



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

**“DESCRIPCIÓN DE FACTORES CLÍNICOS Y ANGIOGRÁFICOS  
ASOCIADOS A HEMORRAGIA EN MALFORMACIONES ARTERIO  
VENOSAS CEREBRALES TRATADAS CON EMBOLIZACIÓN”**

# **T E S I S**

**QUE PRESENTA EL**

***Dr. Vladimir Rodríguez Parra***  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN**  
**TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**



**TUTORES DE TESIS:  
DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS  
DRA. YOLANDA ABURTO MURRIETA**

**MÉXICO, D. F.**

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

---

Dr. Ricardo Colín Piana  
Director de enseñanza

---

Dr. Marco A. Zenteno Castellanos  
Profesor y Tutor de Tesis

---

Dra. Yolanda Aburto Murrieta  
Tutora de tesis

**A DIOS, POR SER GUÍA, PROTECCIÓN Y BENDICIÓN PERMANENTE.**

**A ALIX Y DANIEL, MIS PADRES, POR SU AMOR INFINITO, POR SER MIS  
PRIMEROS MAESTROS, POR ENSEÑARME A SOÑAR, POR DARME LAS  
MEJORES LECCIONES DE LA VIDA, POR ENSEÑARME CON SU  
EJEMPLO LO QUE SOY.**

**A DIANA PAOLA, MI ESPOSA QUERIDA, POR EL INCONDICIONAL AMOR Y  
PACIENTE COMPRENSIÓN, POR UNIR SUS SUEÑOS A LOS MÍOS.**

**A ALEXANDER, ZURELLY Y SHIRLEY, MIS HERMANOS, POR QUE CON  
SU PRESENCIA ME HAN HECHO MEJOR.**

**A MIS PROFESORES, POR SU DEDICACIÓN, ALIENTO PERMANENTE Y  
POR LA CONFIANZA QUE ME HAN OTORGADO.**

**A MÉXICO, POR LA GRANDEZA Y GENEROSIDAD DE SU GENTE,  
PORQUE HICIERON QUE TU CASA FUERA MI CASA.**

**A COLOMBIA, MI PATRIA QUERIDA, PORQUE SIN TI EL ESFUERZO, EL  
OPTIMISMO Y LA ESPERANZA NO TENDRIAN EL MISMO SIGNIFICADO.**

# ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN.....	21
APÉNDICE I.....	22
APÉNDICE II.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	33

## I. INTRODUCCIÓN

Las malformaciones arteriovenosas son lesiones vasculares congénitas que afectan entre 0.01 a 0.5 % de la población y generalmente se manifiestan de los 20 a 40 años. Representa el 2 % de todos los eventos cerebro vasculares hemorrágicos. Para tener una idea de la magnitud, en consideración a la edad, en niños, 50 % de los eventos cerebro vasculares son hemorrágicos, a diferencia de los adultos en que solo alcanzan el 20 % (1).

Las manifestaciones predominantes de las MAV son hemorragia en el 50 %, el resto se distribuye en convulsiones, cefalea, déficit neurológico progresivo o como hallazgo incidental.

En los últimos años, el tratamiento multidisciplinario, microcirugía, endovascular y radiocirugía, han logrado resultados más exitosos, aún de aquellas catalogadas como intratables.

Las MAV característicamente tienen forma de cuña con la base hacia la corteza cerebral y se describe como conexiones vasculares tortuosas entre arterias y venas, cuyas células presentan cambios reactivos crónicos, siendo las paredes de los vasos, hipertróficos. La principal característica es la ausencia de capilares. En su histopatología se caracterizan por capas irregulares de muscular y elástica, así como segmentos de tejido esclerótico, engrosamiento endotelial e hipertrofia de la capa media en el nido, haciendo difícil distinguir entre arterias y venas en este lugar (1). Las teorías acerca del origen embriológico de las malformaciones arteriovenosas son especulativas. Lasjaunias enfatiza que son el resultado de disfunción biológica en el proceso de unión de capilares y venas. El propone que las malformaciones arteriovenosas grandes son formadas por una mutación temprana en la embriogénesis y las pequeñas de eventos tardíos no específicos (2), siendo en últimas el resultado de un proceso dinámico que se puede extender desde la concepción hasta algunas décadas después.

La mayoría de MAV se presentan solas, pero se han visto asociadas a aneurismas entre 10 y 23 % de pacientes. A pesar de no ser claro el origen de las MAV, enfermedades como el síndrome de Rendu-Osler Weber, síndrome de Wyburn Mason, enfermedad de von Hippel-Lindau y enfermedad de Sturge Weber, se han relacionado con la presencia de malformaciones arteriovenosas cerebrales (1).

Fisiológicamente la lesión se caracteriza por presentar baja resistencia y alto o bajo flujo. La fístula puede en ocasiones originar hipotensión y bajo flujo cerebral en la región perilesional lo cual puede ser el origen de reorganización funcional de la corteza en pacientes afectados con MAV (3, 4).

Los estimados de la prevalencia se basan en el Estudio Cooperativo de Aneurismas y Hemorragia subaracnoidea y estima que afecta a 0.14 a 0.50 % de la población. Algunos autores como Berman (5) consideran que esta cifra

no corresponde con la realidad y la prevalencia estaría alrededor de 0.01 % de la población.

En estudio de Hofmeister (6), se establece que la edad media de presentación es de 31.2 años y no existe significativa diferencia entre géneros. Al respecto de lo anterior, la edad se ha asociado, positivamente, al riesgo de sangrado, al déficit neurológico focal, a la localización infratentorial y a la presencia concomitante de aneurismas, mientras se asocio de manera negativa al tamaño y a las convulsiones (7).

El 90 % de las MAV son supratentoriales y el 15 % son profundas. Las áreas elocuentes son afectadas alrededor del 71 % y el drenaje profundo exclusivo corresponde al 55 % (8). La hemorragia se presenta en el 50 % de los pacientes como manifestación inicial y se calcula que el riesgo de sangrado anual esta entre 1.3 y 3.9 %. El riesgo de resangrado durante el primer año aumenta, indicando inestabilidad y vulnerabilidad, alcanzando un porcentaje entre 6 a 6.9 % (9) e incluso algunos reportan 17.8 % (10), lo cual resalta la poca consistencia en los resultados (11). El riesgo de sangrado en los pacientes cuya primera manifestación es una convulsión esta entre 1.5 y 4.0 % anual. De los pacientes que se presentan con hemorragia, 30 % es subaracnoidea, 23 % parenquimatosa, 16 % intraventricular y 31 % mixta. Supratentorial fue de 86 %, 10 % cerebelosa y 4 % en el tallo cerebral. La morbilidad después de la ruptura esta entre 50 y 80 % y la mortalidad es estimada entre 10 y 17 % (12).

Otras presentaciones son encabezadas por convulsiones generalizadas o focales en un 30 %, déficit neurológico persistente o progresivo 12 % (6). La cefalea como presentación puede ubicarse entre 1 y 9 %.

Cuando la presentación clínica fue por convulsión, se ha encontrado que 49 % son generalizadas, 22 % focales, 22 % focales que generalizan, 4 % parciales complejas y 4 % no clasificadas (13).

Factores que han sido asociados con mayor riesgo de sangrado, algunos aun controversiales, son: aneurismas intranidales, drenaje venoso profundo, talla pequeña del nido (< 3 cms), presión en la arteria nutricia alta, localización periventricular profunda, aneurismas relacionados al flujo, estenosis venosa y lento llenado de arterias nutricias. Mast, señala en su trabajo sobre factores de riesgo para hemorragia de MAV, que los factores definitivos que aumentan el riesgo de sangrado son: la edad, presentación inicial con hemorragia, localización profunda y drenaje venoso profundo exclusivo (14). La presión en las arterias nutricias también se ha asociado a riesgo de sangrado (15). Entre los factores clínicos asociados a riesgo de sangrado están: historia de hipertensión y sangrado previo. Algunos factores estudiados en relación al riesgo de sangrado no son claros, como el género y persiste controversial la talla. En un estudio reciente realizado por Fullerton y colaboradores, en la universidad de California (USA), no se encontró mayor riesgo de sangrado en niños con malformaciones arteriovenosas cerebrales en comparación a adultos (16), en contravía de otros reportes.

Por otro lado, la presencia de cambios angiomasos, definido como muchos vasos corticales dilatados con arterias colaterales no dependientes directamente de la MAV, se asocia a disminución en el riesgo de sangrado.

El embarazo no se asocia a aumento en el riesgo de sangrado (17). Otro hallazgo sugiere que el consumo de tabaco tiene una relación inversa con el riesgo de sangrado (18).

En cuanto al tratamiento, las indicaciones clínicas estipuladas incluyen la epilepsia refractaria al tratamiento médico, déficit neurológico progresivo y cefalea intratable.

El objetivo del tratamiento en las malformaciones arteriovenosas es lograr completa oclusión con el mínimo de riesgos para el paciente, eliminando el riesgo de sangrado y todos los síntomas relacionados. Pese a lo anterior, se ha visto que el porcentaje de hemorragia aumenta a 17 % anual, cuando el tratamiento es incompleto, en especial cuando tienen grados de Spetzler Martin IV o V (19, 21).

El manejo de aneurismas en pacientes con MAV toma una calidad de prioritaria (20, 21, 22, 23). Los aneurismas presentes en pacientes con MAV se dividen en cuatro grupos, según la clasificación de Perata (24). El tipo I, no se encuentra afectado por el flujo y su tratamiento debe ser independiente de la MAV. El tipo II, son aneurismas relacionados con el flujo y se encuentran a nivel proximal, en polígono de Willis o en arterias proximales nutricias de la MAV, en raras oportunidades disminuye al tratar la malformación, son además causa de sangrado por lo que se sugiere tratamiento inicial de estos. Los tipo III, se encuentran en arterias distales nutricias de la MAV y se postula que también son causa de sangrados. Los tipo IV son intranidales y ameritan tratamiento en conjunto con la MAV (25).

La decisión final sobre el tratamiento óptimo de un paciente con MAV, debe ser juiciosamente individualizado, tomando en cuenta para ello factores como, edad, estado neurológico, factores de riesgo clínicos y angiográfico.

La resección microquirúrgica es el estándar para las MAV menores de 3 cms, obteniéndose una cura angiográfica entre 94 y 100 % con morbilidad entre 1.6 y 10.6 % (25).

El pronóstico del tratamiento quirúrgico de las malformaciones arteriovenosas logró una guía con la incorporación de la escala de Spetzler Martin, en la cual se califican tres características así: tamaño, área elocuente o no y drenaje superficial o profundo, dando como puntaje mínimo I y máximo V.

De acuerdo con la escala de Spetzler Martin, la morbilidad neurológica mayor en MAV grados I, II, III es mínima, mientras que el de IV y V alcanza el 22 y 17 % respectivamente (26, 27).

Factores de riesgo relevantes para microcirugía fueron, grado de Spetzler Martin, género femenino, tamaño y drenaje profundo. El principal



determinante es la ubicación en un área altamente elocuente como tallo cerebral, ganglios basales y corteza precentral (28).

Luessenhop, fue el primero en reportar el tratamiento endovascular de una MAV cerebral en 1960. El porcentaje de cura completa de MAV, en la mayoría de series hechas con terapia endovascular aislada, alcanza tan solo el 10 % u 11 % (29, 30, 31, 32), pero reduce las malformaciones hasta en un 95 % (28), haciéndolas más accesibles a tratamientos complementarios. El porcentaje de mortalidad asociado a embolización de MAV varía entre 0.9 y 1.6 %, mientras la morbilidad lo hace entre 5 y 12.8 %. Sin embargo, la incorporación de dos agentes embolizantes líquidos, aprobados por la FDA, n-butyl cyanoacrylate (NBCA) y el ónix ®, han propiciado mejores resultados, estimando que entre un 5 y 40 % de las MAV pueden ser tratadas únicamente por vía endovascular (33).

Los factores que se asocian a malos resultados tras embolización, son: drenaje venoso profundo, Spetzler Martin grado III a V y hemorragia peri procedimiento (34).

La embolización como único tratamiento puede ser utilizada en aquellas MAV consideradas como no tratables por otros métodos, que originan déficit neurológico progresivo por el fenómeno de robo o hipertensión venosa que origina cambios isquémicos y edema adyacente. Sin embargo la embolización parcial puede ocasionar el reclutamiento de nuevos vasos nutricios con el tiempo e incluso algunos trabajos muestran que el riesgo de sangrado se hace mayor respecto a las no tratadas.

Las MAV de alto flujo, requieren tratamiento prudente, fraccionado, durante varias semanas, dando la oportunidad de regular los cambios hemodinámicos, para disminuir el riesgo de sangrado post tratamiento.

El objetivo de la embolización prequirúrgica es disminuir el flujo sanguíneo de tal forma que la resección sea más fácil y segura. Igualmente tratar aquellas arterias que por su localización representan mayor riesgo de morbi mortalidad en cirugía o que se encuentren en el lado opuesto al abordaje quirúrgico dispuesto para completar el tratamiento.

Los principales riesgos de la embolización son los infartos y la hemorragia, esta última como consecuencia de perforación de vasos, obstrucción del drenaje venoso y cambios hemodinámicos. En el trabajo realizado por los doctores Kim, Albuquerque y colaboradores, destaca la presencia de 17 pacientes, de 153, con déficit neurológico post embolización, de los cuales 6 correspondieron a hemorragia y el restante a isquemia (35). Por su parte Lawton reportó un 2.7 % de hemorragia post embolización (36).

En síntesis las indicaciones de embolización pueden dividirse en tres: embolización primaria o curativa, embolización adyuvante y embolización paliativa.

La radiocirugía, en MAV alrededor o menores de 3 cms, logra curaciones entre el 80 y 90 %. Se estima que 4 % presentan resangrados en seguimientos a dos años, luego de Gamma Knife, al parecer relacionado con pacientes mayores y tamaño superior de las MAV (37). Las MAV menores a 2 cms tienen un porcentaje de obliteración a dos años superior al 90 %, mientras las que se encuentran entre 3 y 3.5 cms alcanzan el 80 %. Desventaja adicional corresponde el hecho de presentar una cura tardía y las posibles lesiones del tejido adyacente, en especial para lesiones de mayor tamaño.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existe registro en la incidencia y factores de riesgo asociados a sangrado, posterior a embolización de las malformaciones arteriovenosas cerebrales en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### **III. HIPÓTESIS**

El riesgo de sangrado posterior a embolización de malformaciones arteriovenosas cerebrales de los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez", de México y los factores de riesgo para el mismo, son comparables a los registrados en otros países.

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general:**

Describir los factores de riesgo asociados a sangrado en malformaciones arteriovenosas cerebrales embolizadas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### **4.2. Objetivos específicos:**

- 1.- Describir el porcentaje de sangrado en las malformaciones arteriovenosas cerebrales, posterior a procedimientos de embolización, presentes en nuestra población.
- 2.- Describir las características epidemiológicas de los pacientes con malformaciones arteriovenosas que asisten a nuestro instituto y la relación de las mismas con sangrado posterior.
- 3.- Describir los hallazgos angiográficos en las malformaciones arteriovenosas asociándolas con el riesgo de sangrado post embolización.
- 4.- Especificar el número de pacientes con malformaciones arteriovenosas cerebrales sometidos a tratamiento endovascular como tratamiento inicial.

## **V. JUSTIFICACIÓN**

Los diferentes estudios sobre malformaciones arteriovenosas, describen factores de riesgo asociado a sangrado y coinciden en el aumento de sangrado posterior a embolizaciones parciales, con mayor porcentaje durante el primer año, sin embargo en nuestro medio no existen datos acerca de dicha incidencia ni de las características clínicas y angiográficas que se han catalogado como de riesgo.

## **VI. METODOLOGÍA**

### **6.1. Diseño**

Retrospectivo, analítico, descriptivo.

### **6.2. Población y muestra**

Pacientes con malformaciones arteriovenosas, sometidos a embolización como tratamiento inicial, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, ingresados a partir del 1 de marzo de 2006 hasta el 28 de febrero de 2008 con seguimiento de un año.

### **6.3. Criterios de selección del estudio**

Se tendrán en cuenta los siguientes criterios para la selección de los casos:

#### **6.3.1. Inclusión:**

1. Pacientes mayores de 14 años, con diagnóstico de malformación arteriovenosa cerebral, admitidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, sometidos a embolización como primera medida terapéutica.

#### **6.3.2. Exclusión:**

1. Pacientes con malformaciones arteriovenosas no sometidos a embolización.
2. Pacientes con malformaciones arteriovenosas con tratamiento previo.
3. Pacientes menores de 14 años.
4. Pacientes no embolizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”.
5. Pacientes con sangrado posterior al empleo de otras alternativas terapéuticas complementarias al manejo endovascular.

### **6.4. Variables**

Las variables a considerar son: edad, género, talla del nido malformativo, localización predominante, clasificación de Spetzler Martin, tipo de drenaje, lateralidad, presencia de aneurismas, presentación clínica, antecedentes de hipertensión arterial, consumo de tabaco, alcoholismo y porcentaje embolizado.

Se clasificaron los pacientes por rangos de edad, así: menores de 20 años, entre 21 y 40 años y mayores de 41 años, teniendo en cuenta el rango de mayor presentación de sangrados.

El tipo de drenaje, superficial, profundo o mixto. La presencia de aneurismas según los tipos descritos I, II, III, IV (24).

La evaluación del porcentaje embolizado se basó en el método de Pasqualin (38):  $(0.52) xyz$ , en donde 0.52 es una constante y las letras "xyz" corresponden a los diámetros mayores del nido malformativo en sus tres planos. Para su evaluación se clasificaron en tres grupos, así: menos de 50 %, de 50 a 90 % y más de 90 % de área embolizada.

### **6.5. Procedimiento**

Se realizó el seguimiento de estudios de pacientes con el diagnóstico de malformaciones arteriovenosas embolizados por los médicos especialistas en Terapia Endovascular Neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, con seguimiento a 1 año. El agente embolizante empleado exclusivamente fue una mezcla de Histoacryl®, lipiodol® y tungsteno con diluciones dependiendo de las características angiográficas de las malformaciones arterio venosas y el equipo angiográfico fue biplanar, Siemens Axion Artis®.

### **6.6. Análisis estadístico**

Se realizó un análisis con el paquete estadístico SPSS 15, se aplicó estadística descriptiva de las variantes estudiadas, factores de riesgo, incidencia y tiempo de aparición de sangrado, realizándose comparaciones mediante Chi cuadrada y Test de Fisher.

### **6.7. Consideraciones éticas**

El presente estudio está de acuerdo a las normas éticas con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki, enmendado en 1993 dado que con el estudio no se afecta al paciente.

Para todo procedimiento se solicitará consentimiento informado escrito de los pacientes.



## VII. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2006 al 28 de febrero de 2008 se estudiaron 26 pacientes distribuidos de la siguiente forma: 14 (54 %) femeninos y 12 (46 %) masculinos (Tabla y figura 1).

### **7.1. Variables demográficas y factores de riesgo**

El rango de edad estuvo entre los 14 y 67 años, con media de 33 años. El grupo etario de mayor frecuencia en la serie correspondió a los ubicados entre 20 – 40 años, con 14 pacientes correspondiente al 53.8 %. Le siguieron los mayores de 40 años con 7 (27 %) pacientes y los menores de 20 años con 5 (19.2 %) pacientes (Tabla y figura 2).

De los antecedentes de riesgo evaluados, el de mayor frecuencia fue el tabaquismo con 13 pacientes (50 %). Otros factores de riesgo incluyeron alcoholismo (2 pacientes), hipotiroidismo (1 paciente) y Sturge Weber (1 paciente). Doce (46 %) de los pacientes carecían de antecedentes de riesgo (Tabla y figura 3). Se destaca la ausencia de hipertensión arterial sistémica como antecedente en estos pacientes.

### **7.2. Presentación clínica**

Las convulsiones se presentaron en 10 (39 %) pacientes, como sintomatología inicial. Cuatro (15 %) pacientes debutaron con hemorragia. Los pacientes restantes (12) presentaron cefalea o fueron hallazgos incidentales, constituyendo el 46 % de la muestra (Tabla y figura 4).

El estado funcional inicial, valorado por la escala de Rankin modificado mostró que 23 pacientes se encontraban en Rankin de 2, dos pacientes en Rankin 1 y un paciente en Rankin de 0.

### **7.3. Localización y características angiográficas**

El 96 % de las malformaciones arterio venosas fueron supratentoriales y el 4 % infratentoriales. Predominantemente, 10 (38 %) malformaciones arterio venosas se ubicaron en lóbulo frontal, 8 (31 %) temporales, 5 (19 %) parietales, 2 (8 %) occipitales y 1 (4 %) cerebelosa (Tabla y figura 5). Los tres pacientes que fallecieron presentaban malformaciones arterio venosas localizadas predominantemente en lóbulo parietal con componente periventricular.

De acuerdo al tamaño, 15 (57.6 %) pacientes tuvieron malformaciones arterio venosas entre 30 y 60 mm, 7 (27 %) menos de 30 mm y 4 (15.4 %) mayor de 60 mm (Tabla y figura 6).

Teniendo en cuenta la clasificación de Spetzler Martin, en grado III se encontraron 15 (58 %) pacientes, 5 (19 %) en grado IV, 4 (15 %) en grado II, 2 (8 %) en grado V y no se encontró ningún paciente con grado I (Tabla y figura 7).

El 57.6 % (15) de los pacientes tuvieron la malformación arterio venosa en la derecha, el 42.4 % a la izquierda (Tabla y figura 8).

En 18 (69.2 %) pacientes no se encontraron aneurismas. De los 8 (30.8 %) pacientes con aneurismas, 4 (15.6 %) tuvieron aneurismas tipo II, 2 (7.6 %) aneurismas tipo I, y con tipo III y IV un paciente en cada grupo (Tabla y figura 9).

El tipo de drenaje fue predominantemente superficial, con 17 (65 %) pacientes, 3 (12 %) pacientes tuvieron drenaje profundo y 6 (23 %) mixtos (Tabla y figura 10).

La estenosis venosa se observó en 6 (23.1 %) pacientes y ausencia de la misma en 20 (76.9 %) pacientes (Tabla y figura 11).

#### **7.4. Resultados terapéuticos angiográficos**

Se obtuvo embolización entre 50 y 90 % en 12 (46 %) pacientes, menos de 50 % y mas de 90 % se logro en 7 (27 %) pacientes cada uno (Tabla y figura 12). De estos últimos, se logró embolización completa en 1 (3.8 %) paciente (Tabla y figura 13).

#### **7.5. Morbilidad y mortalidad**

Teniendo en cuenta la clasificación de Rankin modificada, se observo deterioro en 7 (26 %) pacientes. El deterioro se presentó en 5 pacientes que inicialmente tenían Rankin de 1, de un total de 23 pacientes. De los pacientes en los grupos con Rankin inicial de 0 (3 pacientes), deterioraron su Rankin dos pacientes. Este empeoramiento en el estado funcional de los pacientes se debió a lesiones de tipo isquémico en el 28.5 % y a lesiones hemorrágicas en el 71.5 %.

Del total de pacientes incluidos en la muestra, 5 (19.3 %) presentaron sangrado de los cuales 2 (7.7 %) fallecieron (Tabla y figura 14, 15). El sangrado se presento en las primeras 24 horas post embolización en 3 pacientes, en uno se presentó a los 4 meses y en el último a los 7 meses. Los dos pacientes que fallecieron presentaron hemorragia en las primeras 24 horas posteriores a la embolización y sus edades eran de 42 y 30 años.

#### **7.6. Manejo complementario**

Como parte del manejo multidisciplinario de las malformaciones arterio venosas, se sometieron a radiocirugía 13 (52 %) pacientes, a neurocirugía 4 (16 %) pacientes y en 8 (32 %) pacientes se encontraba pendiente el manejo complementario al momento de realizada la evaluación de los datos (Tabla y figura 16).

## VIII. DISCUSIÓN

El tratamiento de malformaciones arteriovenosas cerebrales continúa siendo un reto, cuyo objetivo es prevenir la hemorragia y resolver en lo posible la sintomatología que pueda aquejar al paciente, con la menor morbilidad y mortalidad posible. En este sentido la participación multidisciplinaria se acerca a una solución favorable y el optar por recomendar dichos tratamientos indiscutiblemente debe ser basado en la edad del paciente como uno de los factores más importantes, sin dejar a un lado características de riesgo clínicas y angiográficas, como las citadas por Stapf (37), mencionadas igualmente en el transcurso del presente trabajo. Según los trabajos de Brown el riesgo de hemorragia acumulado durante toda la vida se puede igualar a la fórmula, 105 menos la edad en años en el momento del diagnóstico (39), haciendo que el riesgo acumulado de sangrado sea inversamente proporcional a la edad.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos y haciendo un parangón con los reportados en la literatura médica podemos observar que la mayoría de características se encuentran en concordancia con las descripciones internacionales.

Como se ha reportado anteriormente, el rango de edad predominante es entre 20 y 40 años (1) similar a lo presentado en el actual estudio, en el cual el porcentaje de los pacientes incluidos en este rango correspondió al 53.8 %. La edad media que se encontró en la muestra es de 33 años, en concordancia con la que se reportó en el estudio de Hofmeister, 31.2 años (6). En este mismo estudio no hubo diferencia significativa en géneros comparado con los resultados del presente estudio: 54 % para femenino y 46 % para masculino.

El estado clínico previo al tratamiento fue muy homogéneo en la muestra evaluada, con Rankin modificado igual o menor a 2, razón por la cual no se asoció positiva ni negativamente al riesgo de sangrado post embolización.

Respecto a los hallazgos angiográficos, se destaca un 31.8 % de aneurismas asociados a la presencia de malformaciones arterio venosas, superior al porcentaje reportado en otros estudios cuyo rango se encuentra entre 10 y 23 % (1). Adicionalmente el 90 % son de ubicación supratentorial según lo encontrado en la literatura internacional (8), en la muestra del presente trabajo, fue de 96 %. El drenaje venoso profundo correspondió a 35 % a diferencia del 55 % encontrado en otros trabajos (8) y el grado de Speztler Martin más frecuente fue el III, como también se identificó en el trabajo de Hartmann (30).

La principal forma de presentación que se observó perteneció al grupo de hallazgos incidentales, cefaleas, déficit neurológico progresivo con 46 %. Los pacientes que debutaron con hemorragia en su sintomatología contabilizaron el 15 % de la muestra originando diferencia considerable con el 53 % que han referido algunas series internacionales, como la de Hofmeisster. Una de las posibles razones para tener menor porcentaje en la presentación inicial con hemorragia, puede ser atribuida al hecho de mayor utilización y disponibilidad de ayudas diagnósticas de tipo imagenológico, en un instituto de referencia

nerológica como el nuestro, que permiten detección temprana de muchas malformaciones arterio venosas cerebrales.

Es de destacar que en el presente trabajo, no se encontró ningún paciente con antecedente de hipertensión arterial sistémica, a diferencia de lo reportado por Fleetwood, quien encontró una asociación importante entre este antecedente y el riesgo de sangrado (26, 40). En cuanto a uso de tabaco o alcohol, tampoco se encontraron asociaciones significativas.

En cuanto a factores de riesgo angiográficos asociados a hemorragia post embolización, a pesar de no encontrar significancia, se observaron tendencias a favor como el género femenino, ubicación peri ventricular, estenosis venosa y lateralidad izquierda. Como factores negativos la tendencia apunta hacia el tamaño menor del nido malformativo y porcentaje de embolización inferior al 50 % del tamaño del nido malformativo (Tabla 17 a y b). Otros factores que se han reportado, internacionalmente, como de riesgo para hemorragia post embolización son: aneurismas intranidales, drenaje venoso profundo, ubicación peri ventricular, talla pequeña del nido, estenosis venosa, edad y hemorragia como síntoma inicial (14,). Similar a lo descrito por Mansmann (41), los aneurismas tipo IV no fueron encontrados asociados a hemorragia en nuestra serie.

La morbilidad observada como variación de al menos un punto en la escala modificada de Rankin correspondió al 19.3 %, representando notable diferencia con la morbilidad reportada por otros autores que se situó entre 5 y 12.8 %. La principal razón de esta morbilidad se debió a eventos hemorrágicos. La mortalidad alcanzó el 7.7 % muy superior a registros del 0.9 y 1.6 % citados en otros trabajos como el de Dabus (33) o el de Fiorella, que mostró 8.9 de morbilidad neurológica, de la cual 3.4 % fue permanente y 0.6 de mortalidad (42), pero muy cercana a lo reportado por Miyamoto que correspondió a 23 % de morbilidad y 9.3 % de mortalidad asociada al tratamiento (21). El valor de morbilidad también es influido por ser el producto de cualquier cambio desfavorable registrado en los pacientes tratados, como se mencionó, cambio de tan solo un punto en la escala de Rankin modificada fue tenido en cuenta. Adicionalmente el seguimiento evaluado no sobrepasó los 12 meses por lo cual dista de resultados obtenidos por estudios como el de Kim L y colaboradores (35), con seguimientos mas prolongados y déficit neurológico permanente de 8.6 % para puntaje mayor a 2 según escala modificada de Rankin.

La hemorragia post embolización parcial de malformaciones arterio venosas se ha identificado en 17 % anual, como lo reportó Miyamoto (21). En el presente estudio, esta hemorragia alcanzó el 19.3 %. La cura completa por terapia endovascular ha tenido rangos amplios, del 5 al 40 %, con mejoría posterior a la introducción de nuevos agentes embolizantes como el Onyx®. En nuestra serie el material empleado fue exclusivamente Histoacryl®, obteniendo un 3.8 % de curación total. Este valor tan bajo cursa con el hecho de no corresponder al resultado último ya que algunos pacientes fueron sometidos a nuevas sesiones endovasculares posterior a un año de iniciado el tratamiento y no se incluían en el consolidado total, pues el interés del trabajo fue determinar la incidencia de resangrado en el primer año. Adicionalmente algunos pacientes

contaban con tratamiento complementario programado con otra modalidad terapéutica inmediatamente posterior a la embolización parcial.

Como dato adicional, teniendo como principio la reducción del volumen del nido malformativo (43), se encontró que la radiocirugía constituye el tratamiento complementario más elegido con un porcentaje de 52 %.

Los pacientes que fallecieron en la serie analizada fueron secundarios a hemorragia, siendo la hemorragia temprana, en las primeras 24 horas posterior a la embolización, la que representó la mayoría de estos decesos, lo cual concuerda con resultados citados en estudios previos como factor de mal pronóstico post embolización, como en el trabajo de Ledezma (34).

## IX. CONCLUSIÓN

El tratamiento de malformaciones arterio venosas además de ser individualizado requiere la disponibilidad de terapéuticas complementarias, neurocirugía, radiocirugía y terapia endovascular neurológica.

El carácter de la embolización puede corresponder a intención prequirúrgica, pre radioterapia, paliativa o curativa.

Los resultados obtenidos en el presente estudio no muestran significancia debido a la muestra pequeña de pacientes analizada. La mayoría de factores estudiados muestra correlación con los reportes de otras latitudes.

Los factores con tendencia a asociación positiva con el riesgo de resangrado post embolización en este trabajo fueron: edad mayor de 40 años, género femenino, clasificación Spetzler Martin V, parietales con componente peri ventricular, lateralidad izquierda y estenosis venosa. En contra sentido, los factores que no mostraron tendencia a riesgo de hemorragia post embolización incluyeron: las malformaciones arterio venosas menores a 30 mm y porcentajes de embolización inferior al 50 % del volumen inicial del nido malformativo.

La presencia de aneurismas tipo IV, relacionados con malformaciones arterio venosas y el drenaje profundo no se destacaron como factores de riesgo para hemorragia en los pacientes incluidos en el presente estudio.

Se requiere ampliar la muestra para poder encontrar significancia y evaluar claramente las tendencias positivas y negativas, con respecto a riesgo de sangrado post embolización.

El presente trabajo debe ser tenido en cuenta para reevaluar protocolos de manejo, empleados en el servicio, con el fin de reducir la morbi mortalidad. Adicionalmente ser referencia para nuevos trabajos, de tipo prospectivos.

## X. APÉNDICE I: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título: Descripción de factores clínicos y angiográficos asociados a hemorragia en malformaciones arteriovenosas cerebrales tratadas con embolización.**

Distinguido

Sr(a).

\_\_\_\_\_

Nos gustaría invitarle a tomar parte en este estudio de investigación que será realizado por los **Dres. Yolanda Aburto Murrieta, Marco Antonio Zenteno Castellanos y Vladimir Rodríguez Parra, del departamento de Terapia Endovascular Neurológica** de este hospital. Si usted desea tener más información acerca del mismo, le rogamos que siga leyendo la información que se le ofrece a continuación así como realice todas aquellas preguntas que considere necesarias sobre este estudio.

El estudio consiste en realizar imágenes de angiografía por sustracción digital mediante una punción inguinal al (la) paciente, bajo anestesia local o sedación general, con la finalidad de cateterizar la arteria femoral y alcanzar mediante este acceso las arterias que irrigan el cerebro con el fin de inyectar en bolo material de contraste yodado y adquirir las imágenes necesarias para poder estudiar la angioarquitectura cerebral. Tiene una duración promedio de 30-40 minutos. Existen algunos riesgos, que no sobrepasan el 1 %. Para ciertas personas, por ejemplo esta contraindicado realizar el estudio si existen antecedentes de alergia severa a medio de contraste, tampoco podremos realizar el estudio si el paciente no se encuentra hemodinámicamente o metabólicamente estables. Por lo anteriormente expuesto se le revisará el expediente clínico, para descartar estas contraindicaciones al solicitar su autorización.

Su participación en el estudio de investigación es totalmente voluntaria, por lo que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello altere su relación con el médico, ni represente ningún perjuicio para el tratamiento y atención de su paciente.

En todo momento se garantizará su anonimato y la confidencialidad de sus datos, utilizando un número de registro y en ningún caso sus nombres y apellidos.

Del mismo modo y de acuerdo a normativas internacionales solicitamos su autorización para que, los datos obtenidos de este estudio en caso de resultar interesantes, puedan ser publicados en revistas de divulgación científica

Le rogamos que si tiene alguna duda la consulte con el médico que lo atiende.

Gracias por su atención.

El comité investigador.

## APÉNDICE II: TABLAS Y GRÁFICAS

GÉNERO	N°	PORCENTAJE
FEMENINO	14	54 %
MASCULINO	12	46 %

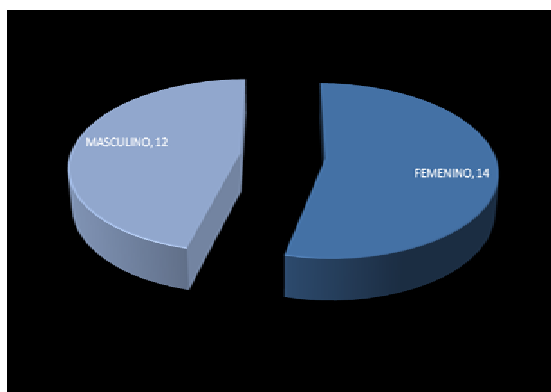


Tabla y figura 1. Número y porcentaje discriminado por género.

EDAD	N°	PORCENTAJE
< 20 AÑOS	5	19.2 %
20 – 40 AÑOS	14	53.8 %
> 40 AÑOS	7	27 %

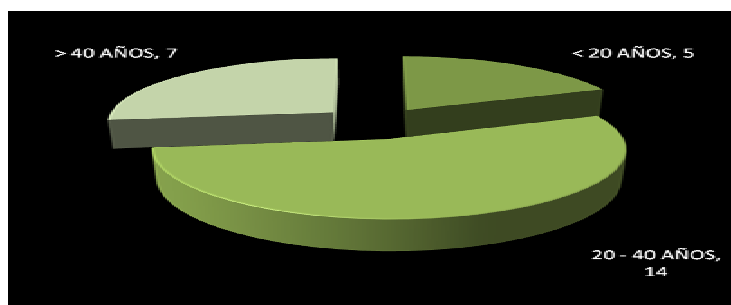


Tabla y figura 2. Clasificación por rangos de edad, número y porcentaje.



ANTECEDENTES	N°	PORCENTAJE
TABAQUISMO	13	45 %
OTROS	4	14 %
SIN ANTECEDENTES	12	41 %

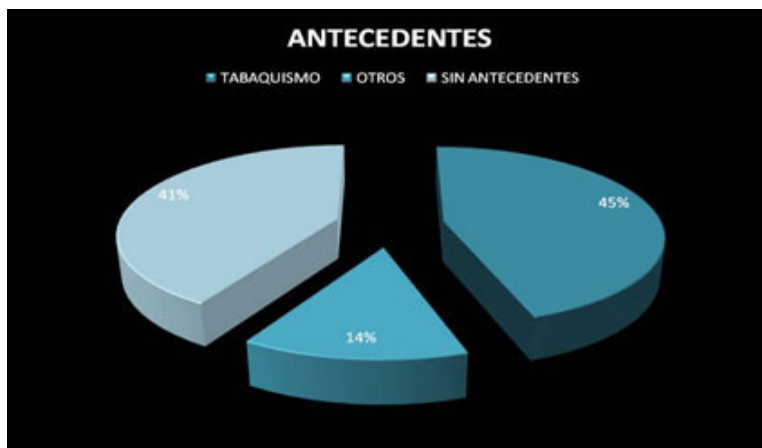


Tabla y figura 3. Antecedentes de los pacientes analizados.

SINTOMAS	N°	PORCENTAJE
CONVULSIONES	10	39 %
HEMORRAGIA	4	15 %
OTRAS	12	46 %



Tabla y Figura 4. Sintomatología inicial, número y porcentaje.

LOCALIZACION	N°	PORCENTAJE
FRONTAL	10	38 %
TEMPORAL	8	31 %
PARIETAL	5	19 %
OCCIPITAL	2	8 %
INFRATENTORIAL	1	4 %



Tabla y figura 5. Número y porcentajes según ubicación de la MAV.

TAMAÑO	N°	PORCENTAJE
< 30 mm	7	27 %
30 – 60 mm	15	57.6 %
> 60 mm	4	15.4 %

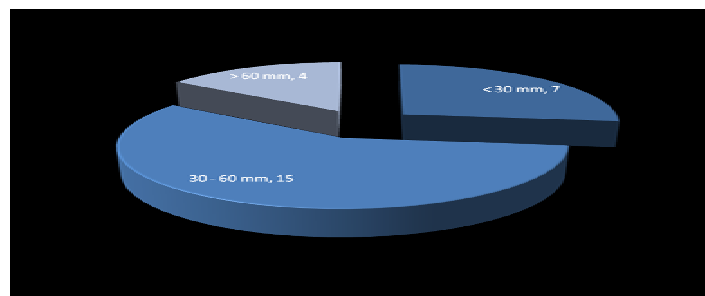


Tabla y figura 6. Tamaño de nido malformativo, número y porcentajes.

GRADO S - M	N°	PORCENTAJE
GRADO I	0	
GRADO II	4	15 %
GRADO III	15	58 %
GRADO IV	5	19 %
GRADO V	2	8 %

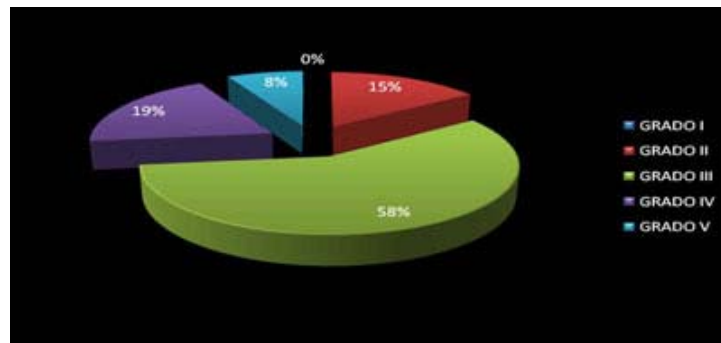


Tabla y figura 7. Número y porcentajes según la clasificación de S-M.

LATERALIDAD	N°	PORCENTAJE
DERECHA	15	57.6 %
IZQUIERDA	11	42.4 %

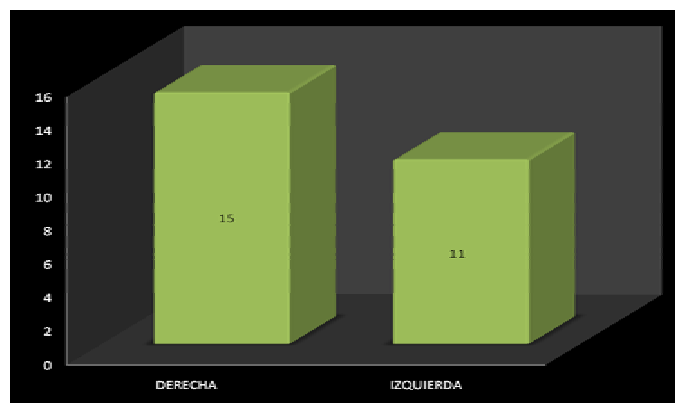


Tabla y figura 8. Diferenciación según ubicación hemisférica de nido malformativo.

ANEURISMAS	N°	PORCENTAJE
TIPO I	2	7.6 %
TIPO II	4	15.6 %
TIPO III	1	3.8 %
TIPO IV	1	3.8 %
SIN ANEURISMA	18	69.2 %

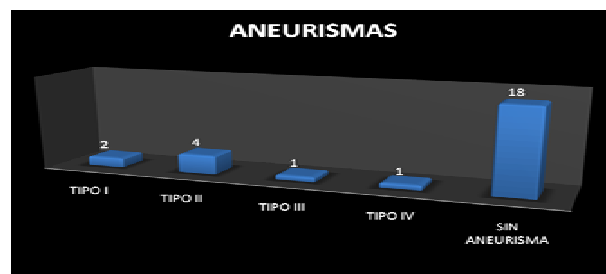


Tabla y figura 9. Presentación y tipos de aneurismas asociados a MAV.

DRENAJE	N°	PORCENTAJE
SUPERFICIAL	17	65 %
PROFUNDO	3	12 %
MIXTO	6	23 %

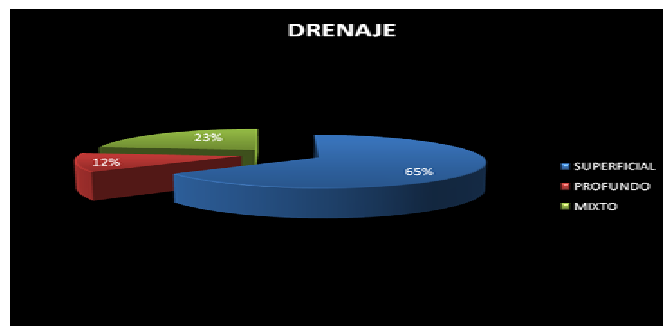


Tabla y figura 10. Drenaje, número y porcentajes.

ESTENOSIS	N°	PORCENTAJE
NO	20	76.9 %
SI	6	23.1 %

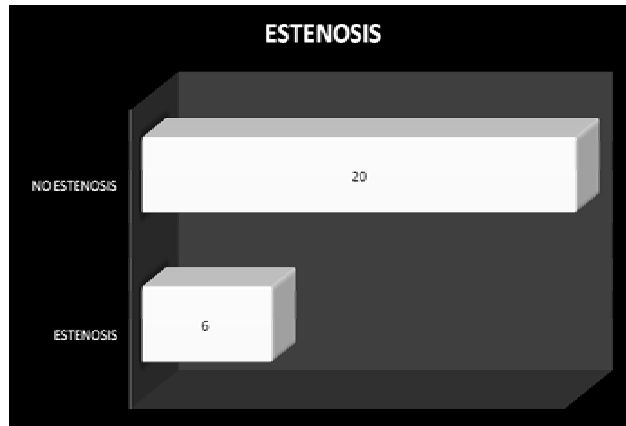


Tabla y figura 11. Estenosis venosa, número y porcentaje.

% EMBOLIZADO	N°	PORCENTAJE
< 50 %	7	27 %
50 – 90 %	12	46 %
> 90 %	7	27 %

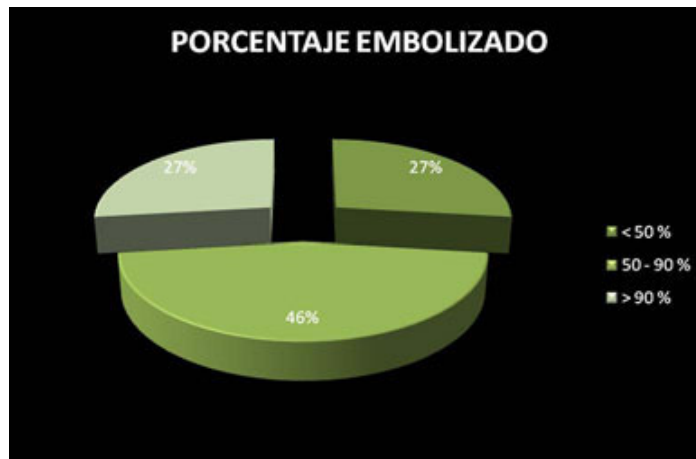


Tabla y figura 12. Porcentaje de nido malformativo embolizado.

TRATAMIENTO	Nº	PORCENTAJE
TOTAL	1	3.8 %
PARCIAL	25	96.2 %



Tabla y figura 13. Magnitud de tratamiento endovascular.

HEMORRAGIA	Nº	PORCENTAJE
NO	21	80.7 %
SI	5	19.3 %

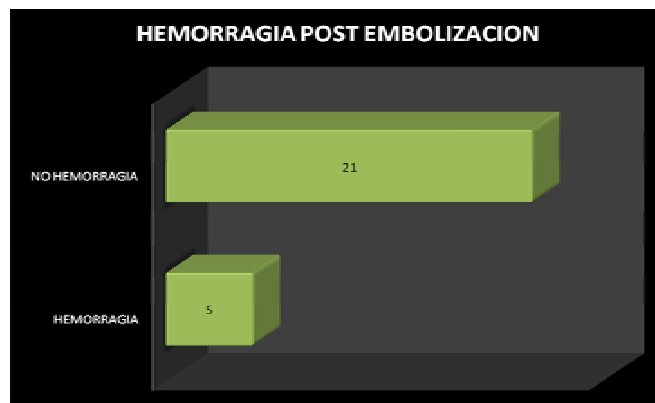


Tabla y figura 14. Número y porcentaje de pacientes con sangrado.

MORTALIDAD	Nº	PORCENTAJE
VIVOS	24	92.3 %
MUERTOS	2	7.7 %

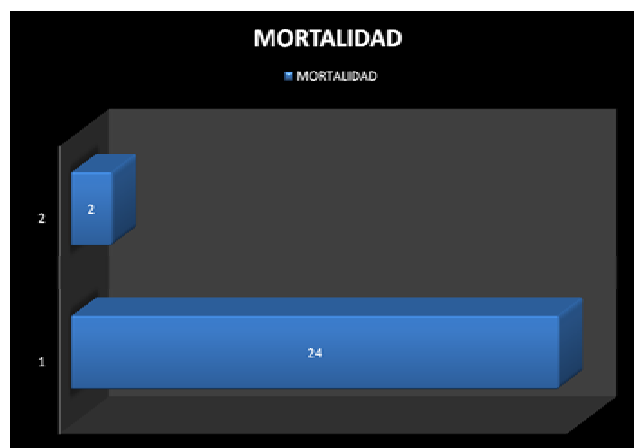


Tabla y figura 15. Mortalidad secundaria a tratamiento endovascular de MAV.

TRATAMIENTO	Nº	PORCENTAJE
NEUROCIRUGIA	4	16 %
RADIOCIRUGIA	13	52 %
PENDIENTE	8	32 %

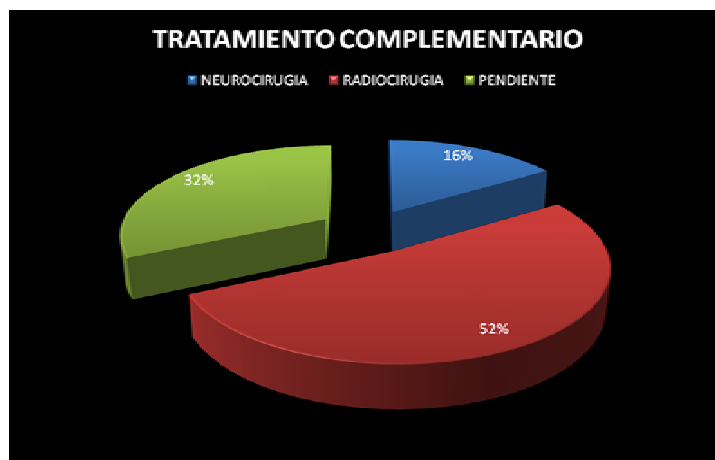


Tabla y figura 16. Número y porcentaje de tratamiento complementario.

VARIABLE	Nº PACIENTES	HEMORRAGIA	SIN HEMORRAGIA	PORCENTAJE	CHI CUADRADO VALOR	p	PORCENTAJE TOTAL
EDAD < 20 AÑOS 20 - 40 AÑOS > 40 AÑOS	5 14 7	0 3 2	5 11 5	 21.4% 28.5%	1.627	0.413	19 %
GENERO FEMENINO MASCULINO	14 12	4 1	11 11	28.5% 8.3%	1.704	0.192	
TAMAÑO < 30 mm 30 - 60 mm >60 mm	7 15 4	0 4 1	7 11 3	 26.6% 25%	2.286	0.319	
S-MI I II III IV V	0 4 15 5 2	0 1 3 0 1	0 3 12 5 1	 25% 20% 50%	2.501	0.475	
ANEURISMAS SIN ANEURISMA I II III IV	18 2 4 1 1	3 0 2 0 0	15 2 2 1 1	16.6% 50%	3.467	0.483	
DRENAJE SUPERFICIAL PROFUNDO NINT O	17 9	4 1	13 8	23.5% 11.1%	0.942	0.624	

**Tabla 17 a. Características de los pacientes que presentaron hemorragia post embolización, con valor de Chi cuadrado y significancia.**



VARIABLE	N° PACIENTES	HEMORRAGIA	SIN HEMORRAGIA	PORCENTAJE	CHI CUADRADO VALOR	P	PORCENTAJE TOTAL
LOCALIZACION FRONTAL TEMPORAL PARIETAL OCCIPITAL INFRATENTORIAL	10 8 5 2 1	0 2 3 0 0	10 6 2 2 1	25 % 60 %	8.61	0.071	19 %
LATERALIDAD DERECHA IZQUIERDA	15 11	2 3	13 8	13.3 % 27.2 %	0.794	0.373	
SINTOMATOLOGIA HEMORRAGIA CONVULSIONES OTRAS	4 10 12	1 2 2	3 8 10	25 % 20 % 16.6 %	1.673	0.796	
ANTECEDENTES TABACO OTROS SIN ANTECEDENTES	13 4 12	2 0 3	11 4 9	15.3 % 25 %	0.248	0.619	
ESTENOSIS VENOSA SI NO	6 20	2 3	4 17	33.3 % 15 %	0.999	0.318	
% EMBOLIZADO - 50 % 50 - 90 % - 90 %	7 12 7	0 3 2	7 9 5	25 % 28.5 %	2.317	0.314	

**Tabla 17 b. Características de los pacientes que presentaron hemorragia post embolización con valor de Chi cuadrado y significancia.**

## XI. BIBLIOGRAFÍA

1. CHOI, JH. Brain arteriovenous malformations in adults. *Lancet neurology*. 4, 2005.
2. LASJAUNIAS, P. A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interventional neuroradiology*. 1997.
3. BROWN, RDJ. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population based study of intracranial vascular malformations in Olmsted county, Minnesota. *Journal of neurosurgery*. 1996.
4. FINNERTY, JJ. Cerebral arteriovenous malformations in pregnancy: presentation and, neurologic, obstetric, and ethical significance. *American journal obstetric and gynecol*. 1999.
5. BERMAN, MF. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000.
6. HOFMEISTER, C. Demographic, morphological and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2000.
7. STAPF, C. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2003.
8. SPETZLER, RF. A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Journal of neurosurgery*. 1986.
9. GRAF, CJ. Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *Journal of neurosurgery*. 1983.
10. ONDRA, SL. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24 year follow-up assessment. *Journal of neurosurgery*. 73, 1990.
11. DUONG, DH. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Stroke*. 29, 1998.
12. ITOYAMA, Y. Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. *Journal of neurosurgery*. 1989.
13. LABOVITZ, DL. Risk determinants for seizures at initial presentation in patients with brain arteriovenous malformations. *Academy of neurology*. 2004.
14. MAST, H. Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet*. 350, 1997.
15. VIÑUELA, F. Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: experience with 101 cases. *Journal of neurosurgery*. 75, 1991.
16. FULLERTON, H. Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 36, 2005.

17. WILKINS, RH. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery*. 1985.
18. KHAW, AV. Association of infratentorial brain arteriovenous malformations with haemorrhage at initial presentation. *Stroke*. 2004.
19. VIKINGSTAD, EM. Language hemispheric dominance in patients with congenital lesions of eloquent brain. *Neurosurgery*. 2000.
20. ALKADHI, H. Plasticity of the human motor cortex in patients with arteriovenous malformations: a functional MR imaging study. *American journal of neuroradiology*. 2000.
21. MIYAMOTO, S. Posttreatment sequelae of palliatively treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000.
22. MARKS, MP. Hemorrhage in intracerebral arteriovenous malformations: angiographic determinants. *Radiology*. 1990.
23. THOMPSON, RC. The management of patients with arteriovenous malformations and associated intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998.
24. PERATA, HJ. Feeding artery pedicle aneurysms: association with parenchymal hemorrhage and arteriovenous malformations of the brain. *Journal of the neurosurgery*. 1994.
25. COCKROFT, KM. Aneurysms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery Clin. N. Am.* 1998.
26. FLEETWOOD, IG. The management of aneurysms associated with arteriovenous malformations. WB, Saunders. 2002.
27. HEROS, RC. Surgical excision of the arteriovenous malformations: late results. *Neurosurgery*. 1990.
28. SCHALLER, C. Significance of factors contributing to surgical complications and to late outcome after elective surgery of cerebral arteriovenous malformations. *Journal neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1998.
29. HAMILTON, MG. The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 1994.
30. HARTMANN, A. Determinants of neurological outcome after surgery for brain arteriovenous malformation. *Stroke*. 2000.
31. BROWN, RDJ. Frequency of intracranial hemorrhage as a presenting symptom and subtype analysis: a population based study of intracranial vascular malformations in Olmsted county, Minnesota. *Journal of neurosurgery*. 1996.
32. GOBIN, YP. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. *Journal of neurosurgery*. 1996.
33. DABUS, G. Brain arteriovenous malformations: current endovascular strategies. *Contemporary neurosurgery*. 2006.
34. LEDEZMA, C. Complications of cerebral arteriovenous malformations embolization: multivariate analysis of predictive factors. *Neurosurgery*. 58, 2006.

- 35.KIM, L.J. Postembolization neurological deficit in cerebral arteriovenous malformations: stratification by arteriovenous malformation grade. *Neurosurgery*. 59, 2006.
- 36.LAWTON, MT. Spetzler Martin grade III arteriovenous malformations: surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery*. 52, 2003.
- 37.STAPF, C. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology*. 66, 2006.
- 38.PASQUALIN, A. et All. The relevance of anatomic and hemodynamic factors to a classification of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 28 (3). 1991.
- 39.BROWN, RDJ. Simple risk predictions for arteriovenous malformation hemorrhage. *Neurosurgery*. 2000.
- 40.FLEETWOOD, IG. Arteriovenous malformations. *The Lancet*. 2002.
- 41.MANSMANN U. Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2000.
- 42.FIORELLA D. The role of neuroendovascular therapy for the treatment of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 59, 2006.
- 43.ALEXANDER, MJ. Targeting cerebral arteriovenous malformations for minimally invasive therapy. *Neurosurgery*. 59, 2006.