene su propia irrigación por su propio sistema arterial (vaso-vasorum) que carece de un sistema de inervación normal generando a su vez la incapacidad de autorregulación del flujo arterial dentro de este.<sup>3</sup> Se les clasifica como lesiones congénitas cuya patogénesis no es del todo entendida, teorizándose que se forman durante la embriogénesis del sistema vascular primordial entre la semanas 3 hasta la 12 (encontrándose presentes al momento del nacimiento).<sup>4</sup>

La presentación clínica más común de las MAV son consecuencia de la ruptura súbita, asociados con la hemorragia intracerebral en un intervalo de 41-79% (en pediátricos); la hemorragia tiende a ser encontrada en el parénquima cerebral aunque también puede encontrarse en el espacio subaracnoideo; los que no abren su sintomatología con hemorragia pueden mostrar crisis convulsivas, cefalea, déficit neurológico persistente y una minoría son encontrados como hallazgos en estudios de imagen.<sup>5-7</sup> La edad de aparición promedio de las MAV es considerada generalmente entre los 20-40 años, sin prevalencia de género; con una probabilidad de ruptura anual que va entre 2.10-4.12% cuando no se tratan.<sup>8</sup> La población pediátrica corresponde al 3%, son menos comunes que en adultos pero representan la causa más común de hemorragia intraparenquimatosa espontánea en niños, además siendo estos los que tienen mayor riesgo de ruptura súbita y de mortalidad directamente relacionada con la MAV cerebral.<sup>9</sup> La clasificación más importante dentro de esta patología es aquella descrita por Spetzler y Martin (S-M) que lleva sus apellidos, usada para estimar la necesidad o el mejor acercamiento terapéutico en pacientes con MAV, yendo del I al VI, siendo la I una malformación pequeña, superficial y localizada en una porción no elocuente de la corteza; la V es lo contrario a esta y la VI una malformación arteriovenosa inoperable.<sup>10</sup> Dentro del manejo terapéutico se cuenta con las modalidades de resección quirúrgica, embolización endovascular, cirugía estereotáctica (particularmente en aquellas con un nido menor a 3 cm en su diámetro mayor) o al tratamiento médico/expectante, siendo este particularmente poco utilizado.<sup>11-13</sup>

Se busca realizar una descripción de las MAV cerebrales en el centro donde laboran los autores que se hayan presentado como una ruptura súbita de esta misma, sin importar la edad de aparición. Además de buscar variables pronósticas, se sabe que en la población hispanohablante, la descripción en la literatura de las MAV cerebrales es

escasa.

## Material y Métodos

Se eligió un diseño de estudio retrospectivo, analítico y descriptivo para revisar los datos de ruptura de malformación arteriovenosa cerebral dentro del periodo enero 2016 hasta diciembre 2020.

*Participantes:* Se revisaron expedientes clínicos de pacientes afectados por malformaciones arteriovenosas que hayan sufrido de ruptura súbita y que hayan sido registrados con el código internacional de enfermedades en su versión número 10, CIE-10. El tamaño de la muestra se realizó a conveniencia ya que la muestra estudiada fue la población total en los últimos 5 años. Dentro de los criterios de inclusión se agregaron los pacientes a cargo de cualquier departamento o servicio del hospital que haya reportado pacientes con malformación arteriovenosa cerebral que hayan sufrido ruptura. Dentro de los criterios de exclusión se consideró el que estos pacientes, al finalizar su revisión médica orientada, hayan demostrado padecer una patología de diagnóstico diferencial con las MAV como el angioma cavernoso, teleangiectasias capilares, entre otras; además de un mal llenado de expediente clínico o datos faltantes.<sup>14,15</sup>

*Variables:* De todos los pacientes se obtuvieron los datos demográficos como sexo, edad, comorbilidades. Los datos clínicos como tiempo de evolución, tipo de tratamiento, hallazgos en estudios de imagen que permitan la clasificación usando la escala S-M; además se buscó por mortalidad durante internamiento, hemorragia cerebral anterior o posterior a la hospitalización registrada (se contactó con los pacientes vía telefónica para buscar este último dato).

*Procedimiento:* Se solicitó permiso a las autoridades académicas de la universidad obteniendo permiso del Comité de Ética e Investigación Científica del centro de los autores (NR18-000). Posteriormente se solicitó el número de pacientes registrados con MAV en los últimos 5 años en el centro en el departamento de estadística a través del CIE-10. Se realizó revisión de los expedientes clínicos (la decisión de 5 años es debido a que es el tiempo que se guardan los expedientes clínicos en nuestro centro). Se vació la información obtenida en una base de datos.

Para el análisis estadístico se dividió a la población estudiada en aquellos con mortalidad como resultado final y aquellos que no fallecieron como consecuencia inmediata de ese episodio. Para el análisis se utilizó IBM SPSS Software 23.0 versión,<sup>16</sup> RStudio versión 4.0.2 (2020-06-22)<sup>17</sup> y ggplot2 package.<sup>18</sup> Para comparar los datos entre los grupos se utilizó la prueba T-student y la prueba Chi-cuadrada, según el tipo de dato. Para correlaciones se usó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa, aquellas variables que resulten con significancia estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística.

## Resultados

Dentro de las características a estudiar, se encontró que la mayoría fueron mujeres (57.4% de la población total de 47 pacientes), la mediana de edad fueron 17 años (11-35 usando índice intercuartil), dentro de la sintomatología asociada la ruptura se encontró que del total de pacientes, casi todos presentaron más de un síntoma al momento de presentarse (101 síntomas en total); siendo la cefalea holocraneana el síntoma más prevalente, representando un 25.7%; seguido por la pérdida de la conciencia (22.8%) y en tercer lugar por crisis convulsivas tónico-clónica generalizadas (18.9%).

Dentro de las comorbilidades, se observó la existencia de hemorragia cerebral previa en más de un tercio de los pacientes (38.3%), Hipertensión Arterial Sistémica como la segunda más común (19.1%) seguido por Diabetes Mellitus tipo 2 (17%). Se encontró además un estilo de vida sedentario en 44.7% de los pacientes y la misma cantidad fueron fumadores, 3 pacientes estaban embarazadas, más de la mitad de los pacientes tenían sobrepeso u obesidad (51.1%), Un total de 14 pacientes fallecieron (29.8%) de estos, casi el 75% fueron pacientes en edades pediátricas (0-17 años).

Para el tratamiento, se decidió un abordaje conservador en solamente un paciente, el abordaje por escisión quirúrgica mediante craneotomía fue el tratamiento más utilizado en un total de 33 de los 47 pacientes, angiembolismo solitario se utilizó en 13 pacientes mientras que se combinó con craneotomía en 7 ocasiones, radiocirugía siempre se utilizó como adyuvante de cualquiera de los dos abordajes previos en 12 ocasiones. (Tabla 1)

Para las características arquitectónicas de las MAV se utilizó índice intercuartil, se encontró un tamaño en centímetros cúbicos de 26.62 (5.25– 37.72), presentándose en el 53.2% del lado izquierdo, principalmente en el lóbulo frontal de manera aislada (31.9%), seguido por lóbulo temporal (17%) y en tercer lugar en el lóbulo occipital (14.9%). La arteria cerebral media fue la arteria nutrición más común (35.4%), seguida por la arterial cerebral anterior (32.3%) y posterior respectivamente (24.6%). De parte del drenaje venoso, las venas colaterales del sistema sagital superior (16.9%), la vena de Galeno (11.9%) fueron las más involucradas. (Tabla 2).

Dentro de los factores que se encontraron como predictores de mortalidad con la ruptura súbita de las MAV, se encontró un área total mayor de 8.00 centímetros cúbicos de superficie y ser menor de 18 años como factores significativos. (Tabla 3)

**Tabla 1:** Características Generales de la Población.

	<b>N=47(%)</b>
Mujer	27 (57.4)
Edad en años	17 (11 – 35)
<b>Sintomatología</b>	<b>N=101 (%)</b>
Cefalea Holocraneal	26 (25.74)
Pérdida de la Conciencia	23 (22.77)
Crisis Convulsiva.Tónico Clónica	19 (18.81)
Vómito	8 (7.92)
Hemiparálisis Corporal	8 (7.92)
Afasia	4 (3.96)
Cefalea Hemicránea	4 (3.96)
Parálisis Facial	3 (2.97)
Síndrome Cerebeloso	2 (1.98)
Crisis de Ausencia	2 (1.98)
Disartria	1 (0.99)
Fotofobia	1 (0.99)
<b>Comorbilidades</b>	<b>N= 47 (%)</b>
Diabetes Mellitus 2	8 (17)
Hipertensión Arterial Sistémica	9 (19.1)
Hemorragia Cerebral Previa.	18 (38.3)
Hemorragia Cerebral Posterior.	10 (21.3)
IMC	
Obesidad (>30)	7 (14.9)
Sobrepeso (25 – 29.9)	17 (36.2)
Peso Normal (18.5 – 24.9)	23 (48.9)
Tabaquismo	21 (44.7)
Estilo de Vida Sedentario	21 (44.7)
Embarazo	3 (6.4)
<b>Tratamiento Usado</b>	<b>N=66 (%)</b>
Escisión quirúrgica por Craneotomía	33 (50)
Angiembolismo	20 (30.3)
Solo	13
Combinado	7
Radiocirugía	12 (18.19)
Manejo Conservador	1 (1.51)
<b>Mortalidad</b>	<b>N=14 (%)</b>
Mortalidad en Pediátricos	10 (71.42)
Mortalidad en Adultos	4 (28.57)

**Tabla 2:** Características de las malformaciones arteriovenosas.

<b>Tamaño</b>	
Tamaño en centímetros cúbicos*	26.62 (5.25 – 37.72)
Largo en centímetros†	3.37 ± 1.7
Ancho en centímetros†	2.54 ± 1.44
Profundidad en centímetros†	2.45 ± 1.41
<b>Lateralidad</b> N= 47 (%)	
Derecha	22 (46.8)
Izquierda	25 (53.2)
<b>Localización</b> N= 47 (%)	
Lóbulo Frontal	15 (31.91)
Lóbulo Temporal	8 (17.02)
Lóbulo Occipital	7 (14.89)
Frontotemporal	5 (10.63)
Frontoparietal	4 (8.51)
Lóbulo Parietal	3 (6.38)
Otros	5 (10.6%)
<b>Arterias Nutricias</b> N= 65 (%)	
Arteria Cerebral Media	23 (35.38)
Arteria Cerebral Anterior	21 (32.3)
Arteria Cerebral Posterior	16 (24.61)
Arteria Cerebelosa Posterior Inferior	3 (4.61)
Arteria Carótida Interna	2 (3.07)
<b>Drenaje Venoso</b> N= 59 (%)	
Colaterales del Seno Sagital Superior	10 (16.94)
Vena de Galeno	7 (11.86)
Venas Corticales del Seno Sagital Superior	6 (10.16)
Senos Longitudinal Superior	6 (10.16)
Vena Cerebral Interna	6 (10.16)
Circulación cerebral profunda	5 (8.47)
Circulación cerebral superficial	5 (8.47)
Otros	14 (23.72)
<b>Clasificación S-M</b> N=47 (%)	
Clase 1	1 (2.12)
Clase 2	18 (38.29)
Clase 3	14 (29.78)
Clase 4-5	14 (29.78)

\*Representa el uso de la mediana y el índice intercuartil para representar datos.  
 †Representa el uso de media y desviación estándar para representar datos.

**Tabla 3:** Razón de momios de las variables analizadas como predictores de mortalidad.

<b>Tamaño</b>	<b>OR 95%CI</b>	<b>P</b>
<b>Area Total</b>		
≤8.00 cm <sup>3</sup>	0.108 (0.012 – 0.978)	0.048
>8.00 cm <sup>3</sup>	9.231 (1.023 – 83.331)	0.048
<b>Largo</b>		
≤3.68 cm	0.185 (0.046 – 0.743)	0.017
>3.68 cm	5.400 (1.345 – 21.675)	0.017
<b>Ancho</b>		
≤2.73 cm	0.185 (0.046 – 0.743)	0.017
>2.73 cm	5.400 (1.345 – 21.675)	0.017
<b>Profundo</b>		
≤1.76 cm	0.091 (0.010 – 0.819)	0.032
>1.76 cm	11.00 (1.221 – 99.071)	0.032
<b>Edad</b>		
<18 años	4.762 (1.106 – 20.501)	0.036
≥18 años	0.210 (0.049 – 0.904)	0.036
<b>Número de síntomas</b>		
≤1 síntoma	0.833 (0.186 – 3.729)	0.812
>1 síntoma	1.200 (0.268 – 5.369)	0.812
<b>Historia Hemorragia</b>		
Hemorragia previa	2.439 (0.661 – 9.003)	0.181
Hemorragia Posterior	1.157 (0.249 – 5.370)	0.852
<b>Lateralidad</b>		
Izquierda	2.286 (0.617 – 8.467)	0.216
Derecha	0.438 (0.118 – 1.621)	0.216

Una razón de momios con 95% de intervalo de confianza mayor a 1 se interpretó como un factor de riesgo clínicamente significativo. Por el contrario, un valor del intervalo de confianza del 95% menor que 1 se interpretó como un factor protector clínicamente significativo. Un valor de p menor de 0.05 se interpretó como estadísticamente significativo.

### Conclusiones

En México, se ha encontrado que la edad promedio de aparición de síntomas es de 32.9 años, sin predilección por el sexo femenino o masculino y con una prevalencia general de ruptura espontánea de MAV cerebral de 40%.<sup>19</sup> Por nuestra parte se encontró una ligera predilección del sexo femenino frente al sexo masculino, pero esto no representó un factor predictor de la mortalidad, además que la edad de aparición fue menor en nuestro centro; esto debido a que los pacientes incluidos en este mismo eran únicamente pacientes que sufrieron de ruptura y esta misma es más común en pacientes pediátricos.

De cualquier manera los 17 años representados muestran datos distintos a los 20-40 años que se reporta en la literatura.<sup>20,21</sup> Observamos además la presentación de cefalea holocraneana como síntoma más prevalente. Esto se ve reflejado de igual manera en lo reportado por Mariano Rinaldi et al,<sup>22</sup> donde se demostró como síntoma más prevalente. Se ha reportado que los grados de la clasificación S-M I y II han tenido buenos resultados con la microcirugía mientras que los grados III y IV mejoran con embolismo endovascular, según la Derdeyn et al.<sup>23</sup> En el estudio de Mariana Rinaldi et al,<sup>22</sup> 16 casos de grados III y IV necesitaron tratamiento endovascular previo al tratamiento quirúrgico definitivo. Por nuestra parte, la angiembolización fue la segunda mayormente realizada en nuestro centro, y esta a su vez se combinó con la radiocirugía o con craneotomía. Debido a que las clases III-V representaron en conjunto la mayoría de los casos presentados en nuestro centro, la angiembolización no tuvo el papel prevalente que se espera tener en estos casos; se encuentran otras como la preferencia por el lóbulo frontal como sitio primordial de localización y un alto porcentaje de recidivas hemorrágicas.<sup>22,23</sup>

Las MAV son las responsables de cerca de un 50% de las hemorragias subaracnoideas en la embarazada y son la tercera causa de mortalidad materna no obstétrica. Existe una controversia relativa a la influencia del embarazo en el historial natural de la MAV; pero el riesgo de la primera ruptura durante el embarazo es de 3,5%, el mismo que el de la mujer no embarazada.<sup>24,25</sup> Además que Vega-Basulto et al.<sup>26</sup> han establecido al embarazo como un predictor independiente de mortalidad. Sin embargo, parece que este hallazgo no se ha replicado en otros estudios, correlacionándose con lo encontrado por nosotros donde se presentaron 3 pacientes con ruptura espontánea de MAV, pero no fue un predictor independiente de mortalidad.

La mortalidad en general de nuestra muestra fue de 14 pacientes, prácticamente un 30% (29.8%), de la cual encontramos que la mayoría fueron pacientes pediátricos (10 frente a 4 mayores de edad), encontrándose entonces que 71.42% de todos los fallecidos fueron de hecho, menores de 18 años, algo que a su vez fue encontrado como un factor predictivo de mortalidad; los pacientes menores de 18 años representaron un total de 23 casos, casi la mitad total de la muestra (48.9%), por lo que la mortalidad propia en pacientes pediátricos fue de 43.5%, mientras que en adultos fue de un 16.7% siendo superior al 9% reportado por Hillman et al.<sup>27</sup> Si comparamos con la tasa de mortalidad que nos dice la literatura que va de 10% al 20% en adultos, entonces es una cifra similar.<sup>28</sup> La tasa de mortalidad en pediátricos es mayor a la que se observa reportada en general.<sup>29,30</sup>

Dentro de las limitaciones de este estudio encontramos que es propiamente retrospectivo, que debido a las reglas de nuestro centro únicamente se puede localizar expedientes con menos de 5 años, realización de estudios

prospectivos o ambispectivos son necesarios para comprobar nuestros hallazgos. Encontramos que el estudio de la ruptura de las MAV es necesario para encontrar un mayor entendimiento de la patogénesis de estas mismas que permitan realizar un mejor acercamiento terapéutico. Es necesario buscar factores pronósticos y predictores de ruptura sobretodo en pacientes pediátricos que permitan a su vez mejorar el pronóstico de estos mismos. Los tipos de estudios epidemiológicos que describan las poblaciones son necesarios en la literatura hispanohablante. Para conocimiento de los autores, este es uno de los primeros estudios que combina un vistazo tanto a población pediátrica como a población adulta en general.

## Referencias

1. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Cerebral arteriovenous malformations: evaluation and management. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:649036-. <https://doi.org/10.1155/2014/649036>
2. Tranvinh E, Heit JJ, Haccin-Bey L, Provenzale J, Wintermark M. Contemporary Imaging of Cerebral Arteriovenous Malformations. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1320-30. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17306>
3. Al-Shahi R, Warlow C. A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. *Brain*. 2001;124(10):1900-26. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.1900>
4. Komiyama M. Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(6):317-25. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2016-0051>
5. Bokhari MR, Bokhari SRA. Arteriovenous Malformation (AVM) Of The Brain. [Updated 2020 Jun 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430744/>
6. Ravindra VM, Bollo RJ, Eli IM, Griauzde J, Lanpher A, Klein J, et al. A study of pediatric cerebral arteriovenous malformations: clinical presentation, radiological features, and long-term functional and educational outcomes with predictors of sustained neurological deficits. *J Neurosurg Pediatr*. 2019;24(1):1-8. <https://doi.org/10.3171/2019.2.PEDS18731>
7. 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-. Available from: <https://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/a-proposed-classification-for-assessing-rupture-risk-in-patients-with-intracranial-arteriovenous-malformations/>

8. El-Ghanem M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, Alderazi YJ, Amuluru K, Al-Mufti F, et al. Arteriovenous Malformations in the Pediatric Population: Review of the Existing Literature. *Interv Neurol*. 2016;5(3-4):218-25. <https://doi.org/10.1159/000447605>
9. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1986;65(4):476-83. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.65.4.0476>
10. Pollock BE, Flickinger JC. A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 2002;96(1):79-85. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.1.0079>
11. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62302-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62302-8)
12. Elhammady MS, Heros RC. Editorial: The ARUBA study: where do we go from here? *J Neurosurg*. 2017;126(2):481-5. <https://doi.org/10.3171/2015.7.JNS151408>
13. Mouchtouris N, Chalouhi N, Chitale A, Starke RM, Tjoumakaris SI, Rosenwasser RH, et al. Management of cerebral cavernous malformations: from diagnosis to treatment. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:808314-. <https://doi.org/10.1155/2015/808314>
14. Gross BA, Puri AS, Popp AJ, Du R. Cerebral capillary telangiectasias: a meta-analysis and review of the literature. *Neurosurg Rev*. 2013;36(2):187-93; discussion 94. <https://doi.org/10.1007/s10143-012-0435-9>
15. IBM Corp. (2015). IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.
16. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA
17. H. Wickham. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2016.
18. Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(2):145-56; discussion 56-8. <https://doi.org/10.1007/s007010050017>
19. Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, et al. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2000;31(6):1307-10. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1307>
20. Malik GM, Sadasivan B, Knighton RS, Ausman JJ. The management of arteriovenous malformations in children. *Child's Nervous System*. 1991;7(1):43-7. <https://doi.org/10.1007/BF00263833>
21. Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2014;37(3):E7. <https://doi.org/10.3171/2014.6.FOCUS14250>
22. Rinaldi M, Mezzano E, Berra MS, Parés HR, Olocco RV, Papalini FR. Arteriovenous Malformations - checking and descriptive analysis of 52 AVMs treated for the 2000-2010 period. *Surg Neurol Int*. 2015;6(Suppl 20):S511-S23. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.167198>
23. Derdeyn CP, Zipfel GJ, Albuquerque FC, Cooke DL, Feldmann E, Sheehan JP, et al. Management of Brain Arteriovenous Malformations: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(8):e200-e24. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000134>
24. Carvalho C, Resende F, Centeno M, Ribeiro I, Moreira J. Abordaje Anestésico de Embarazada con Malformación Arteriovenosa Cerebral y Hemorragia Subaracnoidea durante el Embarazo: Relato de Caso. *Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español)*. 2013;63:224-7. <https://doi.org/10.1016/j.bjanes.2012.05.004>
25. Goya MM, Plasencia W, Domingo J, Arencibia A, Barber MA, García-Hernández J. Hemorragia intracraneal asociada a malformaciones arteriovenosas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2004;31:370-5. [https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(04\)77370-0](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(04)77370-0)
26. Vega-Basulto SD, Lafontaine-Terry E, Gutiérrez-Muñoz FG, Roura-Carrasco J, Pardo-Camacho G. Hemorragia intracraneal por aneurismas y malformaciones arteriovenosas durante el embarazo y el puerperio. *Neurocirugía*. 2008;19:25-34. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(08\)70245-8](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(08)70245-8)
27. Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg*. 2001;95(4):633-7. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.4.0633>
28. Riordan CP, Orbach DB, Smith ER, Scott RM. Acute fatal hemorrhage from previously undiagnosed cerebral arteriovenous malformations in children: a single-center experience. 2018;22(3):244. <https://doi.org/10.3171/2018.3.PEDS1825>
29. Sahlein DH, Mora P, Becske T, Huang P, Jafar JJ, Connolly ES, et al. Features predictive of brain arteriovenous malformation hemorrhage: extrapolation to a physiologic model. *Stroke*. 2014;45(7):1964-70. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005170>
30. Schramm J, Schaller K, Esche J, Boström A. Microsurgery for cerebral arteriovenous malformations: subgroup outcomes in a consecutive series of 288 cases. *J Neurosurg*. 2017;126(4):1056-63. <https://doi.org/10.3171/2016.4.JNS153017>