



**UNIVERSIDAD  
DEL AZUAY**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico**

**Título:** Aneurismas intracerebrales saculares: manejo endovascular vs microcirugía en pacientes del Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador.

**Autores:** Claudia Fernanda Patiño Orellana, Pablo Xavier Vázquez Donoso

**Directora:** Md. Carla Salgado Castillo

**Co-Director:** Dr. Sebastián López Cuesta

**Lugar y Fecha:** Cuenca, 19 de Octubre del 2020

## RESUMEN

**Antecedentes:** Los aneurismas intracerebrales son una patología frecuente en adultos jóvenes, su ruptura se asocia a una alta morbimortalidad. Existen dos posibles tratamientos: endovascular y microcirugía. En la actualidad persiste la discusión sobre cuál es más conveniente y no existen datos en nuestro medio.

**Objetivos:** Evaluar, en el escenario local, qué tratamiento para el manejo de aneurismas saculares intracerebrales es más beneficioso en términos de: obliteración, necesidad de retratamiento, resultado funcional y mortalidad.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo en un periodo de 5 años. Se contó con un total de 120 pacientes (n=80 microcirugía; n=40 endovascular). Se comparó: estado funcional, resangrado, retratamiento, obliteración y mortalidad.

**Resultados:** se encontró asociación estadística fuerte en cuanto a obliteración de acuerdo al tipo de tratamiento ( $p=0.00253$ ; IC 0.04-0.5) y con el tamaño del aneurisma ( $p=0.4100$ ; IC 1.16-8.10). El riesgo relativo de la escala de Fisher mostró que la mortalidad intrahospitalaria es 6 veces mayor (RR 6.67; IC 2.23-14) en pacientes con Fisher 4. Un valor alto de escala de Rankin al momento del egreso se asoció a un riesgo relativo 8.4 veces mayor de tener una mala evolución durante el seguimiento ( $p=0.001$ ; IC 3.94 - 10.64). **Conclusiones:** No se encontraron diferencias significativas de: mortalidad, resangrado y estado funcional al egreso y durante el seguimiento entre los dos grupos. Existe mayor porcentaje de obliteración completa en los pacientes sometidos a microcirugía ( $p=0.00253$ ; IC 0.04-0.5) y un 82% menos probabilidad de tener obliteración incompleta por lo tanto menor riesgo de necesidad de retratamiento.

## ABSTRACT

**Background:** Intracerebral aneurysms are a frequent pathology in young adults, their rupture is associated with high morbidity and mortality. There are two possible treatments: endovascular and microsurgery. Currently, the debate persists as to which of them is more beneficial, with no specific data in our community. **Objectives:**

To assess, in the local setting, which treatment for the management of intracerebral saccular aneurysms is most beneficial in terms of: obliteration of the aneurysm, need for retreatment, functional outcome and mortality. **Methods:** Retrospective cohort study over a 5-year period. There were a total of 120 patients (n = 80 microsurgery;

n = 40 endovascular). The functional status, rebleeding, retreatment, obliteration and mortality were compared between both groups. **Results:** A strong statistical association was found in terms of obliteration according to the type of treatment ( $p = 0.00253$ ; CI 0.04-0.5) and with the size of the aneurysm ( $p = 0.4100$ ; CI 1.16-8.10). The relative risk of the Fisher scale showed that in-hospital mortality is 6 times higher (RR 6.67; CI 2.23-14) in patients with Fisher 4. A high score of the Rankin scale at the time of discharge was associated with a relative risk 8.4 times greater than having a poor outcome during follow-up ( $p = 0.001$ ; CI 3.94 - 10.64). **Conclusions:** No significant differences were found in: mortality, rebleeding and functional status at discharge and during follow-up between the two groups. There is a higher percentage of complete obliteration in patients undergoing microsurgery ( $p = 0.00253$ ; CI 0.04-0.5) and an 82% less probability of having incomplete obliteration, therefore a lower risk of the need for retreatment. Statistical association with other independent variables was found.

**KEYWORDS:** *Risk, Microsurgery, Hospital mortality, Retrospective studies, Aneurysm, Morbidity, Retreatment*

## **INTRODUCCIÓN**

Los aneurismas intracerebrales se presentan de manera frecuente en la población a nivel mundial. Su ruptura representa entre el 5-10% de eventos vasculares cerebrales (EVC) hemorrágicos y está asociada a una alta morbimortalidad. El grupo etario más afectado es de adultos y adultos jóvenes a diferencia de otras etiologías de EVC, produciendo secuelas funcionales importantes tales como: afasia, disartria, crisis epilépticas, paresias, plejias, entre otras; lo cual, resulta en una mayor pérdida de años de vida productiva. (1)(2,3)

Anualmente existen aproximadamente 500.000 casos nuevos de hemorragia subaracnoidea por aneurismas rotos; de los cuales, las dos terceras partes se producen en países de bajos y moderados recursos. (4)

El manejo en la actualidad sigue en discusión entre dos terapéuticas posibles: embolización o microcirugía y se desconoce con certeza qué tratamiento es más

beneficioso para los pacientes en relación a mortalidad, resangrado, necesidad de retratamiento y estado funcional posterior a la intervención.

Desde su introducción en 1991, la terapia endovascular (*Guglielmi detachable coils*) ha ido ganando campo en el tratamiento de aneurismas intracerebrales, tanto rotos como no rotos. (5) Por otra parte, la microcirugía ha disminuido en frecuencia, especialmente, en pacientes con aneurismas de circulación posterior y aneurismas no rotos. (1)(6)(7)(8)

El estudio “Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States” (ISAT) comparó el porcentaje de pacientes intervenidos por terapia endovascular y microcirugía entre los años 2000 a 2002; y 2004 a 2006. Mostró un aumento de terapia endovascular y disminución de procedimientos quirúrgicos de 3% al 17%; y de 31% a 23% respectivamente. (9)

En las últimas décadas, los estudios más relevantes se han realizado en múltiples centros en Estados Unidos, Canadá y Europa. El estudio “International Subarachnoid Aneurysm Trial” (ISAT), un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, con una muestra de 2143 pacientes (población 9559 pacientes); mostró que al año de seguimiento el tratamiento endovascular de aneurismas rotos fue superior al quirúrgico en términos de mortalidad y estado funcional. (9)(10)

El estudio “Barrow Ruptured Aneurysm Trial” (BRAT), un ensayo clínico randomizado, realizado en Phoenix, Arizona, con 471 pacientes; reportó que la frecuencia de recanalización del aneurisma y necesidad de retratamiento fue mayor en el grupo endovascular. En el grupo de microcirugía, durante el seguimiento a 6 años, el porcentaje de pacientes con obliteración completa del aneurisma fue mucho mayor (95% versus 40%). (11)

“Outcomes of Early Endovascular Versus Surgical Treatment of Ruptured Cerebral Aneurysms”, un estudio realizado en Finlandia, con un total de 109 pacientes, concluyó que después de 12 meses de seguimiento, la terapia endovascular y la microcirugía parecen tener resultados clínicos y neuropsicológicos comparables. (12)

El ensayo clínico randomizado “Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms”, realizado en China, con 186 pacientes, concluyó que con el tratamiento endovascular hay menos síntomas de vasoespasmos, infarto cerebral y mayor índice de obliteración completa que en el tratamiento con microcirugía; no obstante, no existió diferencia significativa en cuanto al resultado clínico. (13)

Pese a los diversos estudios que se han realizado alrededor de este tema, no existen investigaciones al respecto que se adapten a nuestra población, tipo de hospital, recursos y experiencia profesional.

El objetivo general de este estudio es evaluar, en el escenario local, qué tratamiento para el manejo de aneurismas saculares intracerebrales es más beneficioso en términos de: obliteración del aneurisma, necesidad de retratamiento, resultado funcional y mortalidad.

## **MÉTODOS**

### ***Diseño de estudio***

Estudio de cohortes retrospectivo en pacientes con diagnóstico de aneurisma intracerebral sacular, con o sin hemorragia.

### ***Contexto***

Pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía y Hemodinamia del Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador; líder regional en intervención en el periodo de Enero 2015 a Junio 2019 y seguimiento hasta julio del 2020. Dentro del centro médico, existe un especialista para microcirugía y dos especialistas para terapia endovascular que trabajan conjuntamente.

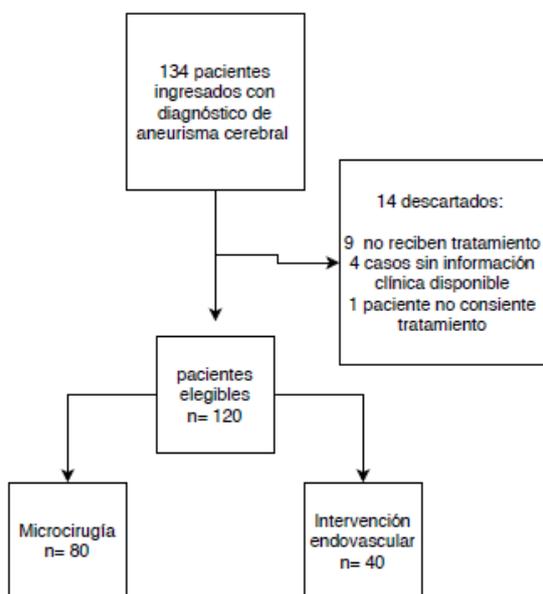
### ***Pacientes***

La información fue obtenida a partir de fichas clínicas, seguimiento por consulta externa, partes operatorios y actualización de información de algunos pacientes por vía telefónica. El protocolo de investigación fue previamente evaluado por el comité

de Bioética del Hospital Santa Inés, el mismo que fue aprobado sin cambios. El estudio no requiere de consentimiento, puesto que revisa historias clínicas y partes operatorios previamente consentidos.

Se incluyó a todos los pacientes que hayan sido sometidos a microcirugía o tratamiento endovascular, en el Hospital Santa Inés, en el periodo enero 2015 a Junio 2019, que hayan tenido toda la información completa en la ficha clínica y parte operatorio. Se excluyeron a los pacientes con aneurisma de tipo morfológico distinto al sacular, pacientes que se perdieron en el seguimiento antes de los seis meses posterior a tratamiento y pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral sacular roto que fallecieron antes del tratamiento.

Se reclutaron 134 pacientes con diagnóstico de aneurisma intracerebral sacular, de los cuales se excluyeron 14 participantes. Se trabajó con un total de 120 pacientes que fueron intervenidos y cumplieron con todos los criterios de inclusión en el periodo establecido; de este total 15 pacientes tuvieron más de 1 aneurisma, sin embargo, solo se analizó el primer aneurisma por el que fueron intervenidos. (Ilustración N°1)



*Ilustración 1. Flujograma de seguimiento.*

Se utilizó la escala de Rankin modificada (14), con el fin de valorar el estado funcional de cada paciente al momento del egreso y posteriormente durante el seguimiento (mínimo de 6 meses hasta 5 años), el cual se realizó por consulta

externa en la mayoría de casos (n=100) y se utilizó el cuestionario simplificado de la escala Rankin modificada (smRSq). Este cuestionario está validado para su uso por vía telefónica, con lo cual se completó la información de los demás pacientes que no acudieron a sus citas de control (n=20). (15)

### ***Variables***

Las dos cohortes principales fueron: pacientes embolizados y pacientes tratados con microcirugía. De cada paciente se obtuvo información demográfica como edad y sexo. En base a Tomografía axial de cráneo o angiografía y al cuadro clínico se determinaron: 1) Score Hunt y Hess que clasifica la severidad de la hemorragia subaracnoidea según el estado clínico del paciente al ingreso, 2) Escala Fisher: criterio tomográfico que asigna un valor de 1 a 4 basado en el patrón de sangre visualizado en la TAC, 3) Tamaño del aneurisma: pequeño 3-6 mm, mediano 7 - 11 mm, grande 12-24 mm, gigante 25 mm o más; 4) Número de aneurismas (único o múltiples), 5) Localización: circulación posterior, carótida interna, complejo comunicante anterior, arteria cerebral media; 6) Obliteración (completa o incompleta) , 7) Resangrado, 8) Mortalidad, 9) Rankin al egreso: se agrupó en dos, 0 - 2 buen estado funcional, 3 - 6 mal resultado funcional, y 10) Rankin durante el seguimiento.

Para evitar el sesgo de información y desempeño en cuanto a la Escala Fisher se revisaron los estudios de imagen conjuntamente con el servicio de Imagenología para corroborar los datos de la historia clínica. A todos los pacientes, independientemente de su grupo, se realizó angiografía o angiotomografía de control posterior a la intervención y se solicitó al departamento de imagenología que revise las imágenes de estos estudios e informen nuevamente para disminuir el sesgo de medición.

### ***Análisis estadístico***

Se trabajó con Excel y "R". Para evaluar las diferencias entre los tratamientos de acuerdo a las características de base (Tabla N°1), se utilizaron las pruebas exacta de Fisher o prueba de Chi cuadrado para las variables categóricas cardinales. Para las variables continuas/discretas se utilizó la prueba de Wilcoxon

Se utilizaron modelos de regresión logística múltiple para calcular el Odds Ratio e Intervalos de confianza del 95% para comparar entre tratamiento endovascular y microcirugía para las variables de mortalidad intrahospitalaria, mortalidad global, estado funcional al egreso y durante el seguimiento y obliteración. Para la variable de resangrado se utilizó un modelo de regresión logística simple. La significancia estadística fue definida como error tipo I menor a 0.05.

## RESULTADOS

Se registraron un total de 134 pacientes con aneurisma sacular que acudieron al hospital Santa Inés en el periodo Enero 2015 - Julio 2019. Se excluyó a un total de 14 pacientes (Ilustración N°1). De los 120 pacientes elegibles, 80 fueron intervenidos con microcirugía y 40 recibieron terapia endovascular. La edad, sexo, tamaño del aneurisma, número de aneurismas, aneurisma roto y escala Hunt & Hess, se muestran en la Tabla 1.

	Tratamiento Endovascular n= 40	Microcirugía n= 80	Valor p	IC 95%
<b>Sexo Femenino</b>	29 (72%)	59 (73%)	p= 1	0.371 - 2.461
<b>Edad (años)*</b>	60 (49.8 - 67)	54 (42.8 - 63.2)	p= 0.014*	1.000018 - 12.0
<b>Tamaño del aneurisma</b>			p= 0.58	
3 - 6 mm	5 (12%)	12 (15%)		
7 - 11 mm	33 (82%)	60 (75%)		
12 - 24 mm	0 (0%)	4 (5%)		
≥25 mm	2 (5%)	4 (5%)		
<b>Número de aneurismas</b>			p= 0.2463	0.693 - 6.683
1	34 (85%)	59 (73%)		
≥2	6 (15%)	21 (26%)		
<b>Aneurisma roto</b>	35 (83.7%)	67 (87.5%)	p= 0.787	0.41 - 5.25
<b>Localización del aneurisma</b>			p= 0.0001*	
Circulación Posterior	5 (12%)	1 (1%)		
Arteria Carótida Interna	11 (27%)	39 (48%)		
Complejo Comunicante Anterior	17 (42%)	12 (15%)		
Cerebral Media	7 (17%)	28 (35%)		
<b>Escala H&amp;H</b>			p= 0.7369	
0	1 (2%)	3 (3%)		
I	3 (7%)	11 (13%)		
II	25 (62%)	47 (58%)		
III	10 (25%)	13 (16%)		
IV	1 (2%)	4 (5%)		
V	0	2 (2%)		

\*Edad: mediana (Rango)

H&H = Escala de valoración clínica Hunt & Hess

Tabla 1. Características generales de la muestra.

Para la variable edad, se utilizó la prueba de Wilcoxon ( $p= 0.014$ ). A pesar de que existió diferencia significativa en cuanto a edad entre ambos grupos, existieron casos extremos que modificaron este valor, en el grupo sometido a microcirugía (6 pacientes menores de 28 años). La mediana de edad fue de 60 años (IQR 17.2, 49.8-67) en el grupo endovascular y 54 años en el grupo de microcirugía (IQR 20.5, 42.8-63.2).

Para evaluar si alguna de las variables predictoras producía modificación del efecto, se utilizó la prueba de Mantel-Haenszel. Los resultados fueron no significativos.

La localización de los aneurismas varió entre ambos grupos de forma significativa ( $p=0.0001$ ). Debido a la naturaleza del estudio (retrospectivo), no se puede controlar el sesgo de selección. No se observó otra diferencia significativa entre ambos grupos.

Las variables que se analizaron como dependientes fueron: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad extrahospitalaria (durante seguimiento), Rankin F y Obliteración (Tabla N°7). La selección del modelo de regresión logística múltiple final fue en base a un modelo de eliminación hacia atrás de predictores (Backward Stepwise Regression). Las variables independientes consideradas al inicio, además del tipo de tratamiento, fueron: edad, sexo, localización, escala H&H, Score de Fisher, tamaño y Rankin al egreso.

Para transformar los Odd Ratios en riesgo relativo se utilizó la fórmula  $RR \leftarrow OR / (1 - P0 + (P0 * OR))$  (16)(17)(18)

### ***Mortalidad Intrahospitalaria***

En el grupo que recibió terapia endovascular fallecieron 3 pacientes durante la hospitalización (7.5%); mientras que en el grupo de microcirugía fallecieron 5 pacientes (6.2%). Para el modelo final se excluyeron tamaño y escala H & H. No existió diferencia estadísticamente significativa de acuerdo al tratamiento. La variable independiente estadísticamente significativa al momento de predecir mortalidad intrahospitalaria fue "Score de Fisher" ( $p=0.018$ ).

	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%
<b>Microcirugía</b>	0.991	p=0.993	0.148 - 5.717
<b>Sexo Masculino</b>	1.725	p=0.498	0.304 - 6.609
<b>Edad</b>	1.006	p=0.795	0.957 - 1.063
<b>Localización del Aneurisma</b>			
Arteria Carótida Interna	0.669	p=0.766	0.345 - 4.823
Complejo Comunicante Anterior	0.806	p=0.872	0.040 - 5.015
Cerebral Media	0.413	p=0.561	0.014 - 4.479
<b>Escala Fisher</b>	6.672	p=0.018*	2.231 - 14.03

Tabla 2. Mortalidad Intrahospitalaria.

El riesgo relativo de microcirugía en comparación con terapia endovascular fue 0.99 veces menor sin embargo no fue significativo. El riesgo relativo de la escala de Fisher mostró que la mortalidad intrahospitalaria es 6 veces mayor (RR 6.67; IC 2.23-14) en pacientes con Fisher 4; durante la intervención o la hospitalización primaria. (Gráfico N°1 y Tabla N°2).

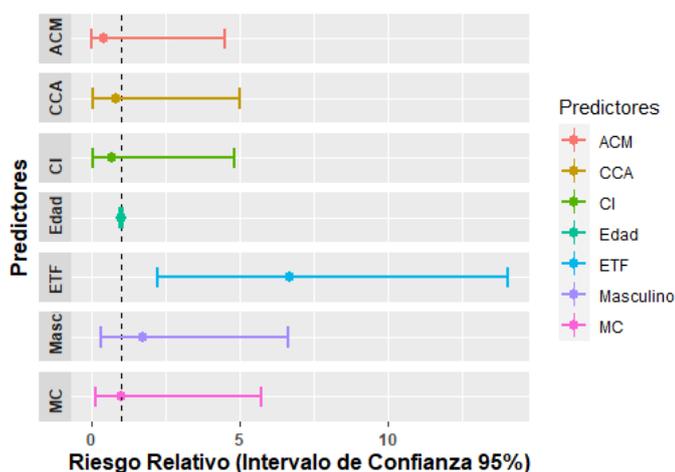


Gráfico 1. Riesgos asociados a mortalidad intrahospitalaria. ACM: Arteria Cerebral Media, CCA: Complejo comunicante anterior, CI: Carótida Interna, ETF: Escala Tomográfica de Fisher, MC: Microcirugía.

### Mortalidad Extrahospitalaria

De todos los pacientes con diagnóstico de aneurisma intracerebral, fallecieron 4 (3.33%) durante el seguimiento; fueron 2 de cada grupo, 5.4% de Endovascular y 2.6% Microcirugía. Para el análisis estadístico final se analizó tipo de tratamiento, edad y Rankin al egreso. No existió diferencia de acuerdo al tratamiento elegido. No se incluyeron en el modelo las demás variables independientes ya que no tuvieron significancia estadística. A pesar de que ninguna variable analizada fue

estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), un puntaje alto en escala de Rankin al egreso se asocia con 5.58 veces mayor riesgo de muerte ( $p= 0.104$ ; IC 0.807-23.8). (Tabla N°3 Gráfico N°2)

	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%
<b>Microcirugía</b>	0.689	$p=0.716$	0.076 - 4.962
<b>Edad</b>	1.027	$p=0.493$	0.954 - 1.123
<b>Rankin E</b>	5.589	$p=0.104$	0.807 - 23.8

\*Rankin al egreso hospitalario

Tabla 3. Mortalidad Extrahospitalaria.

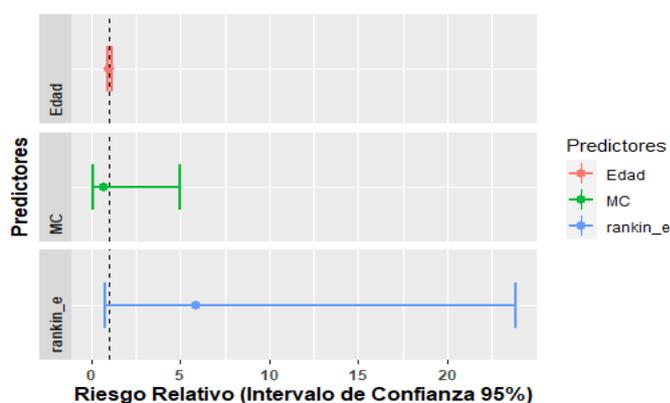


Gráfico 2. Variables asociadas a mortalidad extrahospitalaria. MC: Microcirugía

### Rankin de egreso

La escala de Rankin valora el estado funcional del paciente, otorgando un puntaje de 0 a 6, siendo 0 asintomático y 6 si el paciente ha fallecido. Se categorizó en dos grupos. Un puntaje de 0 a 2 significa independencia del paciente, interpretándose como un buen resultado. Mientras que, un puntaje de 3 a 6 significa dependencia parcial, total o muerte, por lo que se interpretó como mal resultado. Se realizó un modelo de regresión múltiple con el tipo de tratamiento, edad, sexo, escala de Fisher y obliteración. Solo se encontró asociación estadística con escala de Fisher. El tipo de tratamiento no influyó en el resultado funcional al momento del egreso ( $p=0.86634$ ).

	Riesgo Relativo	Valor P	IC 95%
<b>Microcirugía</b>	0.817	$p=0.550$	0.379 - 1.487
<b>Edad</b>	1.020	$p=0.073$	0.998 - 1.044
<b>Escala Fisher</b>	1.800	$p < 0.0001^*$	1.435 - 2.189

Tabla 4. Rankin de egreso y variables asociadas.

### Rankin durante seguimiento

Este puntaje fue otorgado durante un seguimiento mínimo de 6 meses después de la intervención. Se analizaron cuatro variables independientes, de las cuales tres no tuvieron significancia estadística, entre estas el tipo de tratamiento. No obstante, un puntaje de Rankin alto al egreso hospitalario se asoció a un riesgo relativo 8.4 veces mayor de tener una mala evolución durante el seguimiento ( $p= 0.001$ ; IC 3.94 - 10.64). (Tabla N° 5 Gráfico N°3)

	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%
<b>Microcirugía</b>	0.550	$p= 0.406$	0.115 - 2.08
<b>Edad</b>	1.031	$p= 0.250$	0.980 - 1.094
<b>Sexo Masc.</b>	1.225	$p= 0.795$	0.220 - 4.528
<b>Rankin E</b>	8.402	$p= 0.001^*$	10.643

Tabla 5. Rankin durante el seguimiento: Estado funcional.

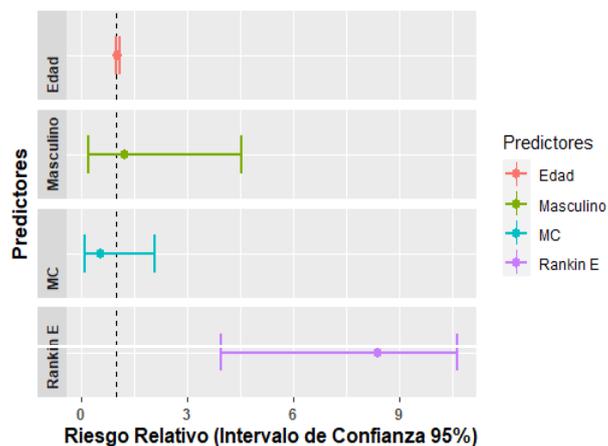


Gráfico 3. Variables predictoras de Puntaje Rankin durante el seguimiento. MC: Microcirugía.

### Obliteración

En cuanto a obliteración, existió una asociación estadística fuerte con el tipo de tratamiento ( $p=0.00253$ ; IC 0.04-0.5). El porcentaje de pacientes con obliteración completa fue superior en la cohorte de microcirugía (90% vs 72.5%). El riesgo relativo de obliteración incompleta fue un 82% menor en el grupo de microcirugía (RR 0.1825). Además, se encontró asociación entre el tamaño del aneurisma y obliteración. Es 5.17 veces más probable ( $p=0.4100$ ; IC 1.16-8.10) que la obliteración del aneurisma sea incompleta si nos encontramos ante un aneurisma gigante ( $\geq 24\text{mm}$ ). No hubo significancia con las demás variables independientes analizadas. (Tabla N° 6, Gráfico N° 4)

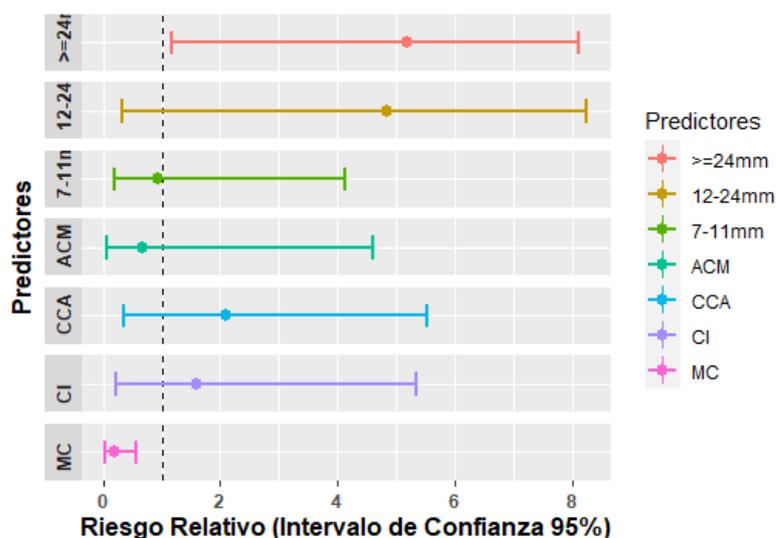


Gráfico 4. Obliteración completa y variables predictoras. ACM: Arteria Cerebral Media, CCA: Complejo Comunicante Anterior, CI: Carótida Interna, MC: Microcirugía.

	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%
<b>Microcirugía</b>	0.182	0.002*	0.044 - 0.553
<b>Localización del Aneurisma</b>			
Arteria Carótida Interna	1.606	0.630	0.227 - 5.353
Complejo Comunicante Anterior	2.082	0.417	0.363 - 5.517
Cerebral Media	0.667	0.737	0.051 - 4.612
<b>Tamaño del aneurisma</b>			
7 - 11 mm	0.931	0.928	0.195 - 4.113
12 - 24 mm	4.845	0.148	0.330 - 8.246
≥ 25 mm	5.179	0.041*	1.164 - 8.102

Tabla 6. Obliteración del aneurisma después del tratamiento.

### Resangrado

Para resangrado debido a que hubo un número muy bajo de casos (n=4; 3.33%), dos pacientes en cada grupo (microcirugía 2.50% y endovascular 5%); se realizó un modelo de regresión simple en relación a tratamiento donde no se encontró diferencias estadísticamente significativas (p=0.481; IC 0.05-3.61; RR 0,5).

### Retratamiento

Debido a la limitación socioeconómica de los pacientes y la incapacidad de realizar seguimiento angiográfico a cada uno de ellos en los controles por consulta externa; existe un infradiagnóstico de recanalización de aneurismas y de necesidad de retratamiento.

De la información obtenida en base a historias clínicas, control por consulta externa y llamadas vía telefónica; se constató que un 1.66% (n=2) de pacientes requirieron intervención secundaria por obliteración incompleta y recanalización del aneurisma.

	<b>Endvascular n= 40</b>	<b>Microcirugía n= 80</b>	<b>Valor P</b>
<b>Mortalidad</b>	5 (12.5%)	7 (8.75%)	p= 0.526
<b>Obliteración Completa</b>	28 (70%)	74 (92.5)	p= 0.002
<b>Rankin Egreso Favorable</b>	26 (65%)	57 (71.2%)	p= 0.866
<b>Rankin Seguimiento Favorable</b>	31 (77.5%)	68 (85%)	p= 0.406
<b>Resangrado</b>	2 (5%)	2 (2.5%)	p= 0.481

*Tabla 7. Comparación de resultados de acuerdo al tratamiento.*

### **Análisis de supervivencia**

Se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox. Para el modelo final se analizó tratamiento, edad, sexo, Escala Fisher y Rankin de egreso; no se utilizó la variable de obliteración por una relación de colinealidad con el tipo de tratamiento. Un puntaje alto en el Rankin de egreso, se asocia a un Hazard Ratio de 16 (p= 0.008; IC 2.05 - 137). El tratamiento con microcirugía sería un factor protector, con un HR de 0.617; sin embargo no fue estadísticamente significativo (p= 0.440; IC 0.18 - 2.10). La media de supervivencia de todo el grupo muestral fue de 2.45 años; independientemente del tratamiento. Analizado por grupos, el tratamiento endovascular tiene una media de 2.31 años; mientras que la microcirugía 2.53 años.

	<b>Hazard Ratio (Cociente de Riesgo Instantáneo)</b>	<b>Valor P</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Microcirugía</b>	0.617	0.440	0.181 - 2.102
<b>Edad</b>	1.004	0.821	0.964 - 1.046
<b>Sexo Masculino</b>	2.154	0.224	0.623 - 7.443
<b>Escala Fisher</b>	2.095	0.101	0.863 - 5.082
<b>Rankin E</b>	16.80	0.008*	2.05 - 137.6

*Tabla 8. Cociente de riesgo instantáneo de supervivencia.*

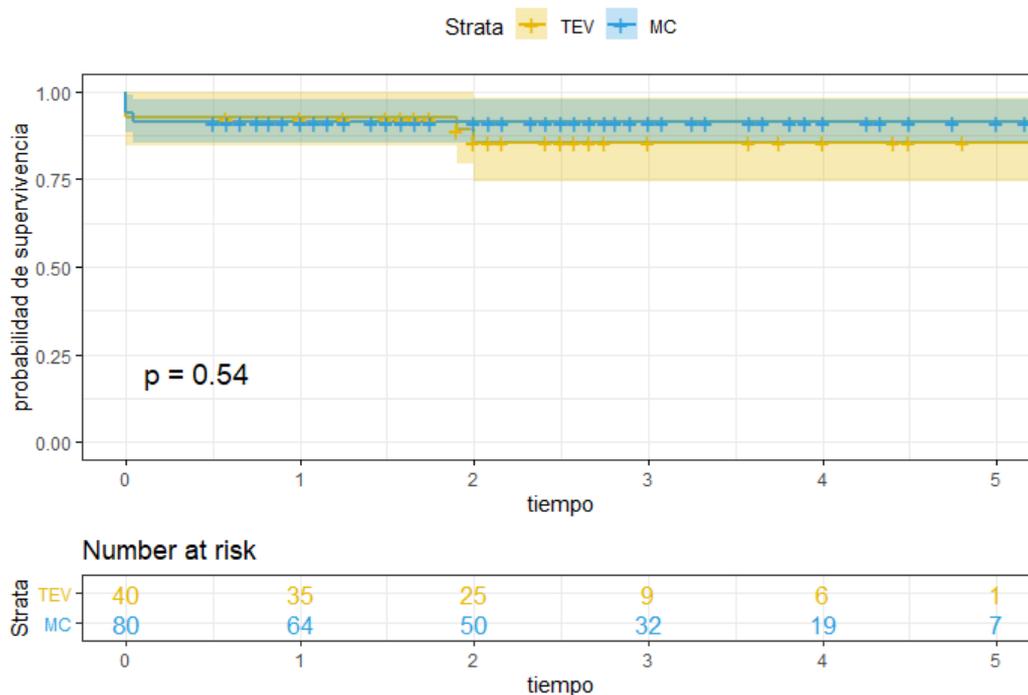


Gráfico 5. Curva de supervivencia Kaplan - Meier de acuerdo al tratamiento. TEV: Terapia Endovascular, MC: Microcirugía

## DISCUSIÓN

En este estudio se trató de determinar qué tratamiento es más beneficioso, para el manejo de Aneurismas Intracerebrales Saculares, en términos de: mortalidad, estado funcional y obliteración.

El número de pacientes en los grupos microcirugía: endovascular, tuvo una relación de 2:1. Los grupos fueron estadísticamente comparables. En la muestra de estudio existió mayor número de mujeres (72%) con una media de edad de 55 años. La muestra fue similar, en cuanto a edad y distribución de sexo, a otros estudios de referencia. (19)(4)(11) No existió diferencia significativa en cuanto a tamaño de aneurisma, localización, grado clínico, ni grado tomográfico entre los dos grupos.

Se encontró una fuerte asociación entre tipo de tratamiento y obliteración (Tabla N°5). Los pacientes sometidos a microcirugía tendrían 82% menos riesgo de tener obliteración incompleta en relación a terapia endovascular. No se encontró

diferencia significativa en relación a mortalidad, Rankin al momento de egreso ni Rankin durante el seguimiento (Tabla N°6).

En un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Estados Unidos, con 21.905 participantes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad o complicaciones producto del procedimiento. (20)

Ahmed, *et.al* (21) realizaron un meta-análisis con 176 estudios donde encontraron que la mortalidad fue superior en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular; además de mayor riesgo de resangrado y necesidad de retratamiento. Mahmoud *et al* (19) realizaron un estudio de cohortes retrospectivo en 133 pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral, concluyendo que la mortalidad fue más alta en los pacientes que recibieron terapia endovascular (66%) por asociarse con una Escala de Fisher más alta al momento del ingreso. Koivisto *et al* (12) describen una mortalidad similar en su grupo de estudio; siendo 17.3% en el grupo de terapia endovascular y 17.6% en el grupo de microcirugía ( $p= 0.001$ ).

Un metanálisis realizado en el año 2018, por Muyun *et al*, recoge información de ensayos clínicos aleatorizados (ISAT, BRAT, Koivisto, Wadd, Brilstra) y concluye que la mortalidad en 1 año fue mayor en el grupo de microcirugía; sin embargo no tiene significancia estadística ( $p= 0.10$ ; IC 0.6-1.05). (22)

En el estudio "ISAT", la mayoría de pacientes incluidos (88%) se encontraban en un buen grado clínico, casi todos los aneurismas eran pequeños o medianos (92%) y el 97.3% de aneurismas intervenidos se localizaron en circulación anterior. (23) En este estudio se trabajó con mayor diversidad de tamaños, localización y severidad clínica. (Tabla N°1).

Se buscaron relaciones estadísticas para diferentes desenlaces: mortalidad, resangrado, obliteración, Rankin al egreso y Rankin durante el seguimiento (6 meses hasta 5 años). La mortalidad total fue del 10% (12 pacientes; microcirugía  $n=8$  (10%), endovascular  $n=4$  (10%). Se evaluó mortalidad en dos etapas, intrahospitalaria y durante el seguimiento, donde no se encontró diferencia significativa en cuanto al tipo de tratamiento, a diferencia de otros estudios realizados en otras poblaciones y en centros especializados con mayor experiencia y mejor tecnología. (10)(24)

La terapia endovascular se prefiere en pacientes mayores de 70 años, pacientes con aneurismas de circulación posterior. (25)(26) A corto plazo, la terapia endovascular se asocia a mejores resultados, en cuanto al estado funcional y con menores complicaciones asociadas a la intervención ( $p < 0.00001$ ; IC 0.57-0.79) (22). A largo plazo, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los dos tratamientos y el estado funcional. (27) (28)(29) y en términos de retratamiento la microcirugía es más beneficiosa. (30)

La tasa de resangrado después de la intervención, es baja y se asocia a pacientes con comorbilidades, Koivisto describe un 2.7%, que aumenta progresivamente de riesgo (0.38% - 0.79%) cada año, en los casos de obliteración incompleta, sin importar la intervención primaria. (12) Sin embargo, en el seguimiento a largo plazo del estudio ISAT, el tratamiento endovascular se asocia a un mayor riesgo de resangrado a los 5 años de la primera intervención. (11) Un meta análisis realizado en el año 2013, por Li *et al* (30), analiza una muestra de 8 ensayos clínicos randomizados que incluye 5282 pacientes y reporta un mayor índice de resangrado en la terapia endovascular (2.3% vs 1.2%), considerando a la microcirugía como un factor protector (OR 0.51,  $p = 0.03$ ; IC 0.27-0.94).

Luo *et al* (22), analizando los ensayos clínicos con grupos comparables ( $n = 1393$  vs  $n = 1387$ ) en el grupo de terapia endovascular y microcirugía respectivamente; concluyen que no existe diferencia en el riesgo de resangrado durante 1 año de seguimiento.

En el presente estudio el hallazgo más relevante y la única diferencia entre los dos tratamientos, fue el porcentaje de pacientes con obliteración completa. Se observó que el grupo de microcirugía presentó un 82 % menos de riesgo de tener obliteración incompleta en relación con el grupo endovascular (Tabla N°6). Cabe recalcar la gran diferencia en la incidencia de obliteración incompleta y resangrado, ya que en el estudio "ISAT", se toma como criterio de durabilidad de tratamiento la ausencia de resangrado, situación por la cual ha recibido críticas importantes; sin embargo, estos son dos desenlaces distintos. (23) Una técnica "fallida" se considera como oclusión  $< 100\%$ , la misma que se observa con mayor incidencia en la terapia endovascular, considerándose una de las limitaciones más importantes de este grupo. (31)(22) Murayama *et al* (32) reportaron solamente un 55% de oclusión total,

con 35.5% de cuello residual y 3.5% oclusión incompleta. Heros (26) realiza un estudio retrospectivo en 95 pacientes, tratados solamente con terapia endovascular y reporta que solamente se logró oclusión completa en 51.4% pacientes, y en 43.2% se observa cuello residual. Para darle más credibilidad Muyun et al, en el metaanálisis realizado concluyen de igual manera que la “falla” técnica es mayor en el grupo de coil endovascular; aumentando el riesgo 2.8 veces. ( $P < 0.0000.1$ ; 95% CI: 1.86 - 4.34). Haciendo hincapié en que esta falla podría deberse al acceso limitado a la terapia endovascular, la falta de cirujanos entrenados, el alto costo del procedimiento y factores logísticos. (22)

### ***Limitaciones***

Existen limitaciones importantes del estudio. Hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto a edad y localización del aneurisma (sesgo de selección), que no se pudo controlar debido a la naturaleza del estudio (cohortes retrospectivo). El número de participantes fue limitado ( $n=120$ ), ocasionó resultados limítrofes que pudieron ser concluyentes con una muestra mayor. No se obtuvieron datos certeros en relación a necesidad de retratamiento debido a la ausencia de valoración angiográfica durante el seguimiento por motivos socio-económicos.

### ***Generabilidad***

A pesar de que existen algunos resultados estadísticamente significativos y comparables con muchos estudios retrospectivos y ensayos clínicos; el presente trabajo fue realizado a nivel local en un Hospital Privado con una muestra relativamente pequeña. El objetivo a largo plazo es que pueda replicarse a nivel nacional con muestras más significativas.

## **CONCLUSIONES**

En las últimas décadas han aumentado los procedimientos endovasculares de manera notable a partir de ensayos clínicos aleatorizados importantes.

Según la información actual existen menos riesgos a corto plazo asociados a la terapia endovascular; sin embargo, la necesidad de retratamiento y los costos son mayores a largo plazo en este grupo.

No se encontraron diferencias significativas en: mortalidad, resangrado y estado funcional entre los dos grupos. Se encontró asociación estadística con otras variables independientes. Sin embargo, con una muestra mayor, probablemente alguno de los resultados borderline podrían ser estadísticamente significativos.

Existe mayor porcentaje de obliteración completa en los pacientes sometidos a microcirugía ( $p=0.00253$ ; IC 0.04-0.5) y un 82% menos probabilidad de tener obliteración incompleta por lo tanto menor riesgo de necesidad de retratamiento.

## **RECOMENDACIONES**

Existen situaciones puntuales en las que se ha definido qué tratamiento debería llevarse a cabo. Se debería seguir las recomendaciones de protocolos actuales y realizar protocolos locales para el tratamiento de aneurismas intracerebrales de acuerdo a edad, localización, tamaño y factores de riesgo quirúrgico. Este estudio sirve como base para investigaciones que involucren múltiples hospitales a nivel nacional, con un tamaño muestral superior; con el objetivo de tener datos extrapolables a la realidad del Ecuador.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al Hospital Santa Inés por su apertura para el desarrollo de este trabajo de titulación, al comité de Bioética por su interés en el bienestar de sus pacientes.

A nuestros Directores, Dra. Carla Salgado y Dr. Sebastián López por su tiempo, dedicación y paciencia; que sin ellos no podríamos haber realizado esta investigación.

Finalmente, agradecemos a nuestras familias por ser el apoyo más importante durante estos seis años de formación académica, personal y espiritual.

## REFERENCIAS

1. Andaluz N, Zuccarello M. Recent trends in the treatment of cerebral aneurysms: Analysis of a nationwide inpatient database. *J Neurosurg.* 2008;108(6):1163–9.
2. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Better outcomes with treatment by
3. coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):1071–5.
4. Ximénez-Carrillo Rico A, Vivancos Mora J. Hemorragia subaracnoidea. *Med.* 2015;11(71):4252–62.
5. Findlay JM, Deagle GM. Causes of morbidity and mortality following intracranial aneurysm rupture. *Can J Neurol Sci.* 1998;25(3):209–15.
6. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg.* 1992;77(4):515–24.
7. Cowan JA, Ziewacz J, Dimick JB, Upchurch GR, Thompson BG. Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* 2007;107(3):530–5.
8. Hoh BL, Chi YY, Dermott MA, Lipori PJ, Lewis SB. The effect of coiling versus clipping of ruptured and unruptured cerebral aneurysms on length of stay, hospital cost, hospital reimbursement, and surgeon reimbursement at the University of Florida. *Neurosurgery.* 2009;64(4):614–9.
9. Lin N, Cahill KS, Frerichs KU, Friedlander RM, Claus EB. Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: A paradigm shift. *J Neurointerv Surg.* 2018;10:169–76.
10. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, Suri MFK, Lakshminarayan K, Lanzino G. Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States: Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):834–41.
11. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet.* 2002;360(9342):1267–74.
12. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The barrow ruptured aneurysm trial: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;116(1):135–44.
13. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: A prospective randomized study. *Stroke.* 2000;31(10):2369–77.
14. Li ZQ, Wang QH, Chen G, Quan Z. Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Int Med Res.*

- 2012;40(6):2145–51.
15. RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. *Scott Med J*. 1957;2(6):254–68.
  16. Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, Close B, Davis K, Baute V, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: Reproducibility over the telephone and validation with quality of life. *Stroke*. 2011;42(8):2276–9.
  17. J. Z, K.F. Y. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *J Am Med Assoc*. 1998;280(19):1690–1.
  18. Wang Z. Studies with Partial Data Information. *J Stat Softw*. 2013;55(5):1–11.
  19. Grant RL. Converting an odds ratio to a range of plausible relative risks for better communication of research findings. *BMJ*. 2014;348(January):1–7.
  20. Taha MM, Nakahara I, Higashi T, Iwamuro Y, Iwaasa M, Watanabe Y, et al. Endovascular embolization vs surgical clipping in treatment of cerebral aneurysms: morbidity and mortality with short-term outcome. *Surg Neurol*. 2006;66(3):277–84.
  21. Deutsch BC, Neifert SN, Caridi JM. No Disparity in Outcomes Between Surgical Clipping and Endovascular Coiling After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;120:e318–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.060>
  22. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa SB, Samar SS, Shah A, Giani A, et al. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 2019;11(3).
  23. Luo M, Yang S, Ding G, Xiao Q. Endovascular coiling versus surgical clipping for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Res Med Sci* 2019;24:88.
  24. Abecassis IJ, Zeeshan Q, Ghodke B V., Levitt MR, Ellenbogen RG, Sekhar LN. Surgical Versus Endovascular Management of Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms: Emergent Issues and Future Directions. Vol. 136, *World Neurosurgery*. 2020. 17–27 p.
  25. Tykocki T, Kostyra K, Czyz M, Kostkiewicz B. Four-year trends in the treatment of cerebral aneurysms in Poland in 2009-2012. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(5):861–8.
  26. Schatlo B, Fathi AR, Fandino J. Management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Swiss Med Wkly*. 2014;144(April):1–9.
  27. Heros RC. Endovascular coil embolization in patients with poor neurological grades after aneurysmal rupture. *J Neurosurg*. 2006;105(5):662–3.
  28. Thomas AJ, Ogilvy CS. ISAT: Equipoise in treatment of ruptured cerebral aneurysms? *Lancet* [Internet]. 2015;385(9969):666–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61736-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61736-0)
  29. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al.

- International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and . *Lancet*. 2005;366(9488):809–17.
30. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(5):427–33. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70080-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70080-8)
  31. Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(1):29–37.
  32. Birknes JK, Al ET. Clinical Studies F Easibility and L Imitations of E Ndovascular C Oil E Mbolization of a Nterior C Ommunicating a Rtery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):43–52.
  33. Murayama Y, Malisch T, Guglielmi G, Mawad ME, Viñuela F, Duckwiler GR, et al. Incidence of cerebral vasospasm after endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms: Report on 69 cases. *J Neurosurg*. 1997;87(6):830–5.