



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO
FACULTAD "ENRIQUE ORTEGA MOREIRA" DE CIENCIAS
MÉDICAS

Tamaño del aneurisma y factores de riesgo modificables en
pacientes con aneurismas cerebrales, estudio multicéntrico de
Guayaquil, agosto 2016-enero 2017.

Trabajo de investigación que se presenta como requisito para
obtener el título de médico

Autor: Martín Andrés Zapater Salguero

Tutor: Yolanda Cristina Valdés Rodríguez

Co-tutores: Jimmy Achi Arteaga; Enrique Boloña Gilbert

Carta aprobatoria de la tutora del trabajo: Dra. Yolanda Valdés

Samborondón, septiembre del 2017

Yo, Yolanda Valdés en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema **"Tamaño del aneurisma y factores de riesgo modificables en pacientes con aneurismas cerebrales, estudio multicéntrico de Guayaquil, agosto 2016-enero 2017"** presentado por el alumno Martin Andrés Zapater Salguero egresado de la carrera de medicina,

Certifico que el trabajo ha sido realizado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de la Facultad de Medicina "Enrique Ortega Moreira" de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de agosto del 2016 a enero del 2017 en varios centros especializados de la ciudad de Guayaquil.


Dra. Yolanda Valdés
Ced. # *0560286122*
Docente Tutor
Facultad Ciencias Médicas
Universidad de Especialidades Espíritu Santo



Dedicatoria

El presente trabajo va dedicado a mis padres a quienes he admirado desde siempre y quienes me han acompañado y apoyado en cada paso de mi carrera

Reconocimientos

Agradecimientos especiales al Dr. Jimmy Achi por su orientación y colaboración en cuanto a los pacientes de este estudio. A la Dra. Yolanda Valdés por haber tutorado el presente trabajo. Al Dr. Enrique Boloña por su orientación y recomendaciones. A Diego Zapater por siempre estar dispuesto a brindar su apoyo en todo lo requerido.

Índice general

Carta aprobatoria de la tutora del trabajo: Dra. Yolanda Valdés	ii
Dedicatoria	iii
Reconocimientos.....	iv
Índice general.....	v
Índice de tablas	vii
Índice de gráficos	viii
Resumen	ix
Introducción.....	10
Capítulo 1:.....	11
1.1 Antecedentes científicos	11
1.2 Descripción del problema:	19
1.3 Justificación	19
1.4 Objetivo general y específicos:	21
1.5 Formulación de Hipótesis.....	22
Capítulo 2: Marco teórico o conceptual	23
Anatomía vascular(16–18)	23
Circulación anterior.....	23
Circulación posterior.....	26
Aneurismas cerebrales	28
Clasificación	28
Según su histología	29
Según su localización	29
Según su tamaño	30
Epidemiología.....	31
Localización.....	31
Etiología	32
Fisiopatología e historia natural.....	33
Factores de riesgo	35
Factores de riesgo no modificables.....	35
Enfermedades genéticas asociadas y factores de riesgo genéticos	35
Sexo	37
Región geográfica	37
Factores de riesgos modificables	38
Hábito tabáquico	39
Hipertensión Arterial.....	40
Alcoholismo.....	40
Anticonceptivos hormonales y deficiencia de estrógenos.....	41
Hiperlipidemia	41
Hemorragia Subaracnoidea (HSA)	42
Métodos diagnósticos.....	43
Tratamiento.....	45
Técnicas endovasculares:	46
Técnica quirúrgica vs técnica endovascular	47
Seguimiento de pacientes tratados	48
Capítulo 3: Metodología.....	49

3.1 Diseño de la investigación:	49
3.2 Población y muestra:	52
Criterios de inclusión:	52
Criterios de exclusión:	52
3.3 Descripción:	52
3.4 Aspectos Éticos:	54
Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados	56
Resultados.....	56
Resultados descriptivos de aneurismas cerebrales.....	62
Asociaciones realizadas.....	66
Análisis y discusión de resultados	68
Limitaciones	72
Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones	73
Conclusiones.....	73
Capítulo 6: Anexos	74
Carta de autorización	74
6.2 Encuesta utilizada.....	75
6.3 Test de Pittsburg.....	77
6.4 Consentimiento informado	78
Cronograma del proceso de titulación	79
Referencias bibliográficas:	80

Índice de tablas

Tabla 1. Operacionalización de variables	49
Tabla 2. Factores de riesgo modificables.....	57
Tabla 3. Factores de riesgo modificables mujeres	57
Tabla 4. Resumen aneurismas cerebrales.....	63
Tabla 5. Resumen de las asociaciones realizadas en lo que respecta al tamaño del aneurisma	66
Tabla 6. Análisis tamaño factores de riesgo en mujeres	67
Tabla 7. Análisis estado con factores de riesgo en mujeres	67
Tabla 8. Análisis calidad de sueño con estado del aneurisma	68
Tabla 9. Análisis calidad de sueño con tamaño del aneurisma	68

Índice de gráficos

Gráfico 1.Frecuencia de aneurismas con respecto al sexo.....	58
Gráfico 2.Frecuencia APP de HSA	58
Gráfico 3.Frecuencia APF de HSA	59
Gráfico 4.Frecuencia APP de ECV	59
Gráfico 5.Porcentaje de pacientes según calidad de sueño	60
Gráfico 6.Frecuencia de pacientes HTA.....	60
Gráfico 7.Frecuencia de pacientes DM	61
Gráfico 8.Frecuencia Fumadores.....	61
Gráfico 9.Frecuencia consumo de drogas	62
Gráfico 10.Localización AI	64
Gráfico 11.Tipo AI	64
Gráfico 12. Tamaño AI	65
Gráfico 13.Estado AI.....	65

Resumen

Se realizó un estudio observacional, transversal, prospectivo, correlacional y multicéntrico, en el cual se analizó la relación entre los factores de riesgo modificables y el tamaño de un aneurisma cerebral, que según estudios internacionales es uno de los predictores de ruptura más importantes. Mediante la realización de una encuesta y el test de Pittsburg, se registró factores de riesgo modificables a 34 pacientes con aneurismas cerebrales tratados por un neurointervencionista. El tamaño del aneurisma se midió por angiografía cerebral. Los datos obtenidos se registraron en el programa estadístico SPSS, con el cual se realizó la estadística descriptiva e inferencial. De los factores de riesgo analizados, solo se encontró una asociación estadísticamente significativa de aneurismas de gran tamaño (mayor a 7mm) con hipertensión arterial. Además, se encontró que la mayoría de aneurismas estudiados fueron rotos (75%) y pequeños (85%), por lo que se sugiere que al contrario de lo que reporta la bibliografía extranjera, ni el tamaño ni los factores de riesgo estudiados, serían buenos predictores de ruptura en nuestra población. Cabe recalcar que el presente estudio es pionero en el Ecuador, sin embargo, por la magnitud y el tiempo limitado en el que se lo realizó, se requerirá de más estudios que determinen los predictores de ruptura de la población ecuatoriana para que en un futuro, se establezcan guías de tratamiento acordes con nuestra población. Lo importante es que ya se dio el primer paso y que se abrió el campo investigativo.

Introducción

Los aneurismas intracraneales (AI) y la hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática son patologías que tienen una morbimortalidad muy alta(1). Varios estudios internacionales han sido dirigidos a la identificación de factores de riesgo y características propias de los AI que puedan incidir en la ruptura de los mismos. Hasta la fecha, este tema no ha sido investigado en Ecuador. Por lo tanto, la importancia del presente estudio radica en que se aporta con información preliminar y local de la ciudad de Guayaquil.

El presente estudio es un estudio pionero no solo en Guayaquil sino también Ecuador. Es de tipo observacional y su objetivo fue la búsqueda de posibles asociaciones entre factores de riesgo modificables y el tamaño de un aneurisma cerebral, puesto que este ha sido identificado por la bibliografía extranjera como el predictor de ruptura aneurismática más importante.

El presente trabajo se encuentra dividido en varios capítulos. En los tres primeros capítulos se expone toda la bibliografía relevante al tema así como también la metodología con la cual se lo realizó. En los capítulos subsiguientes, se exponen los resultados y su análisis, así como también las conclusiones y recomendaciones.

Los resultados de este estudio deben ser confirmados con estudios de tipo longitudinal, ya que si estos de verdad mostrasen la realidad de Guayaquil, a largo plazo se tendría que cambiar totalmente el enfoque que se tiene para el manejo de los pacientes con aneurismas cerebrales.

Capítulo 1:

1.1 Antecedentes científicos

Los aneurismas intracraneales (AI), al contrario de lo que se pensaba anteriormente, son considerados en la actualidad lesiones comunes. Es gracias a las técnicas de imágenes avanzadas, tales como: resonancia magnética (RM), angiotomografía (angiotc) y angiografía con substracción digital que su detección está en aumento; ya que a lo largo de la vida de una persona la mayoría no se rompen ni dan síntomas por lo que suelen ser hallazgos incidentales (2). Por otra parte, la identificación de factores de riesgo tanto modificables como no modificables, ha demostrado una relación con respecto a la formación, crecimiento y ruptura de los AI; razón por la cual se han dirigido una gran cantidad de estudios para confirmar la importancia de los mismos en relación con los AI.

Un estudio realizado en Rotterdam colectó una muestra para realizar RM de 5800 adultos aparentemente sanos y se encontró una prevalencia de AI del 2.3% (95% IC: 2.0%, 2.7%). Los AI junto con los meningiomas fueron las patologías incidentales halladas con mayor frecuencia en esta población. Este estudio dio un seguimiento a estos pacientes por un periodo de 10 años y concluyó que la mayoría de estas lesiones no necesitan intervención. Sin embargo, se precisa de un seguimiento ya que dependiendo de los factores de riesgo de cada persona y las características del aneurisma, se determina un riesgo de ruptura y por ende de que se genere una hemorragia subaracnoidea (HSA); la cual es una situación muy grave que tiene una tasa de mortalidad del 50%(2) (3).

Con el objetivo de determinar una población global de pacientes con AI, Vlak y col. publicaron un meta-análisis en el cual se segregaron los datos obtenidos en los estudios participantes de los pacientes con AI según varias características, tales como: edad, sexo, comorbilidades y

región geográfica. El meta-análisis, incluyó un total de 68 estudios, los cuales fueron realizados en un total de 21 países teniendo un total de 94,912 pacientes con 1450 aneurismas intracraneales no rotos.

Para la realización de este estudio se efectuó una revisión sistemática en el año 1998 que posteriormente fue actualizado en el año 2011. El meta-análisis estableció una prevalencia de 3.2% (95% IC 1.9-5.2) en la población sin comorbilidades con una media de 50 años de edad y una relación 1:1 mujeres hombres. Sin embargo, en la población por encima de los 50 años la relación pasa a ser 2:1. Cabe recalcar que los estudios de Finlandia y Japón que forman parte del meta-análisis, identificaron altos índices de aneurismas rotos, dato que no se relaciona con un aumento de la prevalencia de AI en esta región, lo que permite determinar que la ubicación geográfica puede ser un factor de riesgo de ruptura (4).

Uno de los estudios más citados y más representativos en el campo de los AI es el estudio internacional de aneurismas intracraneales no rotos (ISUIA)(5). Se trata de un estudio de cohorte el cual dio seguimiento a 1692 pacientes de 60 centros especializados distribuidos en Norte América y Europa. Identificó al tamaño y localización del AI como factores de riesgo de ruptura. El estudio determinó, además, un punto de corte con respecto a su tamaño, estableciendo que el riesgo acumulativo de ruptura de aneurismas intracraneales (en pacientes sin historia previa de HSA) menores a 7mm, en un horizonte de 5 años, es 0%.

Según la localización del AI el riesgo de ruptura a 5 años fue: de la arteria carótida interna 0%, arteria comunicante posterior 2.5%, arteria comunicante anterior fue 2.6%, de la arteria cerebral anterior 14.5% y arteria cerebral media 40%. En contraste los AI de las arterias de la circulación posterior mostraron tener un mayor riesgo de ruptura en comparación con los presentes en la circulación anterior, pues el riesgo acumulativo de ruptura fue mucho mayor. Por ende, el ISUIA demostró

que aneurismas intracraneales menores a 7 mm y los localizados en la circulación anterior muestran un menor riesgo de ruptura a 5 años en comparación con AI mayores a 7mm o que estuviesen localizados en la circulación posterior.

El ISUIA, recoge información de pacientes europeos y norteamericanos, no obstante la ausencia de variedad étnica constituye una limitante para que no se puedan extrapolar los datos a nivel mundial. Por lo tanto, es importante destacar los resultados obtenidos de un cohorte finlandés en el cual Korja y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con 118 pacientes (61 mujeres) con AI no rotos los cuales fueron seguidos desde su diagnóstico hasta que se genere hemorragia subaracnoidea o hasta que estos murieran. Este estudio tuvo como objetivo, identificar factores de riesgo para la ruptura de AI.

El diagnóstico de 110 pacientes fue por HSA de un aneurisma roto, 4 fueron diagnosticados de manera incidental y 4 por la presencia de síntomas. Todos los diagnósticos fueron confirmados por angiografía y los aneurismas que se siguieron fueron los que al momento de diagnóstico no presentaron ruptura.

La edad media en la que se diagnosticó los AI fue 43.5 años (22.6-62.7) y el tamaño medio fue de 4mm (2-25mm). Además se recolectó para su seguimiento los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, hábito tabáquico, hipertensión arterial, tamaño del aneurisma y número de aneurismas.

El estudio demostró un riesgo anual de ruptura del 1.6%, así como también que los factores de riesgo conllevan un papel muy importante en lo que respecta al crecimiento y la ruptura de los aneurismas, siendo de manera estadísticamente significativa, los mayores factores de riesgo el hábito tabáquico (OR 3.05) y el sexo femenino (OR: 2.53). Además el estudio mostró al tamaño como factor de riesgo independiente de ruptura (dato que concuerda con los estudios ya mencionados), siendo los

mayores a 7 mm los aneurismas más propensos a romperse. Un tercio de los aneurismas (22) al inicio tenían un tamaño medio de 4mm, sin embargo en el momento de su ruptura 17 de ellos, llegaron a un tamaño mayor de 7mm (6).

Bajo el mismo enfoque, otro de los estudios más representativos en el campo de los aneurismas y el estudio de cohorte más grande que se ha efectuado, es el UCAS(7), que se complementa al ISUIA, pues tiene la particularidad de haber sido efectuado en Japón. El UCAS incluyó a un total de 5720 pacientes, de los cuales el 68% eran mujeres y 32% hombres. La edad media de la población fue de 62,5 años. El estudio siguió únicamente a pacientes con aneurismas saculares de reciente diagnóstico y que sean mayores a 3mm. Este estudio coincide con el ISUIA al identificar el tamaño como un factor de riesgo significativo de ruptura, por las siguientes relaciones: Aneurismas Intracraneales de 5-6 mm HR 1.13; 7-9mm HR 3.35; 10-24mm HR 9.09 y mayor o igual 25mm HR 76.26. Por lo tanto, este estudio corrobora la información dada por ISUIA ya que a mayor tamaño se encontró un riesgo mayor de ruptura. Este estudio también identificó que una variante morfológica en un aneurisma conocida como "saco hijo" es un factor de riesgo de ruptura HR 1.63 (IC 95%). Por lo tanto se corroboró que tanto el tamaño y la localización, además de la forma son factores importantes a considerar para evaluar el riesgo de ruptura.

En contraste al UCAS, que excluyó todo aneurisma menor a 3mm, se realizó en Japón un estudio prospectivo multicéntrico, el estudio SUAVE (Small unruptured aneurysm verification study) (8). El mismo que estudió, únicamente aneurismas pequeños (menores o iguales a 5mm). Esto, debido a que se buscaba analizar el riesgo de ruptura en los aneurismas pequeños, puesto que los investigadores alegaban que en la práctica clínica se observaba que aneurismas pequeños también se rompían.

En un periodo de 4 años, por medio de 12 centros especializados se recolectó a 446 pacientes, de los cuales, por discordancias en el comité investigativo, se excluyeron a 72. Entonces, a los 372 pacientes restantes con 448 aneurismas se los siguió por una media de 4 años. En este periodo los investigadores buscaron identificar los factores de riesgo que contribuían a la ruptura y al crecimiento de dichos aneurismas.

En el seguimiento 7 casos presentaron ruptura, de los cuales 6 fueron mujeres y 4 tuvieron múltiples aneurismas. Sin embargo, en el análisis de regresión univariable el sexo femenino, no mostró significancia estadística (p 0.60). No obstante, el estudio demostró de manera estadísticamente significativa un riesgo anual de ruptura general de 0.54%, 0.34 % para aneurismas únicos y 0.95 % para aneurismas múltiples (p 0.016). También encontraron que los predictores de ruptura significativos en la población estudiada fueron: edad menor 50 años (P=0.046; HR, 5.23); Diámetro mayor a 4mm (P=0.023; HR, 5.86) e hipertensión arterial (P=0.023; HR, 7.93). Por lo tanto, los resultados obtenidos de este estudio fueron considerables, ya que da la pauta que aneurismas pequeños (menor a 5mm) también pueden romperse. Los autores concluyeron que se debería considerar tratamiento en pacientes con aneurismas pequeños, si es que el paciente tuviese alguno de los predictores encontrados (multiplicidad, hipertensión y edad menor a 50 años).

En la ciudad de Guayaquil, Achi y colaboradores, realizaron un estudio prospectivo multicéntrico el cual dio seguimiento a 175 pacientes por un periodo de 1 año. Los pacientes en este estudio tuvieron una media de edad de 53 años, hubo un alto predominio del género femenino (63%) con respecto al masculino (37%), el 89% de los casos fueron únicos y tan solo el 9.68% fueron múltiples. De los 175 casos analizados 166 (95.88%) se localizaron en la circulación anterior siendo la arteria comunicante posterior la más frecuente con 49 casos (28%), seguida de la arteria cerebral media con 47 casos (27%)(9). Por lo tanto, en la región costa,

hay un predominio de AI en el género femenino y la localización más frecuente de AI son las arterias de la circulación anterior.

El ISUA y el UCAS dan énfasis al tamaño del aneurisma y a su localización como los factores de riesgo más representativos para la ruptura del mismo. No obstante, el siguiente paso a investigar ha sido la identificación de los factores de riesgo modificables que puedan inducir el crecimiento de un AI, ya que por consiguiente estarían incrementando el riesgo de HSA.

Al respecto, Backes y col. publicaron en el 2016 un meta-análisis que analizó los factores de riesgo presentes en los pacientes y los factores de riesgo propios del aneurisma con el fin de identificar si los mismos generan crecimiento aneurismático(10). El meta-análisis estableció con un IC 95% que tanto la edad, género, hipertensión, tabaquismo, historia familiar de aneurismas cerebrales, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, hiperlipidemia y alcoholismo, son factores de riesgo importantes para el crecimiento de aneurismas cerebrales.

En cuanto a las propiedades intrínsecas del aneurisma, las características que se estudiaron y que mostraron significancia estadística, para crecimiento fueron: localización, multiplicidad, tamaño y forma irregular.

En lo que respecta a la localización, los aneurismas que más tienden a crecer en orden ascendente son aquellos ubicados en la arteria comunicante posterior (RR1.20), en la circulación posterior (RR1.60) y en la arteria basilar (RR 1.95). Un punto interesante de este estudio, es que en cohortes de Finlandia y Japón el riesgo de crecimiento era pequeño, sin embargo, el de ruptura no, por lo tanto se recalca la situación geográfica como factor de riesgo de ruptura.

Un estudio publicado por Kang y col. Realizó estudios de resonancia magnética a 18, 954 pacientes los cuales fueron catalogados clínicamente como sanos. El objetivo fue identificar en los pacientes que se encontraron AI no rotos (367-1.93%-) los factores de riesgo asociados. Los factores de riesgo encontrados fueron: Edad ((OR), 1.02; P=0.003)), Sexo femenino ((OR, 2.00; P<0.001)), hipertensión ((OR, 2.21; P<0.001)), hábito tabáquico ((OR, 1.66; P=0.001)), enfermedad coronaria ((OR, 0.23; P<0.001)). Hipertensión fue el factor de riesgo asociado con la mayoría de los AI con excepción los localizados en la arteria cerebral media y la arteria cerebral anterior. Los aneurismas de la arteria cerebral media fueron asociados con edad avanzada y hábito tabáquico. Los AI localizados en la arteria carótida interna distal (arteria comunicante posterior y bifurcación de arteria cerebral media) fueron asociados en su mayoría con sexo femenino. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior fueron asociados con alcoholismo y hábito tabáquico. Por último los AI localizados en la circulación posterior solo fueron asociados con hipertensión (11).

En la actualidad no se han identificado nuevos factores de riesgo, además de los ya descritos. Sin embargo, la mala calidad de sueño se ha relacionado con hipertensión arterial e inflamación. Estas dos condiciones fisiopatológicamente pudiesen estar relacionadas con la génesis y ruptura de los AI, por lo que es importante evaluarla a la mala calidad de sueño como posible factor de riesgo de AI.

Con el antecedente de que la restricción del sueño, pudiese generar una respuesta inflamatoria en el organismo, Van Leeuwen y col. realizaron un estudio experimental controlado. En dicho estudio, ingresaron al mismo 19 pacientes con antecedentes de patrones de sueño normales y una duración del sueño de entre 7-9 horas. De los 19, 13 fueron asignados al grupo de intervención y 6 al grupo control. Los

pacientes del grupo intervención fueron sometidos a dormir 4 horas por 5 noches y posteriormente a 3 noches de recuperación (dormir 8 horas). Los niveles de Proteína C-reactiva ultrasensible (usPCR) y de citoquinas proinflamatorias fueron medidos al ingreso, posterior a la restricción del sueño y posterior al periodo de recuperación. También se realizó una medición de frecuencia cardíaca (FC) y presión arterial. El estudio mostró de manera estadísticamente significativa ($p < 0.05$), que los niveles tanto de IL-1B, IL-6, IL-17 y usPCR aumentaron considerablemente en el grupo intervención con respecto al grupo control. Además la usPCR se elevó aún más posterior al periodo de recuperación (aumentó 145% de su valor basal posterior a restricción de sueño a 231% posterior al periodo de recuperación), así como también la FC. Por lo tanto, se concluyó que estos resultados que se mostraron a corto plazo pudiesen generar cambios persistentes en el sistema inmunológico, por lo que una mala calidad de sueño podría llegar a ser un factor de riesgo de varias enfermedades(12) .

Mediante la selección de estudios que relacionen una calidad de sueño deficiente, ya sea por privación del mismo o insomnio, con hipertensión en personas mayores de 18 años, Palagini y col. realizaron una revisión sistemática. Misma en la que se demostró que tanto la privación experimental de sueño, como la corta duración de sueño y el insomnio persistente se relacionan con hipertensión arterial. Los autores concluyeron que posiblemente la causa de esta relación sea que alteraciones en la calidad de sueño generan una sobre activación de las respuestas estresoras del organismo. Por lo tanto, la mala calidad de sueño actúa como un estresor a nivel cerebral y por ende vascular (13).

Por otra parte, Del Brutto y col. realizaron un estudio el cual logró encontrar en una población ecuatoriana, una relación entre la mala calidad de sueño (en pacientes con mala calidad de sueño evidenciada por el test de Pittsburg) con hiperintensidades de la sustancia blanca vista

por RM. Las hiperintensidades en la sustancia blanca son marcadores de enfermedad vascular cerebral. El estudio encontró dicha asociación (OR 2.44, 95% CI 1.26 to 4.71, p 0.008), sin embargo, también concluyó que se precisan de estudios longitudinales, para comprobar la veracidad de la misma (14). En este estudio, se usó el test de Pittsburg, para reconocer a los pacientes con mala o buena calidad de sueño. Este test es el mejor método subjetivo para determinar dicha calidad(15).

1.2 Descripción del problema:

Estudios a nivel internacional han buscado determinar los factores de riesgo tanto para la formación como para la ruptura de aneurismas cerebrales. Sin embargo, el Ecuador carece de evidencia que pueda confirmar los hallazgos internacionales. Por lo tanto, el hecho que la población ecuatoriana no haya sido objeto de estudio en este campo, hace que los neurocirujanos se basen en estudios internacionales, o en su experiencia propia, o en guías internacionales para estratificar a un aneurisma como de alto o bajo riesgo de ruptura; y según eso dar o no tratamiento. La evidencia científica ha demostrado que la región geográfica en algunos lugares pudiese ser un factor de riesgo independiente de ruptura y por esta razón es necesario que se investigue este campo en el Ecuador, para así poder tomar conductas terapéuticas acordes con la población local.

1.3 Justificación

Sería de gran ayuda contar con información propia del Ecuador en lo que respecta a esta patología. Puesto que, se ha demostrado que incluso los estudios más grandes y representativos de aneurismas cerebrales, no pueden ser extrapolados a nivel mundial, debido a la diversidad tanto regional como étnica que existe.

Este estudio será el primero de su tipo realizado en Ecuador. El mismo, buscará estudiar la existencia de una posible relación entre factores de riesgo y las características de un aneurisma cerebral, en especial el tamaño, puesto que es el principal predictor de ruptura según estudios internacionales. Por lo tanto, si se conociese los factores de riesgo propios del país, en especial los modificables para la formación y ruptura de aneurismas cerebrales, se podría establecer un control más estricto de los mismos en poblaciones de riesgo.

La información brindada por este estudio, será la primera en su tipo a nivel nacional, no se podrá determinar causalidad con respecto al crecimiento o ruptura de los AI debido a la naturaleza transversal del mismo. Sin embargo, abrirá la puerta a que se realicen más trabajos de investigación. Así, en un futuro se podría contar con la información suficiente para poder elaborar guías locales del manejo de estas patologías. Además, se podría ejercer un mayor control de los factores de riesgo más prevalentes e influyentes de la población con AI.

El objetivo a largo plazo con este estudio pionero es que como ya se dijo anteriormente, se abran las puertas a la investigación en este campo. Así, los neurocirujanos podrán realizar un manejo basado en la evidencia de sus pacientes, contando con la propia epidemiología del país y no con información dada de estudios extranjeros que tienen tanto poblaciones, como factores de riesgo prevalentes distintos.

Por otra parte, además de los factores de riesgos que ya han sido identificados, este estudio propone la mala calidad de sueño, como un posible factor de riesgo tanto de ruptura, crecimiento y formación. Esto, debido a que la mala calidad de sueño se ha relacionado con hipertensión arterial, inflamación y alteraciones nocivas en el sistema nervioso como hiperintensidades en la sustancia blanca y accidentes cerebrovasculares.

Por lo tanto, al menos fisiopatológicamente, sí pudiese haber relación entre la mala calidad de sueño, la formación, crecimiento y la ruptura de un aneurisma intracraneal. No obstante, este estudio tampoco podrá comprobar dicha asociación debido a su magnitud y naturaleza transversal. Por otra parte, al no existir estudios a nivel mundial que evalúen esta relación, también se crearía un precedente no solo en el Ecuador, sino también en el mundo.

Finalmente, al iniciar este campo de investigación, se recalca el hecho de que se busca abrir la puerta a la investigación local. Por lo tanto, se podrá manejar a los pacientes de una mejor manera ya que se realizaría medicina basada en la evidencia para el manejo de estos pacientes. Entonces, si todo sale como lo esperado, la visión a largo plazo sería lograr una disminución de la incidencia de hemorragia subaracnoidea, que es una patología que tiene un índice de mortalidad mayor al 50 %. Por consiguiente, se podría disminuir a largo plazo los costos en la salud pública, ya que la mayoría de pacientes que sobreviven a una HSA quedan con un alto grado de discapacidad.

1.4 Objetivo general y específicos:

Determinar la relación entre el tamaño del aneurisma y factores de riesgo modificables en pacientes con aneurismas cerebrales en varios centros especializados de la ciudad de Guayaquil.

Objetivos específicos:

- Registrar tamaño y características de los aneurismas cerebrales
- Identificar factores de riesgo modificables en pacientes con aneurismas cerebrales

- Analizar la correlación entre los factores de riesgo modificables con el tamaño y características del aneurismas cerebral

1.5 Formulación de Hipótesis

La presencia de factores de riesgo modificables en los pacientes estudiados de la ciudad de Guayaquil, se relaciona con aneurismas de gran tamaño, por consiguiente se podría asociar a un mayor riesgo de ruptura de un aneurisma intracraneal.

Capítulo 2: Marco teórico o conceptual

Anatomía vascular(16–18)

El cerebro humano esta irrigado por dos sistemas arteriales. La circulación anterior, misma que está regida por la arteria carótida interna, rama de la arteria carótida primitiva. La circulación posterior, la cual está regida por las arterias vertebrales que una vez en el cerebro, se unen las vertebrales de ambos lados para formar la arteria basilar.

Circulación anterior

Desde su origen a nivel de la séptima vértebra cervical, la arteria carótida interna se divide en 7 segmentos:

- C1 (segmento cervical): Desde su origen hasta si ingreso a la cavidad craneana por el agujero petroso del hueso temporal. A este nivel la arteria no presenta ramificaciones.
- C2 (segmento petroso): Este segmento es intrapetroso (forma lo que se denomina el sifón carotideo) y termina a nivel del foramen lacerum. La arteria tampoco se ramifica a este nivel.
- C3 (segmento lacerum): Es cuando la arteria pasa a través del foramen lacerum. Las ramas a este nivel son inconstantes y cuando presentes, no suelen ser visibles.
- C4 (segmento cavernoso): Desde el foramen lacerum hasta el anillo dural proximal. En este segmento se encuentra el **tronco meningohipofisario**, mismo que está formado por las arterias **menígea dorsal, hipófisiaria inferior y dos arterias tentoriales**.
- C5 (segmento clinideo): Es la porción comprendida entre los anillos dures proximal y distal. Este es un segmento importante

ya que aunque no presente ramas, la arteria penetra el espacio subaracnoideo a este nivel.

- C6 (segmento oftálmico): Desde el anillo dural distal hasta la emergencia de la arteria comunicante posterior. A este nivel emergen la **arteria hipofisiaria superior** y la **arteria oftálmica**
- C7 (segmento comunicante): Desde la **arteria comunicante posterior** hasta la bifurcación terminal de la arteria carótida interna, en arteria cerebral media y cerebral anterior. La arteria comunicante posterior normalmente se une a la arteria cerebral posterior y contribuye a la formación del polígono de Willis. Sin embargo, hay una variación anatómica que se denomina origen fetal de la arteria comunicante posterior. El origen fetal es la unión directa de la arteria comunicante posterior con la arteria basilar. Además a este nivel también emergen, las arterias: **coroidea anterior** y las **perforantes anteriores**.

La arteria carótida interna tiene dos ramas terminales: **La arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media**.

La arteria cerebral media suple la parte lateral de los lóbulos frontal, parietal y temporal, insular, claustrum y un extremo de la cápsula interna.

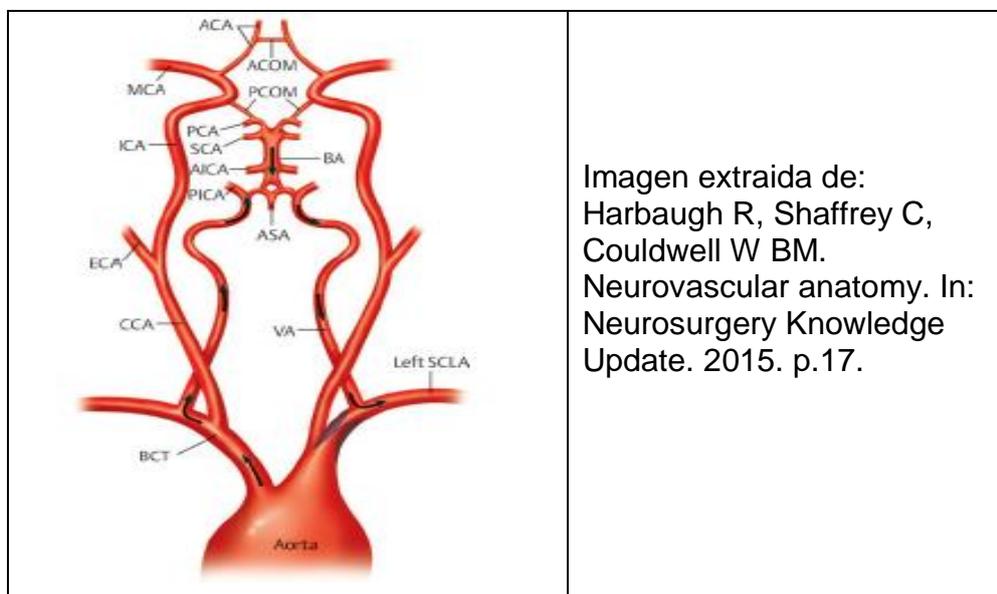
Esta arteria está dividida en 4 segmentos:

- M1 (segmento horizontal o esfenoidal): comprende el trayecto desde el inicio de la arteria cerebral media hasta su bifurcación. A este nivel la arteria presenta las siguientes ramas: **Arterias lenticuloestriadas perforantes y la arteria temporal anterior**.
- M2 (segmento insular): comprende desde la bifurcación hasta el surco circular de la ínsula. A este nivel la arteria suele tener un **tronco superior y uno inferior**. Sin embargo, en ocasiones suele trifurcarse.
- M3 (segmento opercular): son las ramas que emergen del surco circular de la ínsula y se colocan sobre el opérculo hasta la superficie de la cisura de Silvio

- M4 (segmento cortical): Ramas dirigidas a la convexidad lateral del hemisferio cerebral.

La arteria cerebral anterior supe la parte medial de los hemisferios frontal y parietal, la parte anterior del cuerpo calloso, la parte basal de la parte anterior del cerebro y el diencéfalo anterior. Esta arteria se divide en 5 segmentos:

- A1: segmento comprendido desde el origen de arteria hasta la formación de la **arteria comunicante anterior**. A este nivel de presentan las **arterias perforantes anteriores**.
- A2: Segmento comprendido desde el origen de la arteria comunicante anterior hasta el origen de la arteria callosomarginal. A este nivel emerge la arteria recurrente de Heubner, encargada de la irrigación de la cabeza del núcleo caudado, el brazo anterior de la capsula interna y las porciones adyacentes del putámen y el globo pálido.
- A3: Segmento comprendido desde el origen de la arteria callosomarginal hasta la superficie superior del cuerpo calloso.
- A4: **la arteria pericallosa**
- A5: Ramas terminales de la arteria cerebral anterior.



Circulación posterior

La circulación posterior está dada por el sistema vertebrobasilar. Esta circulación se encarga de irrigar la parte superior de la médula espinal, el tronco cerebral, el cerebelo, los lóbulos occipitales, la parte medial y posterior del lóbulo temporal, el tálamo y el hipotálamo.

La arteria vertebral es una rama de la arteria subclavia. Son dos arterias vertebrales, las cuales ascienden por medio de los agujeros vertebrales localizados en las masas laterales de las vértebras. Las arterias vertebrales tienen 4 segmentos:

- V1: trayecto comprendido desde el origen a nivel de la arteria subclavia hasta el agujero vertebral de C6
- V2: Trayecto comprendido por los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2.
- V3: Desde C2 hasta que la arteria ingresa a la duramadre
- V4: Porción intracraneal de la arteria vertebral, discurre por el lado anterolateral de la médula. A este nivel emerge la **arteria cerebelosa posteroinferior**. El segmento termina cuando ambas arterias vertebrales se encuentran en la base del puente, lugar donde se forma a partir de sus anastomosis, **la arteria basilar**.

La arteria basilar discurre por la parte anterior del puente. A este nivel se generan varias arterias pequeñas perforantes dirigidas para irrigar esta región. A nivel de la parte media proximal de la arteria basilar emerge, **la arteria cerebelosa anteroinferior**. A nivel de la parte superior distal de la arteria basilar y por debajo del nervio motor ocular común, emerge la **arteria cerebelosa superior**. La arteria basilar termina a nivel de la fosa interpeduncular del mesencéfalo al ramificarse en su rama terminal, **la arteria cerebral posterior**.

La arteria cerebral posterior cuenta con cuatro segmentos:

- P1: Desde su origen hasta la arteria comunicante posterior

- P2: Desde la arteria comunicante posterior hasta **las arterias temporales inferiores** (suplen el uncus, parahipocampo, y los surcos occipitotemporales medial y lateral) en la cisterna perimesencefálica .
- P3: Nace a nivel de la cisura calcarina
- P4: discurre posteromedial por la cisura calcarina

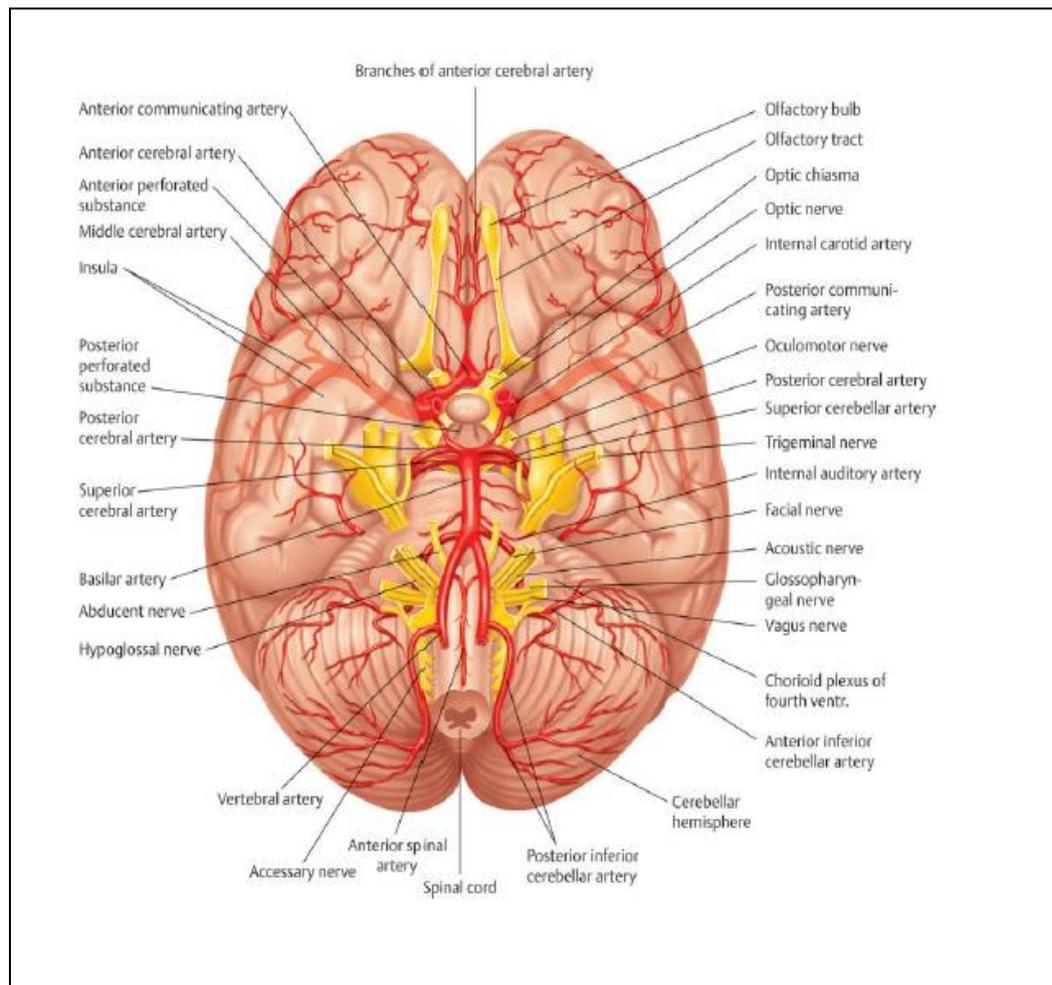


Imagen extraida de: Harbaugh R, Shaffrey C, Couldwell W BM. Neurovascular anatomy. In: Neurosurgery Knowledge Update. 2015. p.13.

Aneurismas cerebrales

Los aneurismas intracraneales (AI) son evaginaciones anormales presentes en las arterias cerebrales, dichas lesiones se encuentran localizadas en zonas de estrés hemodinámico, es decir los lugares donde las arterias se ramifican o presentan curvaturas (19,20). El riesgo de presentar estas anomalías vasculares radica en su posibilidad de ruptura, ya que si esto sucede se genera lo que se denomina hemorragia subaracnoidea (HSA). La principal causa de HSA no traumática es la ruptura de un aneurisma sacular (AS) (21). Sin embargo, el 50-80% de los aneurismas son pequeños y a lo largo de la vida nunca se rompen, por consiguiente la mayoría de las veces los AI son hallazgos incidentales (19).

Histológicamente, los AS se caracterizan por presentar una muy delgada o prácticamente ausente túnica media y una ausente o severamente fragmentada lámina elástica, lo que les da un cierto grado de inestabilidad y hace que sean proclives a romperse al no contar con una estructura vascular completa (22). Por lo tanto, es el defecto estructural más el estrés hemodinámico presente en las curvaturas arteriales, lo que contribuye inicialmente a la formación y posteriormente a la ruptura de estas evaginaciones vasculares (19).

Clasificación

Los AI pueden adoptar un sin número de formas y pueden tener cualquier localización vascular. Se ha propuesto varias clasificaciones de los mismos en función de su histología, tamaño y localización (23).

Según su histología

En función de su histología se clasifican en: saculares y no saculares. Los aneurismas saculares, también denominados “berry”, como ya fueron descritos anteriormente, son los más frecuentes en generar hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, la mayoría de los AS (80%) no se rompen(19).

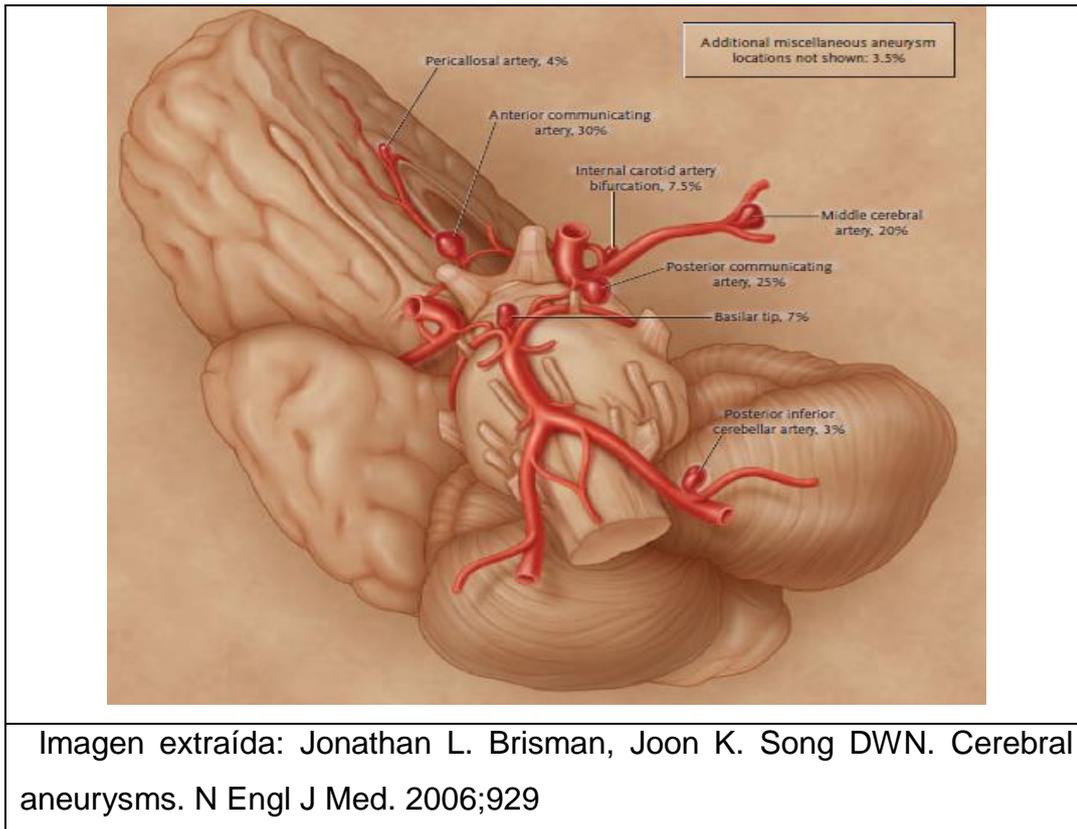
Por otro lado, los aneurismas no saculares son: Aneurismas fusiformes (dilatación uniforme del vaso sanguíneo debido a procesos ateroscleróticos) son los más frecuentes, no presentan cuello y por lo general se ubican en la circulación posterior. Estos se diferencian a los saculares debido a su morfología y su localización, ya que no suelen localizarse en curvaturas arteriales sino en todo un segmento del vaso principal. Además este tipo de aneurismas están íntimamente asociados a HTA(1,23).

Los aneurismas micóticos, se los encuentran por lo general en extremos distales de arterias y suelen ser generados por embolias sépticas en pacientes con endocarditis. Tanto los aneurismas micóticos como fusiformes también tienen la capacidad de generar HSA. No obstante, lo hacen de una manera menos frecuente(24,25).

Existe otro tipo de aneurismas, los aneurismas desecantes. En realidad estos aneurismas no son considerados aneurismas verdaderos, sino pseudoaneurismas. Esto, debido a que son generados de manera traumática por un desgarró en la capa interna de la arteria y sus paredes están formadas por fibrosis reactiva (23).

Según su localización

Según su localización se dividen en: Al de la circulación anterior (85%) y circulación posterior (15%). También pueden ser solitarios 80% o múltiples 20%(19).



Según su tamaño

Según su tamaño, clásicamente los aneurismas se los clasificaba en: infundíbulo menor a 3mm, pequeños 3-10mm, grande 11-25mm y gigantes mayor 25mm(23). Sin embargo a raíz del estudio internacional de aneurismas no rotos (ISUIA) se implementaron nuevos puntos de corte, dando énfasis en la variable tamaño para estimar el riesgo de ruptura; por consiguiente aneurismas pequeños y con bajo riesgo de ruptura son los menores a 7mm, le siguen de entre 7-12, 13-24mm y mayor o igual a 25mm (5).

Epidemiología

En la actualidad la incidencia de aneurismas cerebrales está en aumento, pues se las considera lesiones comunes(4). Es debido a la aparición de técnicas de imágenes avanzadas que permiten una mayor detección de estas alteraciones, puesto que al no romperse la mayoría de veces son hallazgos incidentales(4,26,27). En Ecuador Achi y colaboradores encontraron que la patología vascular más comúnmente tratada y diagnosticada por vía endovascular son los AI(9).

Un metanálisis que incluyó 68 estudios publicados entre 1998-2011 reportó una prevalencia 3.2% en el total de la población sin comorbilidades(4). Sin embargo, los AI son mucho más frecuentes en cierto grupo de personas tales como aquellas con antecedentes de familiares con historia de HSA y AI, enfermedad renal poliquística autosómica dominante, Displasia fibromuscular, enfermedades del tejido conectivo, en especial Elher Danlos tipo IV, que en la población general(4,28–30).

La edad media de diagnóstico resulta ser de 50 años, con un ligero predominio del sexo femenino (relación1:1). Sin embargo, por encima de los 50 años es mucho más frecuente en el sexo femenino que el masculino (relación 2:1)(4).

Localización

La AS pueden localizarse en cualquier punto de estrés hemodinámico, es decir, las curvaturas, uniones y bifurcaciones arteriales(19). Por otro lado, también pueden localizarse en puntos distales de las arterias no sometidos a tanto estrés hemodinámico. No obstante, no suelen ser aneurismas saculares sino fusiformes o disecantes (1). El 85% se

encuentran en la circulación anterior y pueden ser solitarios (80%) o múltiples (20-30%) (1,31).

Las 3 localizaciones más frecuentes reportadas en la literatura es la arteria comunicante anterior(AcoA) (30%), por lo general se ubican en la unión entre la AcoA y la Arteria cerebral anterior(ACA). Le sigue los de la arteria comunicante posterior (pcom) (25%), por lo general se ubican en la unión de la pcom con la arteria carótida interna(ACI). La arteria cerebral media(ACM) (20%), por lo general se ubican en su bifurcación(1,19,20). En Ecuador también se reporta que la circulación anterior es la más prevalente y que la mayoría de los casos son aneurismas únicos, sin embargo, el sitio de afectación más frecuente resulta ser la pcom (28%), seguido de la ACM (27%) y la ACA (19%) (9).

La circulación posterior corresponde al 15% del total de aneurismas diagnosticados, siendo la localización más frecuente el extremo superior de la arteria Basilar (7-10%). Seguido en orden decreciente su unión con la Arteria Cerebelosa superior(ACS) y unión con Arteria cerebelosa anteroinferior (ACAI). Por último, la localización menos frecuente de la circulación posterior son los aneurismas de la arteria vertebral (5%), siendo la localización más frecuente en la unión vertebral- arteria cerebelosa posteroinferior(1,19,20). En Ecuador las estadísticas de la afectación de la circulación posterior se mantienen similares(9).

Etiología

La etiología de los aneurismas saculares es un tema controvertido. Existían dos vertientes con respecto a su génesis. Una que los AI son fenómenos producidos puramente por factores relacionados a estrés hemodinámico sin ningún componente genético y que los factores de riesgo tales como hipertensión arterial (HTA) y enfermedades del tejido

conectivo son factores agravantes mas no causales(32). La otra es que los AI son lesiones congénitas(33).

Hoy en día se conoce que los AI saculares son de etiología multifactorial(34). Es la aparición de factores de riesgo ambientales que promueven una inflamación a nivel endotelial que genera un daño en el endotelio de individuos genéticamente predispuestos, lo que induce a la formación de un aneurisma cerebral(35).

Por otro parte los aneurismas fusiformes son causados por procesos ateroscleróticos y los aneurismas desecantes son causados por origen traumático(23).

Fisiopatología e historia natural

Un aneurisma cerebral, tiene una estructura diferente a la del vaso normal. La túnica media es mucho más delgada y la lámina elástica interna está ausente o severamente fragmentada (22). Además el hecho que los vasos intracraneales se encuentren en el espacio subaracnoideo con poco tejido conectivo que los soporte también puede contribuir en su formación (1). Un estudio que analizó histológicamente 66 aneurismas saculares (42 rotos y 24 no rotos), encontró que en todos los casos estudiados había la presencia de células inflamatorias y 4 variedades histológicas lo que probablemente demuestra consecutivamente los cambios morfológicos por los que pasa el AS desde su formación hasta su ruptura; en este estudio se encontraron 4 variantes histológicas(36):

- En 17 aneurismas, de los cuales 7 se rompieron (41%) se encontró una pared vascular integra y el músculo liso estuvo organizado de manera lineal
- En 20 aneurismas, de los cuales 11 se rompieron (55%) se encontró una pared delgada y un músculo liso desorganizado
- En 14 aneurismas, de los cuales 9 se rompieron (64%) se encontró una pared hipocelular con hiperplasia miointima o trombosis luminal

- En 15 aneurismas, de los cuales todos se rompieron se encontró una pared extremadamente delgada con trombosis luminal.

El primer paso para la formación de un aneurisma cerebral es la generación de una disfunción endotelial. Esta se ve beneficiada inicialmente por el estrés hemodinámico en bifurcaciones arteriales que genera un cambio de flujo laminar a flujo turbulento, lo que su vez ocasiona fatiga muscular y un daño inicial en la lámina elástica interna (1,23,37). Como agravantes, se encuentran los factores de riesgo de cada persona que aceleran y/o fomentan este proceso(23).

Posterior a la disfunción endotelial, se empiezan a producir respuestas compensatorias que alteran las propiedades homeostáticas del endotelio. Entonces, se genera una cascada inflamatoria en el vaso, la que a su vez ocasiona un cambio en la matriz extracelular del mismo y como consecuencia de esto, microscópicamente, se evidencia una pérdida de la lámina elástica interna y un adelgazamiento de la media. Por último es la unión de estos eventos lo que finalmente forma un aneurisma sacular intracraneal(37).

En conclusión, la formación de un AS se genera por la presencia tanto de factores hemodinámicos, genéticos y ambientales que causan una disfunción endotelial. Se genera una cascada inflamatoria que junto con la formación de radicales libres y la menor producción de óxido nítrico por parte del vaso como consecuencia del daño endotelial, hace que haya una menor síntesis de colágeno y un cambio en la matriz extracelular. En consecuencia, se induce a cambios morfológicos que conllevan a la formación de una evaginación vascular(37).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo pueden clasificarse de varias maneras. En el presente trabajo se utilizará la de factores de riesgo modificables y no modificables. Existe otra clasificación con la cual según su origen estos pueden ser divididos en factores genéticos, ambientales y hemodinámicos (1,21,23):

Factores de riesgo no modificables: Factores genéticos, sexo, región geográfica

Enfermedades genéticas asociadas y factores de riesgo genéticos

En la actualidad se ha identificado que existe un componente genético en lo que respecta a la formación y desarrolla de los AI. También se ha demostrado la existencia de asociaciones de AS con enfermedades genéticas y varios polimorfismos. Estos factores de riesgo son los llamados no modificables, ya que son intrínsecos de cada paciente y no son influenciados por el medio externo. Los factores de riesgo no modificables para AI son:

1. Tener historia familiar de HSA aneurismática o de la presencia de aneurismas intracraneales no rotos. Este antecedente familiar hace que familiares de estos pacientes tengan un mayor riesgo en comparación con la población general a padecer aneurismas intracraneales, siendo el riesgo aún mayor si el familiar es de primer grado de consanguinidad(4,28,38). Los aneurismas familiares tienden a romperse de un mayor tamaño con respecto a la población general(23,39).
2. Las Enfermedades del tejido conectivo en especial Ehlers-Danlos IV y pseudoxantoma elasticum. Sin embargo, al síndrome de Marfan, ya no se lo considera un factor de riesgo de AI. A este solo se lo considera factor de riesgo en los aneurismas aórticos(16,30).

3. Displasia fibromuscular
4. En la Enfermedad renal poliquística autosómica dominante, la prevalencia de aneurismas intracraneales es de 11 % (95% IC= 10.1-13%). No obstante, el porcentaje de los que se rompen son 1,9% (95% IC = 1.3-2.6%). También se ha encontrado que el 79,3 % de estas personas tienen hipertensión arterial, factor que aumenta el riesgo tanto de crecimiento como de ruptura de los AI. El riesgo a padecer AI en esta población es 6.9 veces mayor, por otra parte el riesgo de ruptura no varía con respecto a la población general (40)(4). Para la variante autosómica recesiva de esta patología, aún no hay evidencia que alegue una relación, ya que solo han sido reportado 3 casos en la literatura (41).

Como fue expuesto anteriormente ya se conoce la existencia de un componente genético implicado en la formación y ruptura de los AI. En una revisión sistemática y meta-análisis se identificaron 19 polimorfismos genéticos en personas con AI. De los 19 los 3 más significativos son: Gen rs1075728 en el cromosoma 9 (OR 1.21 95% IC 1.21-1.38); Gen rs6841581 en el cromosoma 4 (OR 1.22 95% IC 1.14-1.31); y en el cromosoma 8 el Gen rs9298506 (OR 1.21 95% IC 1.15-1.27) y rs10958409 (OR 1.19 95% IC 1.13-1.26) (42).

Por la fisiopatología relacionada con los AI los genes que se han buscado estudiar son los relacionados con el mantenimiento vascular endotelial. Además de los polimorfismos ya expuestos anteriormente un estudio buscó si variantes en el gen de la elastina se relacionan con un mayor riesgo del desarrollo de aneurismas cerebrales. El estudio mostró que solo la variante INT20 1315T > C (OR = 0.66 (0.45-0.95)), tiene un factor protector en esta población. Por lo tanto, sí tiene relación con los AI, y por consiguiente su ausencia podría considerarse un factor de riesgo. Sin embargo, el estudio concluyó que se necesitan más estudios al respecto para poder validar esta información en su totalidad (43).

Debido a la tendencia familiar que tienen los AI y otros tipos de aneurismas, se ha buscado encontrar si tanto los aneurismas intracraneales, como los aórticos abdominales y torácicos tienen alguna alteración genética en común. Un estudio encontró que en el locus 18q11 existe una relación entre los aneurismas aórticos abdominales y los aneurismas intracraneales (OR 1.11 P: $4.1 \cdot 10^{-5}$). Sin embargo son necesarios más estudios para complementar estos hallazgos (44).

Sexo

Los aneurismas intracraneales a partir de los 50 años son más frecuentes en el sexo femenino, lo que muestra que hay un factor hormonal relacionado en lo que respecta a la formación, crecimiento y ruptura de los mismos (4). Los estrógenos tienen un efecto inhibitorio en la formación de los AI ya que estos mantienen los niveles de colágeno en las arterias. Por ende, después de los 50 años el sexo femenino es considerado como factor de riesgo tanto de crecimiento, de formación de novo y de ruptura de AI (45). Existe también una asociación entre, mala calidad de sueño y una reacción inflamatoria generalizada en mujeres menopaúsicas. Ambos son considerados factores de riesgo para AI por lo que su asociación aumenta el riesgo considerablemente (46).

Región geográfica

Se ha investigado la región geográfica como posible factor de riesgo de ruptura de AI, desde que estudios realizados en Japón y Finlandia han concluido que estas poblaciones no cuentan con una mayor población de AI; sin embargo, sí con un alto índice de ruptura. En el caso de Finlandia el riesgo de ruptura es 3.6 veces mayor que en la población norteamericana (10)(21).

A raíz de estos hallazgos se propuso el PHASES score para predecir la ruptura de un aneurisma cerebral. Esta escala predictiva toma en consideración, a parte de los factores de riesgo ya conocidos (Edad, tamaño del aneurisma, hipertensión arterial, localización del aneurisma e historia de hemorragia subaracnoidea previa) a la región geográfica. Por lo tanto, según estos hallazgos, los países con mayor riesgo y por ende que reciben el mayor puntaje en esta escala en orden descendente, son: Finlandia, Japón y Norte América (21). Altos puntajes en PHASES score se correlacionan con mayor riesgo de ruptura aneurismática. Este hallazgo apoya la teoría que la región geográfica puede ser considerada factor de riesgo independiente para la ruptura de un AI (47).

Factores de riesgos modificables

Para el desarrollo, crecimiento y ruptura de un aneurisma son necesarios la interacción de factores de riesgo genéticos y ambientales(21). La investigación en lo que respecta a la búsqueda de factores de riesgo radica en tener una explicación del porque algunos aneurismas son más propensos a romperse que otros. Por lo tanto, estudios han identificado los factores de riesgo que inducen a cambios en la morfología del aneurisma, es decir los hacen crecer y por consiguiente su riesgo de ruptura aumenta considerablemente(48).

Los factores de riesgo modificables para el desarrollo y crecimiento de aneurismas cerebrales y por ende de hemorragia subaracnoidea de tipo aneurismática también, son: Hábito tabáquico, hipertensión, alcoholismo, drogas, hiperlipidemia, uso de anticonceptivos hormonales y la deficiencia de estrógenos (16,23,49).

Además se ha evidenciado que la mala calidad de sueño es un factor agresor a nivel cerebral al asociarse con hiperintensidades en la sustancia blanca(14). Así como también un aumento de la actividad inflamatoria

cuando existe la presencia de mala calidad de sueño(50). No obstante, este es un campo que aún no se lo ha asociado con aneurismas cerebrales. Sin embargo, debería estudiarse, pues al menos por razones fisiopatológicas, sí pudiese existir una gran relación con el crecimiento y la ruptura de los mismos.

Hábito tabáquico

El hábito tabáquico es considerado el mayor factor de riesgo modificable tanto para formación, crecimiento y ruptura (RR 2.03 (95% IC, 1.52–2.710)) de los AI(10). El cigarrillo tiene cerca de 5000 químicos de los cuales la mayoría de ellos generan radicales libres capaces de contrarrestan la acciones vasodilatadores del óxido nítrico producido en condiciones normales por el endotelio. Por otro lado, dichas sustancias también generan un componente inflamatorio a nivel vascular cerebral. Por lo tanto, el cigarrillo fomenta la formación de los AI mediante las dos principales vías, las cuales son: Estrés hemodinámico e inflamación.

Las partículas de tabaco son partículas solubles en lípidos que mediante varias reacciones bioquímicas generan toxicidad para el endotelio vascular. Estas inducen apoptosis celular (mediante la activación de caspasa 3) al generar una rápida inactivación del óxido nítrico. A su vez como consecuencia de este daño endotelial se generan radicales libres que a su vez generan una reacción inflamatoria. Por lo tanto, es la incapacidad del endotelio para producir óxido nítrico (sustancias como la nicotina inhiben a la óxido nítrico sintetasa) la que genera una vasoconstricción. Entonces, este evento sumado al estrés hemodinámico ya existente en las curvaturas de las arterias cerebrales y a la reacción inflamatoria generada en el endotelio, son factores que inciden considerablemente a la formación de aneurismas cerebrales.

En fumadores activos se han encontrado niveles elevados de citoquinas inflamatorias: Interleucina-1B (actúa en células del músculo liso vascular cerebral generando una reducción en la biosíntesis del colágeno y promoviendo la apoptosis celular). Se comprobó que el aumento de esta citoquina induce a la formación de AI, por experimentos realizados en ratones donde se vio que al quitarles el gen de la IL-1 la incidencia de AI bajaba. Además también en fumadores se encuentra una elevación del factor de necrosis tumoral alfa (interviene en la apoptosis de células endoteliales e interviene en la degeneración del músculo liso vascular) y de la Interleucina 6. Se ha encontrado también una fuerte asociación entre la formación de AI y polimorfismos en los genes de la IL-6 (35)(37).

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial es considerada un factor de riesgo tanto para el crecimiento, formación y ruptura de los AI (RR 1.24 (95% CI, 0.98–1.58)). Esto es debido a que esta condición genera un estrés hemodinámico adicional en las paredes de los vasos intracraneales (10). Como ya fue mencionado la hipertensión arterial ya es un factor de riesgo por sí sola, por otro lado si a este se le suma el hábito tabáquico el riesgo de ruptura aneurismática se incrementa considerablemente (OR, 2.28; 95% CI, 1.29-4.02)(51). Además, se ha encontrado que el control de la presión arterial en pacientes que ya fueron diagnosticados con aneurismas cerebrales no rotos es importante para disminuir el riesgo de ruptura. Puesto que, una hipertensión no controlada se asocia considerablemente a un mayor riesgo de HSA de tipo aneurismática (52).

Alcoholismo

El alcohol es considerado un factor de riesgo de ruptura según la cantidad ingerida. Se ha demostrado que el consumo de 100g de alcohol

por semana aumenta el riesgo de ruptura de un AI (HR 1.27 95% IC, 1.05-1.53). No obstante, no se conoce a ciencia cierta la fisiopatología involucrada en este hecho (53).

Anticonceptivos hormonales y deficiencia de estrógenos

Los AI a partir de los 50 años de edad pasan a ser más comunes en el género femenino, teniendo una relación 2:1 con respecto al género masculino, dato con el cual se avala la idea de que los estrógenos son un factor protector para AI(4). Se realizó un estudio en ratones ovariectomizados el cual demostró que los estrógenos, sí tienen un efecto protector al activar el receptor β de estrógenos. Dicho receptor es el subtipo que predomina en los seres humanos. Por otra parte, este efecto se pierde al inhibir a la óxido nítrico sintetasa, situación que ocurre al generarse una reacción inflamatoria en el endotelio que puede ser generada por otros factores de riesgo (54).

Por otro lado, el uso de anticonceptivos hormonales y terapia de reemplazo hormonal han sido asociadas significativamente con una menor frecuencia de AI (55).

Hiperlipidemia

La hiperlipidemia es una de las comorbilidades más frecuentemente encontrada junto con el hábito tabáquico y la hipertensión en pacientes con AI (11). Como ya ha sido descrito anteriormente en el presente trabajo, la inflamación y el estrés oxidativa juegan un papel muy importante en la etiopatogenia de los aneurismas cerebrales. Por lo tanto, la explicación fisiopatológica del porqué la hiperlipidemia es un factor de riesgo para AI, radica en la capacidad de la misma para generar una reacción inflamatoria en el endotelio vascular. En modelos animales se ha demostrado que la hiperlipidemia inducida se asocia considerablemente

con un aumento marcado de la inflamación y la producción de estrés oxidativo a nivel endotelial (56).

Hemorragia Subaracnoidea (HSA)

La HSA es definida como sangre presente en el espacio subaracnoideo, es decir, entre la membrana aracnoidea y la piamadre. La misma se divide en traumática y no traumática, siendo la traumática la más frecuente. Sin embargo, de las etiologías no traumáticas la más frecuente con un 80%, es la ruptura de un aneurisma sacular (1).

La incidencia de esta patología varía según regiones. En Estados Unidos 10 de cada 100,000 habitantes la padecen. Mientras que en América del Sur y Centroamérica es menor con respecto a Estados Unidos, habiendo 4 por cada 100,000 habitantes. Por otra parte, las más altas prevalencias reportadas son las de Finlandia y Japón, siendo de 19,7 por cada 100,000 habitantes. Además la HSA ocurre de manera más frecuente en mujeres y por lo general se presenta después de los 50 años (1)(57).

Los factores de riesgo para HSA son los mismos que para aneurismas intracraneales ya expuestos anteriormente. No obstante, además de los ya expuestos, la morfología tipo cuello de botella, saco hijo y un radio tamaño aneurismático-vaso aumentado, se han asociado con un mayor índice de HSA de tipo aneurismática (1)(6). Últimos estudios han identificado de manera estadísticamente significativa que las principales variables intrínsecas del aneurisma que influyen en su ruptura son: una mayor angulación del vaso materno con respecto al aneurisma (ángulo de flujo aneurismático) y un mayor radio alto-ancho. Estos se debe a factores hemodinámicos, ya que por medio de un análisis de dinámica de flujo en computadora, se demostró que a mayor angulación de flujo se

genera un mayor estrés en las paredes del aneurisma; en especial de su región distal ya que la sangre llega a este nivel con mayor velocidad (58)(59).

Métodos diagnósticos

Es poco común que un aneurisma intracraneal presente sintomatología. Por lo tanto, la mayoría son diagnosticados al diagnosticar una HSA o son un hallazgo incidental o por screening en poblaciones de riesgo. Existen principalmente 3 métodos imagenológicos capaces de diagnosticar y caracterizar a un aneurisma cerebral: Angiotomografía, angioresonancia y la angiografía. Esta última es considerada el patrón oro para el diagnóstico y además puede realizarse un tratamiento instantáneo de la patología. No obstante, es un método invasivo. Cabe recalcar que el único método de los ya mencionados que no utiliza medio de contraste es la angioresonancia, específicamente, la técnica de tiempo de vuelo.

La sensibilidad y especificidad de los distintos métodos varía según el tamaño del aneurisma y la tecnología implementada. En el caso de la angiotomografía de detector simple, la cual suele ser el primer método a realizar, su sensibilidad varía de un 53% para aneurismas de 2mm hasta un 95% para aneurismas de 7mm (60).

Por otro lado, si la tecnología a utilizar es mejorada, en el caso de la angiotomografía, al utilizar un multidetector, tanto la sensibilidad como la especificidad aumentan considerablemente. Por lo que pueden llegar a ser mayor del 96%. Además la tasa de detección de aneurismas menores a 4 mm aumenta también de una manera considerable (61).

La angioresonancia es más sensible (70-99%) y específica (100%) que la angiotomografía. No obstante, demora entre 30-60 minutos en realizarse y al igual que la angiotomografía su sensibilidad y especificidad

disminuye con aneurismas pequeños(19). Sin embargo, al utilizar técnicas más avanzadas como la resonancia magnética con técnica de tiempo de vuelo a 3 tesla; tanto la sensibilidad (95%) como la especificidad (95%) aumentan exponencialmente. Dichos parámetros aumentan aún más si es que se realizase reconstrucciones en 3D (62).

De las técnicas avanzadas de resonancia magnética a 3 tesla, se han comparado dos: angioresonancia con contraste (gadolinio) con reconstrucción 3D; y angioresonancia con técnica en tiempo de vuelo con reconstrucción 3D. Ambas técnicas tienen una gran sensibilidad y especificidad para la detección de aneurismas intracraneales. Sin embargo, la angioresonancia con medio de contraste es superior en lo que respecta a la caracterización de los aneurismas intracraneales. Es decir, que puede detectar de una mejor manera el cuello aneurismático, irregularidades en el saco y el cálculo del radio saco/cuello. Todos estos parámetros son importantes para la estratificación y tratamiento de los AI. Esta última técnica es comparable con la angiografía con substracción digital, que actualmente es el patrón oro para diagnóstico y tratamiento de los AI (63).

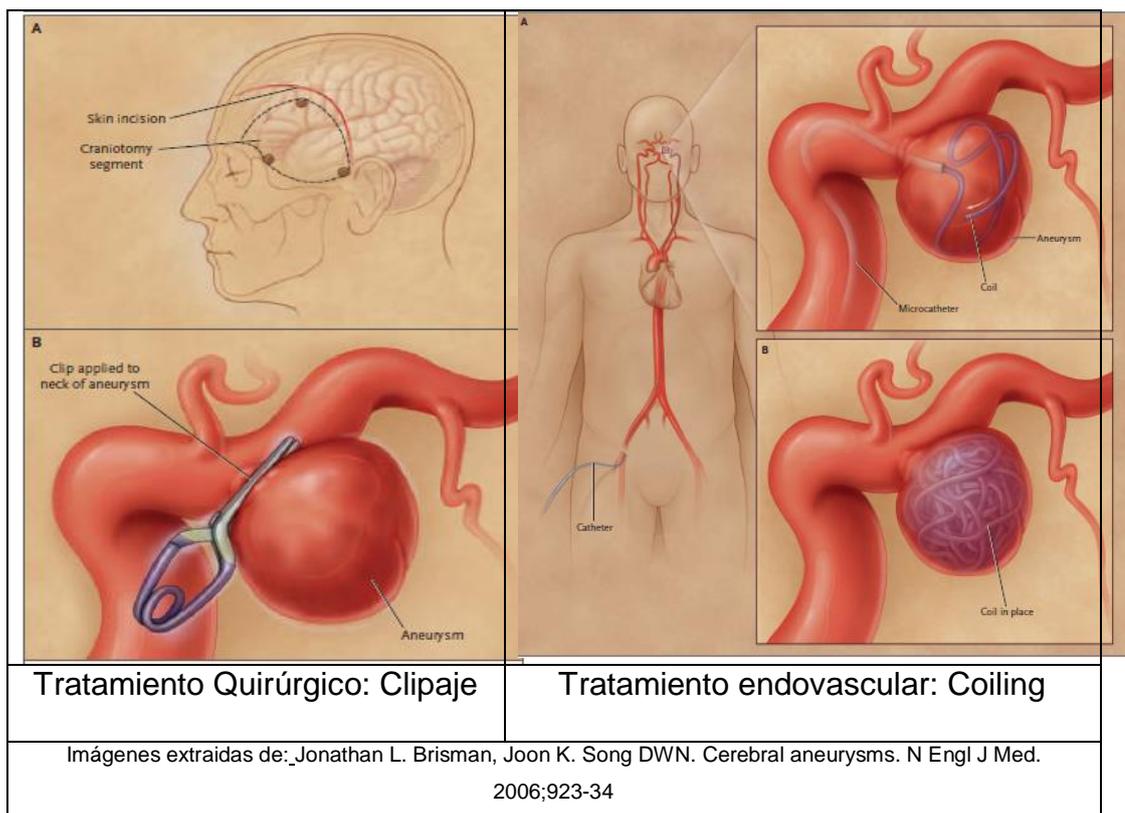
Por último, se ha comparado en cuanto a la detección y caracterización de aneurismas intracraneales a las técnicas de resonancia magnética con el patrón oro, que es la angiografía por substracción digital. La sensibilidad y especificidad de ambas es similar en cuanto a la detección. No obstante, para la caracterización de los AI, la ASD sigue siendo superior a las técnicas de resonancia magnética (64).

En la actualidad el patrón oro para la detección, caracterización morfológica y tratamiento de los AI, sigue siendo la Angiografía con substracción digital. Se trata de un método invasivo el cual utiliza un medio de contraste directamente en vasos seleccionados. Para esto utiliza un catéter que es insertado en la arteria femoral y por medio de

esta haciende hacia los vasos cerebrales. Con este método no solo se puede diagnosticar a un aneurisma cerebral, sino también se puede evidenciar vasoespasmo, flujos colaterales y tratar la patología mediante la colocación de coiling o stents diversores de flujo (1).

Tratamiento

El tratamiento tanto para un aneurisma cerebral no roto como para una hemorragia subaracnoidea de tipo aneurismática puede ser realizado mediante dos técnicas: Clipaje quirúrgico o embolización endovascular. En la actualidad existen estudios que favorecen la técnica endovascular. Sin embargo, la elección del tratamiento depende de varios factores: Disponibilidad de técnica neurovascular, edad del paciente, comorbilidades y anatomía del aneurisma. Además, en el caso de los aneurismas no rotos, la instauración del tratamiento debe ser basado en su riesgo de ruptura, el cual es dado principalmente por el tamaño, localización y presencia o no de sintomatología (1).



Técnicas endovasculares:

Mediante la vía endovascular el neurointervencionista puede optar por 3 técnicas: embolización, atratamiento y ligación proximal.

La embolización se la realiza con dispositivos electrónicamente extraíbles denominados coil. Para este procedimiento, se precisa llegar al aneurisma por vía intrarterial y con el uso de estos dispositivos se enrolla el saco aneurismático hasta trombosarlo. Es preciso que el cuello aneurismático no sea muy ancho para poder realizar esta técnica, puesto que el coil pudiese migrar. Para los aneurismas no aptos para ser tratados con coils, puede optarse por la utilización de Onix HD 500 y la diversión de flujo. El Onix HD 500 es un líquido oscuro y viscoso que puede ser usado para aneurismas gigantes de carótida interna o los que tienen cuello muy ancho. Ónix debe ser colocada despacio y mediante intervalos puesto que este pudiese llegar a migrar y causar estenosis u oclusión de arterias vecinas. Por último está la técnica de diversión de flujo para la cual debe ser usado un stent divisor de flujo que no permitirá que flujo llegue al aneurisma por ende este se trombosa (1,21).

Por otra parte para el tratamiento quirúrgico el patrón oro es el clipaje aneurismático, en el cual se coloca un clip en el cuello aneurismático y así se impide que el flujo sanguíneo vaya al saco del aneurisma y por ende este se trombose (1). Los aneurismas con características anatómicas o localizaciones complejas son los candidatos para un tratamiento quirúrgico. No obstante, con la aparición de los stents divisores de flujo ya se ha logrado tratar por vía endovascular a aneurismas con anatomía compleja (fusiformes, disecantes, cuello largo y bifurcados o con ramas colaterales). Por lo tanto, prácticamente todo aneurisma puede ser tratado vía endovascular (65).

Técnica quirúrgica vs técnica endovascular

En la actualidad existen 4 estudios randomizados y controlados que buscaron comparar la técnica quirúrgica con la técnica endovascular para el tratamiento de HSA de tipo aneurismática. La comparación se la realizó en función a la aparición de resangrado, oclusión total del aneurisma, y la necesidad o no de retratamiento en pacientes con aneurismas cerebrales rotos.

Todos estos estudios tienen resultados similares, poniendo a la técnica endovascular como una alternativa más segura, puesto que tiene menores índices de mortalidad y un mejor desenvolvimiento neurológico. Sin embargo, esta se asocia con un mayor índice de resangrado y una mayor necesidad de retratamiento. No obstante, los beneficios que brinda esta técnica al dar una mayor seguridad superan a los riesgos ya mencionados. Por lo tanto, en la actualidad la técnica endovascular es la más usada.

Cabe recalcar que aunque los resultados de los estudios publicados den una mayor superioridad a la técnica endovascular, su superioridad es cuestionable, puesto que dichos estudios tienen deficiencias metodológicas. Por otra parte, una prolongación del ISAT (international subarachnoid aneurysm trial) recalcó en un seguimiento a 10 años la superioridad de la técnica endovascular en cuanto a mortalidad y desenvolvimiento neurológico. No obstante, el riesgo de resangrado sí se mostró superior en el grupo tratado vía endovascular, aunque este fue bajo. Además el resangrado se ha vuelto una condición menos frecuente con el paso de tiempo, talvez por una mayor experticia adquirida al usar cada vez más la técnica endovascular (66–71).

En lo que respecta a los aneurismas intracraneales no rotos, no existe un estudio randomizado concluido que muestre superioridad de la técnica

endovascular. Los resultados del ISAT se han generalizado, por lo que para los aneurismas no rotos también se está usando más la técnica endovascular. Sin embargo, se ha comprobado que comparando la técnica endovascular con la quirúrgica en este tipo de pacientes, no existe diferencia en lo que respecta a mortalidad, pero sí hay menor estadía hospitalaria y menor tasa de aparición de nuevos déficits neurológicos(72).

Seguimiento de pacientes tratados

Una vez tratado el aneurisma este precisa de seguimiento. En la actualidad la técnica de resonancia magnética en tiempo de vuelo y la resonancia magnética con la administración de contraste han demostrado ser confiables en cuanto a la sensibilidad y especificidad para detectar flujo residual del saco aneurismático. Por este motivo se las recomienda para el seguimiento de pacientes con aneurismas cerebrales (73).

Capítulo 3: Metodología

3.1 Diseño de la investigación:

- Tipo de estudio: Observacional, transversal, prospectivo y correlacional
- Lugar a realizarse: Grupo hospitalario Kennedy, Omnihospital, Clínica Panamericana, Clínica Guayaquil
- Matriz de operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Definición	Método de medición
Edad	Cuantitativa, discreta	Edad en años cumplidos	Encuesta
HSA previa	Cualitativa, dicotómica	Antecedentes personales de sangrado aneurismático	Encuesta Historia clínica en el sistema hospital
Sexo	Cualitativa, dicotómica	Femenino/masculino	Encuesta
Historia familiar	Cualitativa, dicotómica	Antecedentes familiares de aneurismas cerebrales o HSA	Encuesta Historia clínica en el sistema hospital
Hipertensión arterial	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo de HTA o toma de medicamentos hipotensores	Encuesta Historia clínica en el sistema hospital

Diabetes Mellitus	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo de DM	Encuesta Historia clínica en el sistema hospital
fumador	Cualitativa, ordinal	Fumar por lo menos un cigarrillo diario	Encuesta
Alcoholismo	Cualitativa, dicotómica	Consumir bebidas alcohólicas al menos un día a la semana (punto de corte 100g por semana) Bebida estándar según OMS 12 g por vaso	Encuesta
Menopausia	Cualitativa, dicotómica	Un año a partir de la FUM	Encuesta
Anticonceptivos hormonales	Cualitativa Ordinal	Utilización actual o anterior de algún método anticonceptivo hormonal	Encuesta
Consumo Drogas	Cualitativa Ordinal	Utilización actual o anterior de algún tipo droga ilícita	Encuesta
Mala Calidad de sueño	Cualitativa Dicotómica	Score mayor a 5 en test de Pittsburg	Test de calidad de sueño de Pittsburg
Diámetro del	Cuantitativa	Longitud del	Angiografía

aneurisma	Continua	aneurisma en milímetros	
Tamaño del aneurisma	Cualitativa Dicotómica	Aneurisma pequeño (menor a 7mm) o grande (mayor a 7mm)	Angiografía
Localización del aneurisma	Cualitativa Nominal	Arteria afectada por el aneurisma cerebral	Angiografía
Estado del aneurisma cerebral	Cualitativa Dicotómica	Presencia o no de HSA	Angiografía
Tipo de Aneurisma	Cualitativa nominal	Morfología del aneurisma cerebral	Angiografía
Número de aneurismas presentes	Cualitativa Dicotómica	Existencia de uno o varios aneurismas	Angiografía

3.2 Población y muestra:

La población estudiada fue todos aquellos pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea de tipo aneurismático y/o de la presencia de uno o más aneurismas cerebrales no rotos. Dicho diagnóstico se confirmó por medio de angiografía cerebral. Al no contar con estudios previos que indiquen la prevalencia de la población ecuatoriana de esta patología, no fue posible sacar un número de muestra mediante una fórmula. Motivo por el cual se optó por el tipo de muestreo por conveniencia. Al optar por este tipo de muestreo el investigador recolectará la información de todos los pacientes tratados por un neurocirujano/neurointervencionista experimentado mediante métodos de neurointervencionismo en un periodo de 6 meses.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con aneurismas cerebrales rotos y/o no rotos
2. Pacientes mayores de 18 años

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con antecedente de enfermedad renal poliquística
2. Pacientes con antecedentes de enfermedad de Ehler Danlos
3. Score en escala Rankin Modificada de 6
4. Pacientes en coma
5. Paciente que se reúse a firmar consentimiento informado
6. Paciente finlandés o japonés

3.3 Descripción:

El investigador ingresó a los servicios de UCI, cuidados intermedios y hospitalización del grupo hospitalario Kennedy, Clínica Panamericana,

Clínica Guayaquil y Omnihospital. En los lugares ya mencionados se encontró a los pacientes que han sido ya diagnosticados y tratados por métodos de neurointervencionismo. En el momento el investigador verificó y evaluó mediante contacto directo con el paciente y con el acceso que se tuvo a la historia clínica, si el paciente cumplía las condiciones para entrar al estudio, es decir que no haya tenido criterios de exclusión al mismo.

Después se le explicaba al paciente el motivo de la visita y se le pedía que firme un consentimiento informado con el cual se recibía la autorización del mismo para usar sus datos en el presente estudio. Posteriormente, se le realizaba una encuesta creada por el investigador, la cual reunía los factores de riesgo ya documentados en la bibliografía que se relacionan con aneurismas cerebrales. En ella se investigó factores de riesgo tales como hipertensión, hábito tabáquico, uso de anticonceptivos hormonales, menopausia, uso actual o anterior de drogas, antecedentes patológicos personales, familiares y alcoholismo. En el caso de alcoholismo si es que la persona consumía alcohol se buscaba cuantos gramos de alcohol la persona bebía por semana, usando el gramaje de 12 gramos por vaso de bebida alcohólica estipulado por la Organización mundial de la salud. Además se corroboró todos los datos obtenidos por la encuesta con la historia clínica documentada en el sistema del hospital, a la cual el investigador tuvo acceso.

Por último se le realizó una versión validada en español del test de calidad de sueño de Pittsburg del cual se obtenía una calificación que permitía estratificar si el paciente tenía una buena o mala calidad de sueño.

Finalmente se obtuvieron los datos de la angiografía cerebral requeridos (tamaño del aneurisma, localización, tipo y multiplicidad) documentados en el sistema del hospital. El tamaño del aneurisma fue medido por un neurointervencionista experimentado, y los datos del aneurisma extraídos fueron: el largo o altura máxima (medido desde la cúpula hasta cuello

aneurismático) y el ancho máximo (medido perpendicularmente a la altura).

Se registraron los datos en el programa estadístico SPSS versión 12, en el cual se realizó la estadística descriptiva e inferencial. En lo que respecta a la estadística descriptiva se obtuvo las frecuencias, medias, medianas, modas y desviación estándar de cada una de las variables estudiadas. En lo que respecta a la estadística inferencial se exploró la normalidad de la distribución de las variables generando histogramas y usando el test de Shapiro-Wilk, definiendo como distribución normal las variables con una $p > 0,05$ según dicho test y mediante una evaluación de los histogramas.

Las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes y la distribución de las mismas fue comparada entre los grupos mediante el test de Chi cuadrado o el test de Fisher según sea apropiado. Las variables cuantitativas fueron expresadas en términos de media con sus desviaciones estándar y comparadas entre grupos mediante el test t para dos muestras independiente o la prueba de Mann-Whitney según sea apropiado de acuerdo a la distribución de las variables en función de la variable dependiente.

Se realizaron modelos de regresión logística binomial para obtener factores de riesgo con odds ratios y su intervalo de confianza. Un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

3.4 Aspectos Éticos:

Por la naturaleza observacional del estudio, no se requirió la autorización de un comité de ética. No obstante, a cada paciente se le solicita como hecho primordial posterior a la debida explicación del motivo

de la visita que firme un consentimiento informado; mediante el cual autoriza el uso de sus datos con fines investigativos.

Capítulo 4: Análisis y discusión de resultados

Resultados

En el presente estudio fueron analizados 34 pacientes con 40 aneurismas. De los 40 aneurismas el 85,3 %(29) fueron rotos, mientras que el 14,3 %(11) fueron no rotos. La media de edad fue de 57 años (desviación estándar 16). Existió un claro predominio por el género femenino (70,6%) con respecto al masculino (29,4%).

En lo que respecta a los factores de riesgo se encontró que el 97,1% (33) no tuvieron historia previa de HSA o de un aneurisma no roto, mientras que el 2,9% (1) sí lo tuvo. Antecedentes patológicos familiares de HSA o de aneurismas no rotos tuvieron el 8,8% (3), mientras que el 91,2% no reportaron antecedentes. Solo 1 paciente (2,9%) reportó antecedente de enfermedad cerebrovascular previa. El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial ya que 38,2% (13) padecían la enfermedad, frente a un 61,8% (21) que no la padecían. El 17,6% (6) de pacientes eran diabéticos, frente a un 82,4% (28) que no lo eran. En lo que respecta al hábito tabáquico, el 91,2% (31) de pacientes no eran fumadores, mientras que el 5,9% (2) eran fumadores leves (entre 1-10 cigarrillos al día) y el 2,9%(1) fue fumador moderado (entre 11-20 cigarrillos día). Solo el 2,9 % (1) de pacientes, reportó haber consumido anteriormente drogas, mientras que ninguno era consumidor actual. La calidad de sueño se evaluó en 31 pacientes de los cuales el 70,97% tuvieron mala calidad de sueño (puntaje mayor o igual a 5 en el test de Pittsburg) y 29,03% tuvieron buena calidad de sueño (puntaje menor a 5 en el test de Pittsburg).

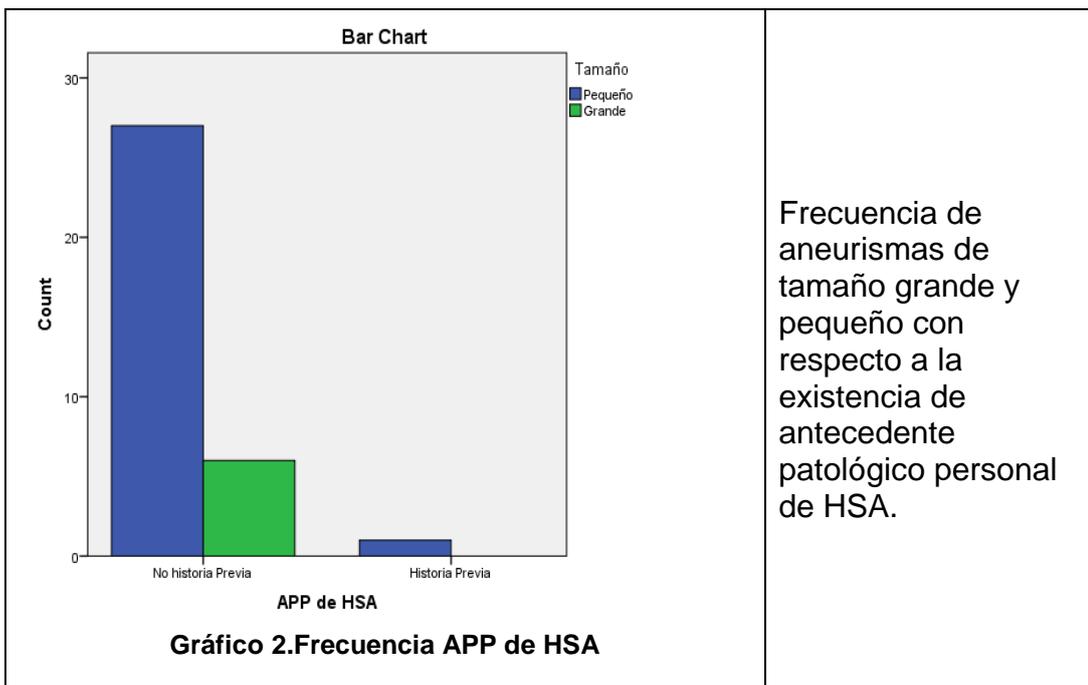
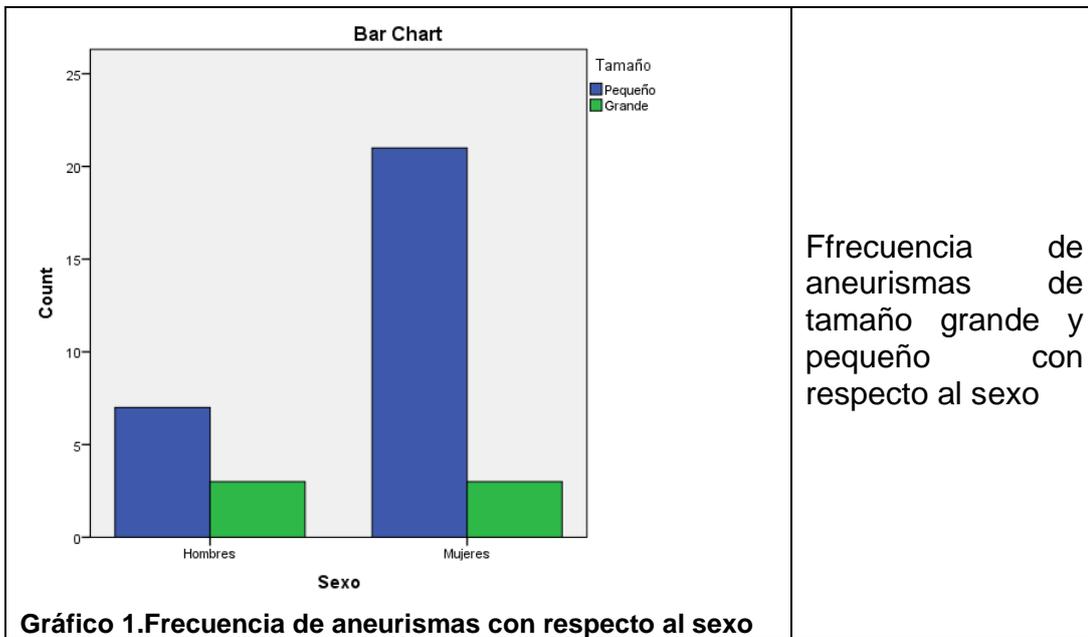
Tabla 2. Factores de riesgo modificables

Edad (años)		57	16		
Sexo	Hombres			10	29,4%
	Mujeres			24	70,6%
APP de HSA	No historia Previa			33	97,1%
	Historia Previa			1	2,9%
APF de HSA	Sin antecedentes familiares			31	91,2%
	Historia Familiar			3	8,8%
APP de ECV	Sin ECV previa			33	97,1%
	ECV previa			1	2,9%
Hipertensión	Sin HTA			21	61,8%
	Con HTA			13	38,2%
Diabetes	Sin diabetes			28	82,4%
	Con diabetes			6	17,6%
Fumador	No fumador			31	91,2%
	Fumador leve			2	5,9%
	Fumador moderado			1	2,9%

Se realizó también un análisis independiente para el subgrupo de las mujeres, puesto que factores de riesgo tales como menopausia o uso de anticonceptivos no podían ser medidos en hombres. La media de edad del género femenino el cual tuvo una predominancia ante el género masculino de 3:1, fue de 56 años (desviación estándar 17). Los factores de riesgo modificables en el subgrupo mujeres se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Factores de riesgo modificables mujeres

Mujeres n= 22		Media	Desviación Estándar	Frecuencia	Porcentaje
Edad (años)		56	17		
Hipertensión	No HTA			15	68,2%
	HTA			7	31,8%
Menopausia	Pre menopausica			9	40,9%
	Menopausica			13	59,1%
Anticoncepción	Nunca usó ACO			17	77,3%
	Uso previo de ACO			5	22,7%
	Uso de ACO			0	0,0%
Estado	No Roto			4	18,2%
	Roto			18	81,8%
Tamaño	Pequeño			19	86,4%
	Grande			3	13,6%



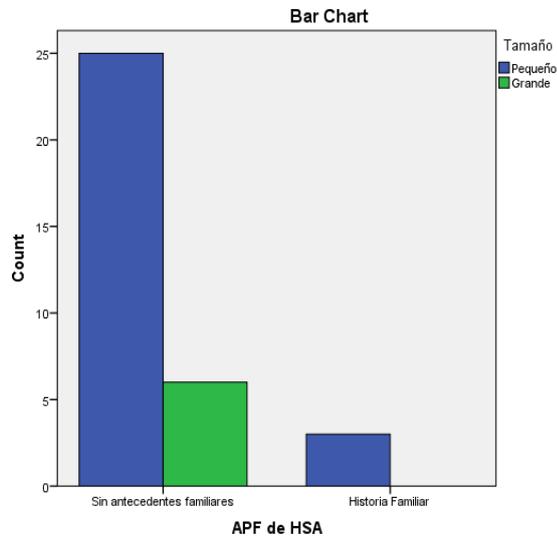


Gráfico 3.Frecuencia APP de HSA

Frecuencia de aneurismas de tamaño grande y pequeño con respecto a la existencia de antecedente patológico familiar de HSA.

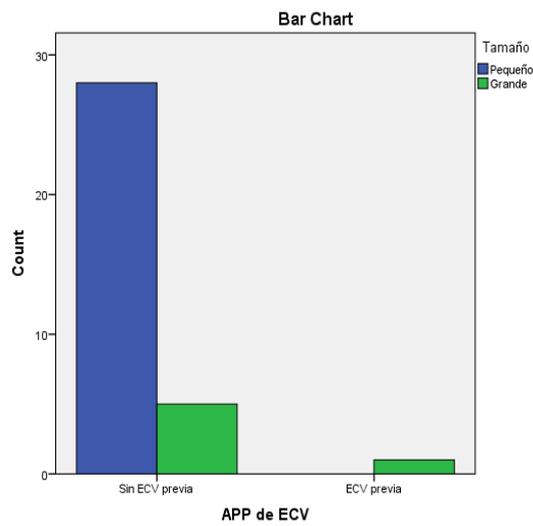
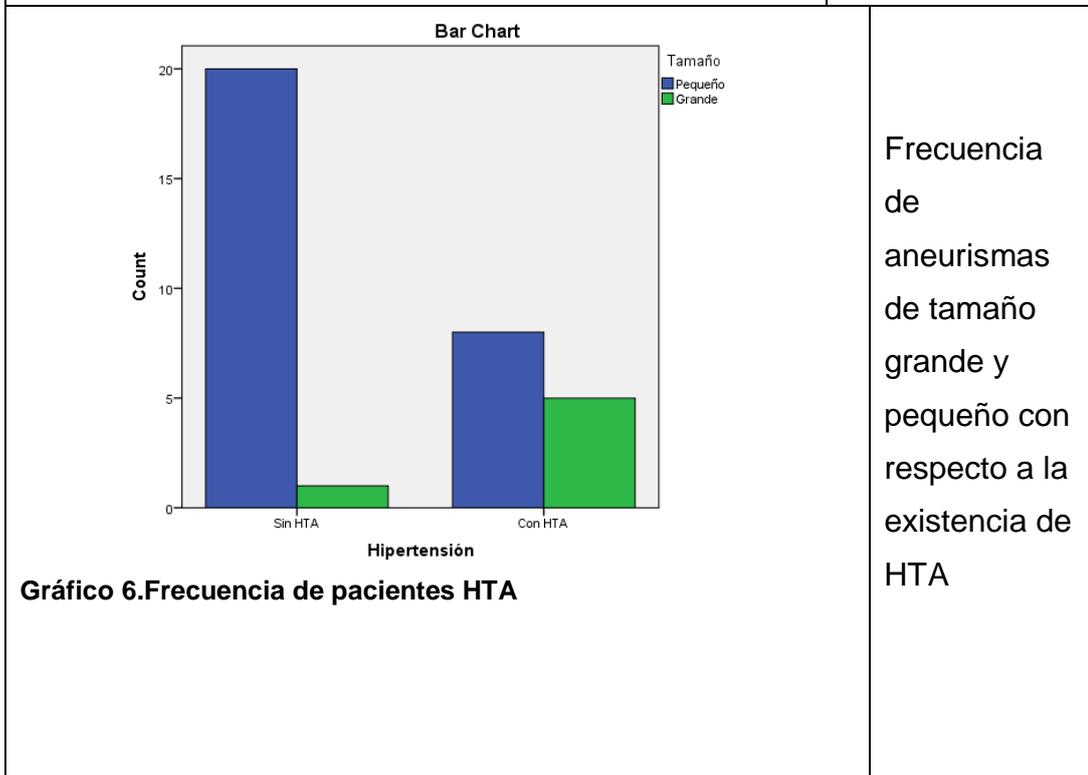
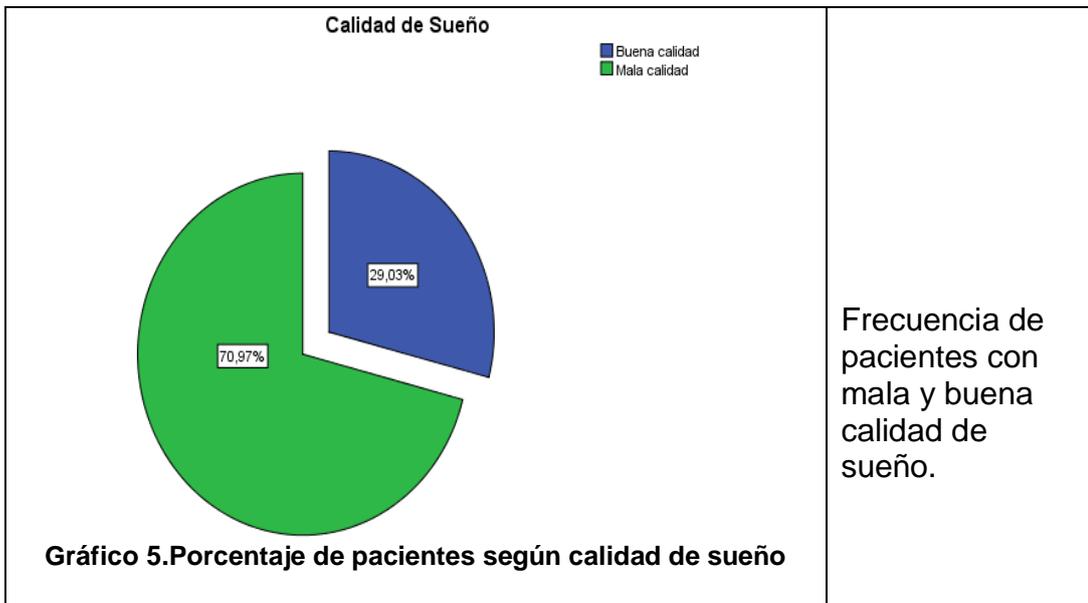
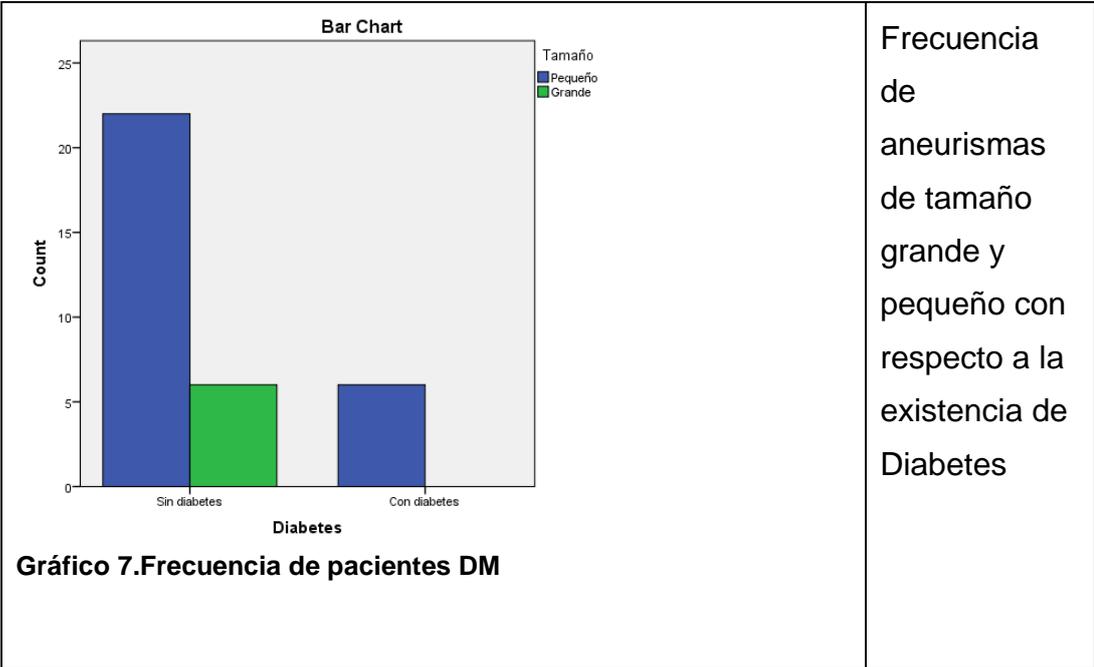


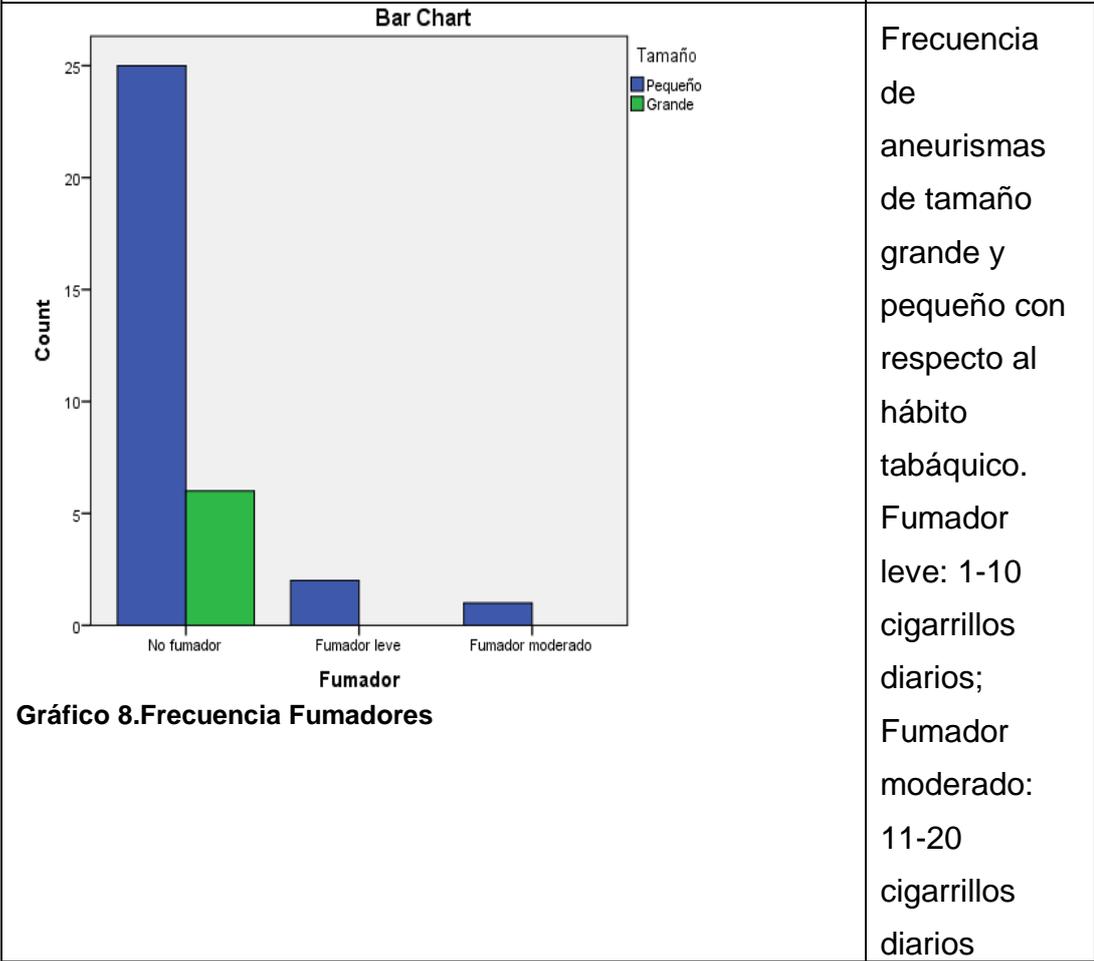
Gráfico 4.Frecuencia APP de ECV

Frecuencia de aneurismas de tamaño grande y pequeño con respecto a la existencia de antecedente patológico personal de ECV.

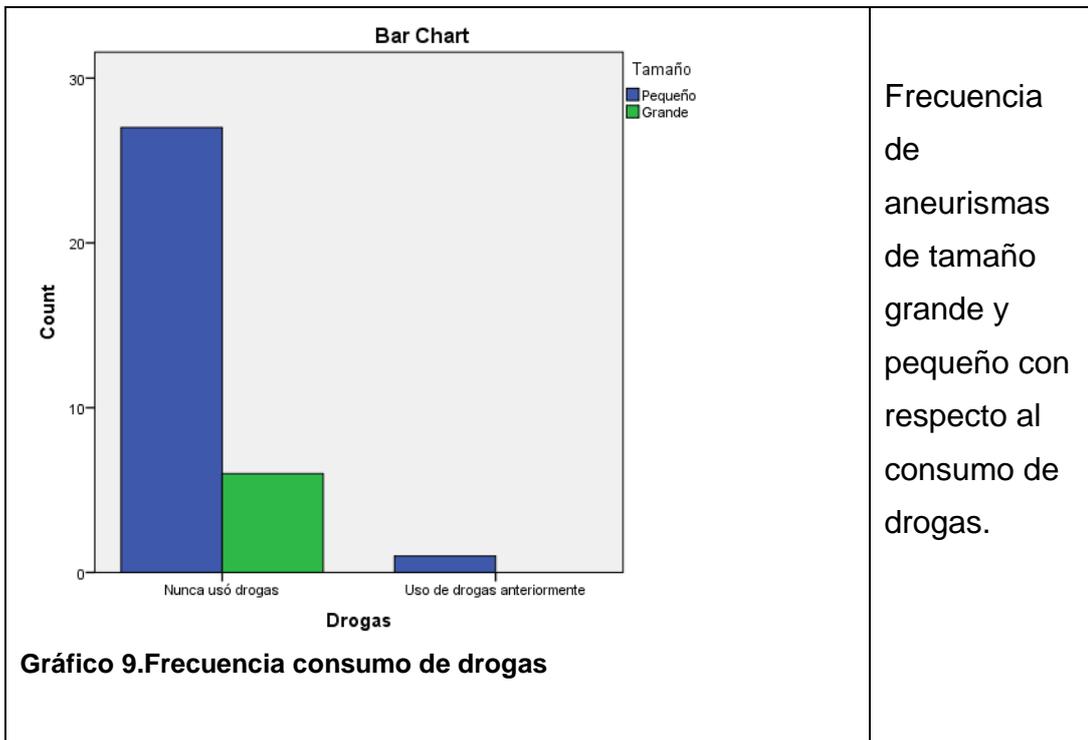




Frecuencia de aneurismas de tamaño grande y pequeño con respecto a la existencia de Diabetes



Frecuencia de aneurismas de tamaño grande y pequeño con respecto al hábito tabáquico. Fumador leve: 1-10 cigarrillos diarios; Fumador moderado: 11-20 cigarrillos diarios



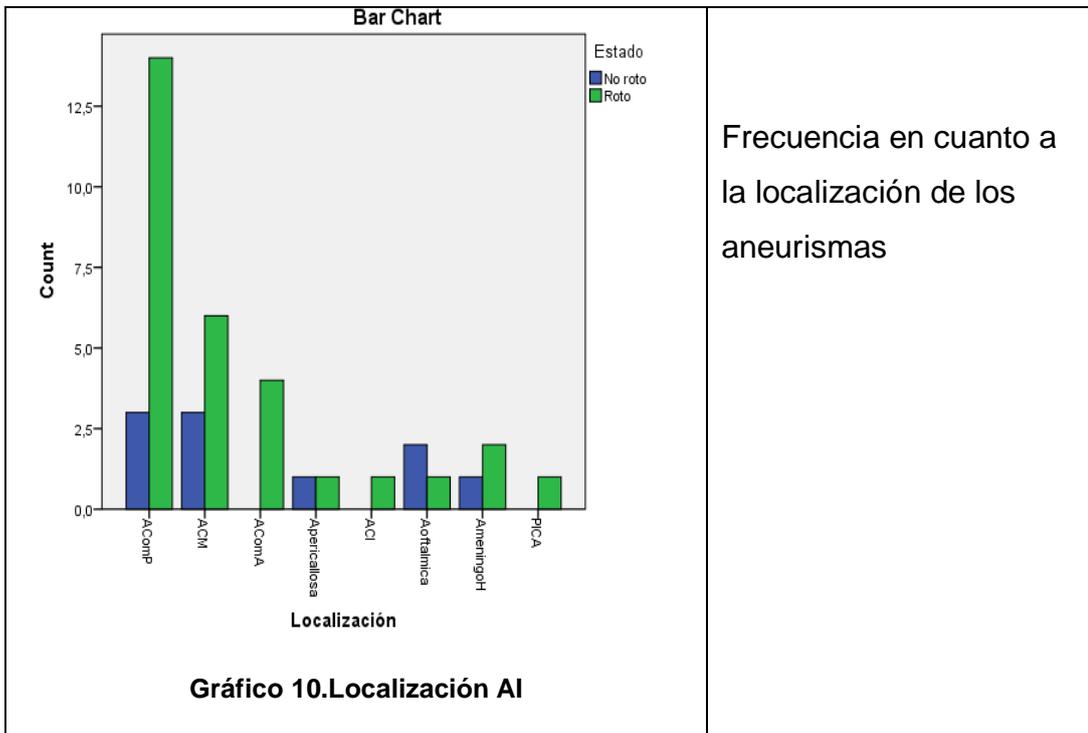
Frecuencia de aneurismas de tamaño grande y pequeño con respecto al consumo de drogas.

Resultados descriptivos de aneurismas cerebrales

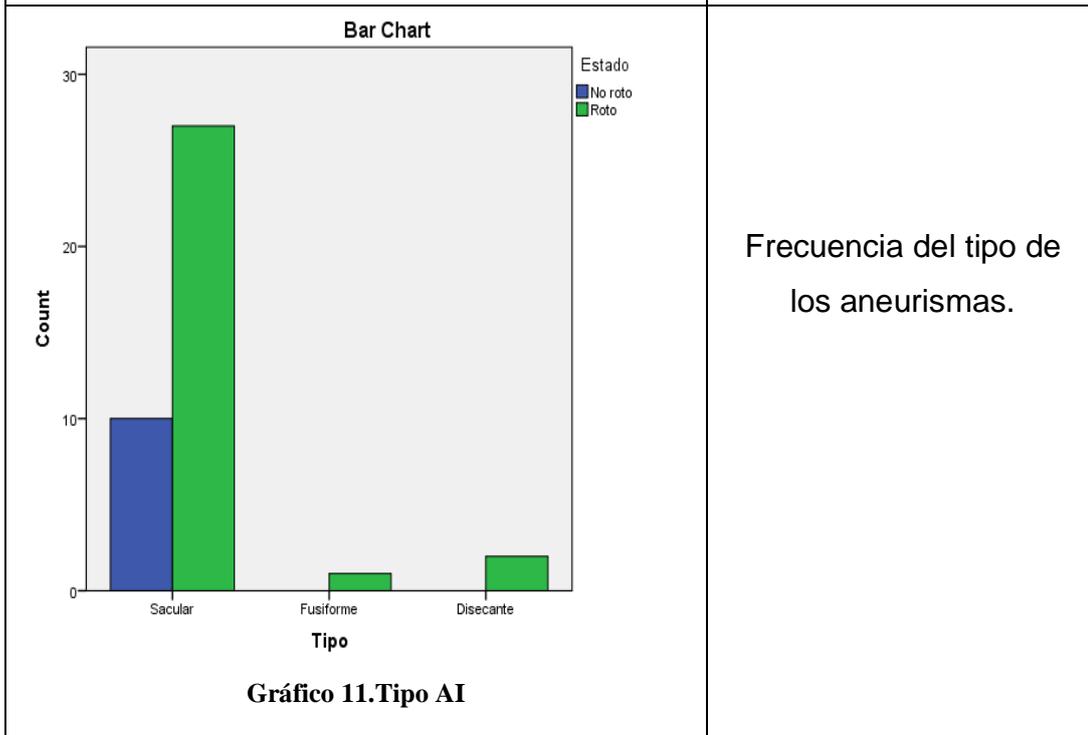
Se registraron 40 aneurismas de los cuales el 75% (30) fueron rotos y un 25%(10) fueron no rotos. El 72,5 % (29) fueron únicos, mientras que 27,5% (11) fueron múltiples. El 85% (34) de aneurismas fueron catalogados como pequeños (menor a 7mm), mientras que el 15 % (6) fueron grandes (mayores a 7mm). La media de tamaño fue diámetro vertical 4,7mm (Desviación estándar 2,5) y diámetro horizontal 4.0mm (desviación estándar 1,8). La caracterización de los aneurismas estudiados se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Resumen aneurismas cerebrales

Aneurismas serie total (n=40)		Frecuencia	Porcentaje	Media	Desviación Estándar
Localización	AComP	17	42,5%		
	ACM	9	22,5%		
	ACA	0	0,0%		
	AComA	4	10,0%		
	Apericallosa	2	5,0%		
	ACI	1	2,5%		
	Aoftálmica	3	7,5%		
	AmeningoH	3	7,5%		
	PICA	1	2,5%		
Diámetro vertical				4,7	2,5
Diámetro horizontal				4,0	1,8
Estado	No roto	10	25,0%		
	Roto	30	75,0%		
Tipo	Sacular	37	92,5%		
	Fusiforme	1	2,5%		
	Disecante	2	5,0%		
Categoría	Unico	29	72,5%		
	Múltiple	11	27,5%		
Tamaño	Pequeño	34	85,0%		
	Grande	6	15,0%		



Frecuencia en cuanto a la localización de los aneurismas



Frecuencia del tipo de los aneurismas.

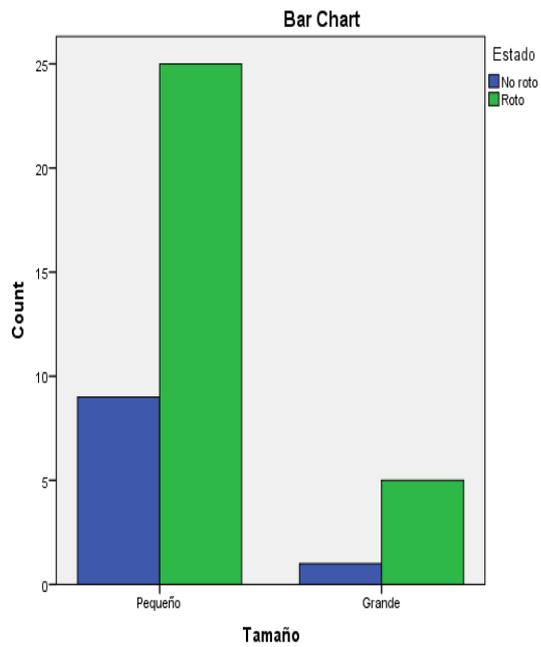


Gráfico 12. Tamaño AI

Frecuencia en cuanto al tamaño de los aneurismas

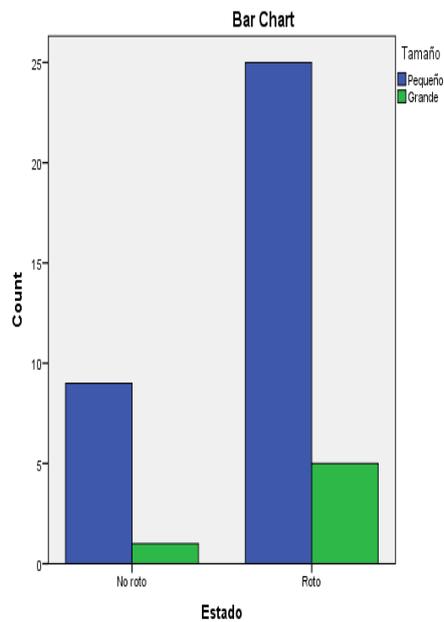


Gráfico 13.Estado AI

Frecuencia en cuanto al estado de los aneurismas

Asociaciones realizadas

En lo que respecta a las asociaciones de factores de riesgo con el tamaño del aneurisma la hipertensión fue el único factor entre los pacientes asociado significativamente al tamaño del aneurisma. Los pacientes con hipertensión tuvieron casi 13 veces más probabilidad de tener un aneurisma de tamaño grande (> 7mm) (OR 12,5 [IC 1,26 – 124,46; p=0,021]). No se encontraron otras asociaciones estadísticamente significativas. Por otra parte, en lo que respecta al estado del aneurisma se encontró que los aneurismas únicos se asociaron a mayor riesgo de ruptura que los múltiples (OR 7,5 [IC 1,53 – 36,71; p= 0,013]).

Tabla 5. Resumen de las asociaciones realizadas en lo que respecta al tamaño del aneurisma

Serie total n= 34		Tamaño						valor p
		Pequeño n=28			Grande n=6			
		Media	Frecuencia	Porcentaje	Media	Frecuencia	Porcentaje	
Edad (años)		55±17			66±6			0,139
Sexo	Hombres		7	25,0%		3	50,0%	0,328
	Mujeres		21	75,0%		3	50,0%	
APP de HSA	No historia Previa		27	96,4%		6	100,0%	1,000
	Historia Previa		1	3,6%		0	0,0%	
APF de HSA	Sin antecedentes familiares		25	89,3%		6	100,0%	1,000
	Historia Familiar		3	10,7%		0	0,0%	
APP de ECV	Sin ECV previa		28	100,0%		5	83,3%	0,176
	ECV previa		0	0,0%		1	16,7%	
Hipertensión	Sin HTA		20	71,4%		1	16,7%	0,021
	Con HTA		8	28,6%		5	83,3%	
Diabetes	Sin diabetes		22	78,6%		6	100,0%	0,562
	Con diabetes		6	21,4%		0	0,0%	
Fumador	No fumador		25	89,3%		6	100,0%	0,703
	Fumador leve		2	7,1%		0	0,0%	
	Fumador moderado		1	3,6%		0	0,0%	
Drogas	Nunca usó drogas		27	96,4%		6	100,0%	1,000
Estado	No roto		4	14,3%		1	16,7%	1,000
	Roto		24	85,7%		5	83,3%	
Categoría	Único		23	82,1%		6	100,0%	0,559
	Múltiple		5					

En subgrupo mujeres no se encontraron diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo para tamaño y ruptura de aneurismas.

Tabla 6. Análisis tamaño factores de riesgo en mujeres

Mujeres n= 24	Tamaño								Valor p
	Pequeño n = 19				Grande = 3				
	Media	Desviación Estándar	Frecuencia	Porcentaje	Media	Desviación Estándar	Frecuencia	Porcentaje	
Edad (años)	55	18			66	8			0,302
Hipertensión	No HTA		14	73,7%			1	33,3%	0,227
	HTA		5	26,3%			2	66,7%	
Menopausia	Pre menopausica		9	47,4%			0	0,0%	0,240
	Menopausica		10	52,6%			3	100,0%	
Anticoncepción	Nunca usó ACO		15	78,9%			2	66,7%	1,000
	Uso previo de ACO		4	21,1%			1	33,3%	
	Uso de ACO		0	0,0%			0	0,0%	
Estado	No Roto		3				1		0,470
	Roto		16				2		

Tabla 7. Análisis estado con factores de riesgo en mujeres

Mujeres n = 22	Estado								valor p
	No Roto n= 4				Roto n= 18				
	Media	Desviación Estándar	Frecuencia	Porcentaje	Media	Desviación Estándar	Frecuencia	Porcentaje	
Edad (años)	65	17			54	17			0,257
Hipertensión	No HTA		2	50,0%			13	72,2%	0,565
	HTA		2	50,0%			5	27,8%	
Menopausia	Pre menopausica		1	25,0%			8	44,4%	0,616
	Menopausica		3	75,0%			10	55,6%	
Anticoncepción	Nunca usó ACO		2	50,0%			15	83,3%	0,210
	Uso previo de ACO		2	50,0%			3	16,7%	
	Uso de ACO		0	0,0%			0	0,0%	
Tamaño	Pequeño		3	75,0%			16	88,9%	1,000
	Grande		1	25,0%			2	11,1%	

Esta investigación propuso a la mala calidad de sueño como posible factor de riesgo de aneurismas cerebrales. En el análisis se evaluó la calidad de sueño en 31 de 34 pacientes. No se encontró significancia

estadística en lo que respecta a asociaciones referentes al tamaño o al estado del aneurisma.

Tabla 8. Análisis calidad de sueño con estado del aneurisma

Reporte de calidad de sueño n=31		Estado					Valor p	
		No roto n= 5			Roto n= 26			
		Media	Frecuencias	Porcentaje	Media	Frecuencias		Porcentaje
Score total Pittsburg		12±5			8±4		0,062	
Calidad de Sueño	Buena calidad		0	0,0%		9	34,6%	0,286
	Mala calidad		5	100,0%		17	65,4%	

Tabla 9. Análisis calidad de sueño con tamaño del aneurisma

Reporte de calidad de sueño n=31		Tamaño					Valor p	
		Pequeño n= 25			Grande n= 6			
		Media	Frecuencias	Porcentaje	Media	Frecuencias		Porcentaje
Score total Pittsburg		8±5			8±4		0,880	
Calidad de Sueño	Buena calidad		8	32,0%		1	16,7%	0,642
	Mala calidad		17	68,0%		5	83,3%	

Análisis y discusión de resultados

En el Ecuador no existen estudios publicados que hayan investigado factores de riesgo asociados con aneurismas cerebrales, razón por la cual la importancia de este estudio radica en que proporciona información preliminar al respecto. Se trata de una primera aproximación para saber si en el Ecuador se pueden o no aplicar lineamientos y recomendaciones internacionales, derivadas de estudios tales como, UCAS e ISUIA. Por lo tanto, es preciso recalcar que el presente estudio es pionero no solo en Guayaquil, sino también en el Ecuador.

La región geográfica puede ser considerada factor de riesgo de ruptura, conforme sugieren meta análisis publicados por Vlak y col en el 2011(4) y Backes y col. en el 2017(10); en los cuales se reporta que en poblaciones como las de Finlandia y Japón, existe una gran incidencia de HSA, dato que no se correlaciona con un aumento en la prevalencia de aneurismas intracraneales. En el presente estudio con el número de pacientes recolectados se puede tener una idea preliminar de que al menos en Guayaquil, la incidencia de hemorragia subaracnoidea es mayor en comparación con otras regiones de centro y sur América. Esto, debido a que según los datos extraídos del último censo poblacional realizado en el año 2011 por el Instituto nacional de estadística y censo (INEC), en Guayaquil moran 1,669,149 personas mayores de 15 años. Si con esta cifra se tiente obtener la incidencia de HSA aneurismática, partiendo de las estadísticas reportadas en centro y sur américa que es de 4 por cada 100,000 habitantes , en Guayaquil deberían haber 67 personas con HSA aneurismática en un año. Por consiguiente, el hecho de que el presente estudio haya obtenido 34 pacientes, de un solo médico especialista y en tan solo 6 meses podría revelar una tendencia similar a la realidad de Finlandia y Japón, por lo que se precisa más estudios en este campo.

El presente estudio registró un 75% (30) de aneurismas rotos, un 86,4 (34) % fueron considerados pequeños (menores a 7mm) y la media de tamaño fue de 4,7mm x 4mm. Estos datos son interesantes, pues en contraste al ISUIA(5) y al UCAS(7), que demostraron que aneurismas pequeños tienen un riesgo de ruptura extremadamente bajo, se puede apreciar que por lo menos en la ciudad de Guayaquil, en base a los pacientes estudiados, el tamaño no es un buen predictor para determinar si un aneurisma tiene o no riesgo de ruptura.

Dentro de todas las asociaciones de factores de riesgo con el tamaño del aneurisma, el presente estudio solo encontró de manera estadísticamente significativa que los pacientes con hipertensión tuvieron casi 13 veces más probabilidad de tener un aneurisma de tamaño grande (> 7mm) (OR 12,5 [IC 1,26 – 124,46; p=0,031]), cabe recalcar que al no salir otros factores de riesgo estadísticamente significativas, el OR no fue ajustado a otras variables. Este dato concuerda con el meta análisis publicado por Backes y col(10). puesto que también pone a la HTA como factor asociado a aneurismas grandes. Sin embargo, dicho metanálisis también asocia a otros factores de riesgo, caso que en este estudio, no se produjeron de manera significativa dichas asociaciones. Kang y Col(51). también encontraron que la HTA está asociado con aneurismas cerebrales con un OR de 2.21. Por lo tanto, en este aspecto el presente estudio está acorde con la bibliografía publicada, mas contrasta con el hecho de que no encontró más asociaciones. No obstante, como ya fue discutido anteriormente, el tamaño no demostró ser un buen predictor de ruptura por lo que la asociación con HTA pudiese no llegar a tener significancia clínica en lo que respecta al tratamiento.

El estudio SUAVE(8) que dedicó su análisis a aneurismas pequeños (menor o igual a 5mm), como la mayoría de aneurismas analizados en este estudio, recomienda considerar tratamiento en aneurismas pequeños si los pacientes tuviesen alguno de los siguientes predictores de ruptura: edad menor de 50 años, diámetro mayor 4mm, multiplicidad o HTA. En contraste, el presente estudio no encontró resultados similares, debido a que ninguno de ellos mostro significancia estadística al asociarse con ruptura. En cambio, demostró de manera estadísticamente significativa que solo los aneurismas únicos se asociaron a mayor riesgo de ruptura que los múltiples (OR 7,5 [IC 1,53 – 36,71; p= 0,013]. Por lo tanto, nuevamente se recalca el hecho de que es preciso de más estudios que

busquen predictores de ruptura acordes con nuestra población, ya que la realidad mostrada por el presente, indica que de hecho aneurismas pequeños sí se rompen y que aparentemente no tenían predictores de ruptura presentados en la bibliografía ya descrita.

Con los resultados expuestos no se pueden llegar a conclusiones concretas en la población de Guayaquil. Sin embargo, sí se puede abrir la puerta a la investigación, debido a que si los resultados del presente estudio llegasen a ser extrapolados se daría una pauta de que el manejo de pacientes con aneurismas cerebrales debería ser independiente a los resultados obtenidos de la bibliografía extranjera. También es preciso identificar predictores de ruptura acordes con nuestra población, debido a que tanto el tamaño, localización, tabaquismo, hipertensión, uso de anticonceptivos, drogas y alcoholismo no mostraron ser buenos predictores. Se recomienda para la población de Guayaquil que se investigue factores como el ángulo de flujo de arteria paterna (como lo propuso el estudio de Baharoglu y col.(58)) que puede ser un buen predictor de ruptura aneurismática. También se propone se investigue factores de riesgo genéticos, puesto que al menos los factores de riesgo modificables descritos en la literatura no mostraron asociación ni con aneurismas rotos ni con aneurismas grandes (con excepción de la HTA). En cuanto a la significancia estadística encontrada con la HTA, se puede recalcar el hecho de que el control de la misma es vital en pacientes con aneurismas intracraniales.

Limitaciones

Es preciso mencionar que este estudio tiene varias limitantes. El estudio fue realizado en tan solo 6 meses y no se realizó seguimiento de los pacientes, razón por la cual no se puede demostrar causalidad en lo que respecta a crecimiento y/o ruptura de los aneurismas cerebrales. También solo fueron recolectados pacientes de un solo especialista y aunque el estudio fue multicéntrico no necesariamente podría mostrar la realidad de todo Guayaquil. Por último solo se pudieron coleccionar 34 pacientes, por ende la muestra podría ser demasiado pequeña por lo que los resultados tampoco podrían mostrar la realidad global de la ciudad de Guayaquil. No obstante, considerando la patología estudiada se consiguió recolectar un gran número de pacientes para el periodo limitado de tiempo que se tuvo para su recolección.

Capítulo 5: Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

El presente estudio concluyó que con excepción de la hipertensión arterial, no existe relación estadísticamente significativa entre el tamaño del aneurisma y los factores de riesgo modificables estudiados. Sin embargo, el tamaño no mostró ser un buen predictor de ruptura, puesto que el 86.4% de los aneurismas estudiados fueron pequeños (menores a 7mm) y un 75% fueron rotos. Además, aneurismas únicos tienden a romperse más que los múltiples. Por lo tanto, los hallazgos encontrados en este estudio demostraron ser diferentes a los descritos en la bibliografía extranjera.

Recomendaciones

Se requieren de estudios longitudinales y con un mayor número de pacientes para poder confirmar los resultados expuestos por el presente y también estudios encaminados a encontrar predictores de ruptura acordes con la población guayaquileña. Al no encontrarse relación entre los factores de riesgo modificables con el tamaño o con la ruptura del aneurisma cerebral, se recomienda se investiguen factores de riesgo genéticos y/o el ángulo de flujo de la arteria paterna para así poder determinar si pueden ser considerados factores de riesgo de ruptura. Por último, se requerirán también estudios de prevalencia para determinar si Guayaquil o la región costa tienen una tendencia similar a Finlandia y Japón en cuanto a una elevada tasa de HSA y así poder determinar si la ubicación geográfica puede o no llegar a ser factor de riesgo de ruptura aneurismática.

Capitulo 6: Anexos

Carta de autorización



Dr. Jimmy Achi Arteaga
Cirujía Neurológica y Neurointervencionista



Guayaquil, 1 de julio del 2016

Señor Doctor
José Pedro Barberán Torres
Decano Facultad de Medicina

De mi consideración:

Por medio de la presente autorizo al Sr. **Martín Andrés Zapater Salguero**, con cedula de identidad: **1719631424** a que realice su trabajo de titulación "**Tamaño del aneurisma y factores de riesgo modificables en pacientes con aneurismas cerebrales, estudio multicéntrico de Guayaquil, agosto 2016-enero 2017.**" Con los pacientes que vayan siendo intervenidos por mi persona.

Agradezco de antemano la atención a la presente.

Dr. Jimmy F. Achi Arteaga
Neurocirujano
Reg.: 6197

Dr. Jimmy Achi Arteaga
NEURÓCIRUJANO
Ultras VI Extra 1611 N° 4848
M. S. P. 10583 Reg. 6197

Hospital – Clínica Kennedy Alameda Torre de Consultorios Consultorio 305
Calle Crotos y Rodolfo Baquerizo Nacur
Teléfono: 2643737 email: jimyachi@hotmail.com
Guayaquil – Ecuador

6.2 Encuesta utilizada

ENCUESTA

Motivo de consulta:

Patologías ya diagnosticadas:

Por Favor marque con una X lo preguntado:

Sexo: Masculino () Femenino()

EDAD: _____

1. ¿Usted ha sido diagnosticado previamente de hipertensión arterial o toma medicamentos para reducir la presión arterial?

SI ()

NO ()

2. ¿Usted FUMA?

SI()

NO()

- Si su respuesta es sí, responda la pregunta 3, caso contrario siga a la pregunta 4

3. ¿cuántos cigarrillos fuma al día?

- a) Entre 1-10 al día
- b) Entre 10-20 al día
- c) Más de 20 al día
- d) Fuma solo ocasionalmente

4. ¿Usted consume bebidas alcohólicas?

SI()

NO()

- Si su respuesta es si responda las siguientes preguntas caso contrario vaya a la pregunta 7

5. ¿Con qué frecuencia usted consume alcohol?

- a) 1-2 vez por semana
- a) 3-4 veces por semana
- b) 5 o más veces por semana
- c) Solo consume ocasionalmente (si esta fue su respuesta siga a la pregunta 7)

6. ¿En un día cuanto consume de alcohol?
- a) Cerveza: Regular (325ml) _____ Litro(pesquesuda) _____
 - b) Vodka -Vasos(40ml) _____ Botella _____
 - c) Whisky -Vasos(35ml) _____ Botella _____
 - d) Ron: -Vasos40(ml) _____ Botella _____
 - e) Vino: -Vasos(140ml) _____ Botella _____
 - f) Otro _____

7. Si usted es de sexo femenino responda las siguientes preguntas (caso contrario siga a la pregunta 8)

¿Usted ya entró a la menopausia?

Sí()

NO()

¿Consumo usted algún tipo de anticonceptivo hormonal (pastillas o inyección)?

- a) Nunca he consumido
- b) Anteriormente
- c) Constantemente

8. ¿Usted consume o ha consumido drogas?

- a) Nunca he consumido
- b) Anteriormente
- c) Ocasionalmente
- d) Constantemente

6.3 Test de Pittsburgh

ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

NOMBRE _____ CODIGO _____

Las siguientes preguntas hacen referencia a la manera en que ha dormido durante el último mes. Intente responder de la manera más exacta posible lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste **TODAS** las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, usualmente, su hora de acostarse? _____
2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches del último mes? _____
3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha estado levantando por la mañana? _____
4. Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor, conteste **TODAS** las preguntas.

<p>5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de:</p> <p>a) <i>No poder conciliar el sueño en la primera media hora:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>b) <i>Despertarse durante la noche o de madrugada:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>c) <i>Tener que levantarse para ir al sanitario:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>d) <i>No poder respirar bien:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>e) <i>Toser o roncarse ruidosamente:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>f) <i>Sentir frío:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>g) <i>Sentir demasiado calor:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>h) <i>Tener pesadillas o "malos sueños":</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p>	<p>i) <i>Sufrir dolores:</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>j) <i>Otras razones (por favor describalas):</i></p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>6. Durante el último mes, ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su dormir?</p> <p><input type="checkbox"/> Bastante buena <input type="checkbox"/> Buena <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/> Bastante mala</p> <p>7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?</p> <p><input type="checkbox"/> Ninguna vez en el último mes <input type="checkbox"/> Menos de una vez a la semana <input type="checkbox"/> Una o dos veces a la semana <input type="checkbox"/> Tres o más veces a la semana</p> <p>9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el "tener ánimos" para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?</p> <p><input type="checkbox"/> Ningún problema <input type="checkbox"/> Un problema muy ligero <input type="checkbox"/> Algo de problema <input type="checkbox"/> Un gran problema</p>
--	---

6.4 Consentimiento informado

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FECHA:

HORA:

He facilitado la información completa que conozco, y me ha sido solicitada, sobre los antecedentes personales, familiares y de mi estado de salud. Estoy de acuerdo con que mis datos sean utilizados en el presente estudio. He tomado consciente y libremente la decisión de autorizar que los datos extraídos de la siguiente encuesta sean archivados bajo estricta confidencialidad para fines investigativos. También conozco que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

Nombre del paciente:

Cédula:

Firma:

Nombre del investigador:

Cédula:

Firma:

Cronograma del proceso de titulación

Cronograma de elaboración del proceso de trabajo de titulación	
Pre-Liminares del internado	Fecha
Elaboración del perfil del trabajo de titulación	FEBRERO-MAYO 2016
Recepción del perfil del tema del trabajo de titulación	31 DE MAYO 2016
Revisión del tema y ficha técnica	JUNIO-JULIO 2016
Taller de elaboración de tesis	AGOSTO 2016
Corrección del perfil del proyecto del trabajo de titulación de estudiantes	AGOSTO 2016
Internado rotativo	Fecha
Revisión y ajustes de la ficha técnica	SEPTIEMBRE 2016
Entrega del tema del trabajo de titulación con documentos habilitantes	SEPTIEMBRE 2016
Aprobación del tema y ficha técnica por el consejo directivo	OCTUBRE 2016
Anteproyecto	Fecha
Inicio de elaboración del anteproyecto	OCTUBRE-DICIEMBRE 2016
Entrega del anteproyecto	15 ENERO 2017
Revisión del anteproyecto por docente	ENERO 2017
Ajustes del anteproyecto	FEBRERO 2017
TESIS	Fecha
Elaboración final del trabajo de titulación	ABRIL-JULIO 2017
Entrega del borrador final de la tesis	JULIO 18 2017
Revisión de tesis por docentes	JULIO 19-AGOSTO 4 2017
Ajustes finales de tesis	AGOSTO 4- AGOSTO 20 2017
Entrega final de la tesis con documentos correspondientes	AGOSTO 25 2017
Calificación del trabajo escrito por tribunal	AGOSTO 25-31 2017
Entrega documentos habilitantes para sustentación	SEPTIEMBRE 4-6 2017
SUSTENTACIÓN	SEPTIEMBRE 8-23 DEL 2017

Referencias bibliográficas:

1. Greenberg M. Cerebral Aneurysms. In: Headbook of Neurosurgery 8th edition. 2016. p. 800.
2. Kang HG, Kim BJ, Lee J, Kim MJ, Kang DW, Kim JS KS. Risk Factors Associated With the Presence of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2015;11:3093–8.
3. Bos D, Poels MM, Adams HH, Akoudad S, Cremers LG, Zonneveld HI, Hoogendam YY, Verhaaren BF, Verlinden VJ, Verbruggen JG, Peymani A, Hofman A, Krestin GP, Vincent AJ, Feelders RA, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Ikram MA VM. Prevalence, Clinical Management, and Natural Course of Incidental Findings on Brain MR Images: The Population-based Rotterdam Scan Study. *Radiology*. 2016;281:507–15.
4. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R RG. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10:626.
5. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103–10.
6. Korja M, Lehto H JS. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014;45:1958–63.
7. Kirino T, Cen- N, Hashi K, Neuro- P, Hashimoto N, Cerebral N, et al. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. 2012;
8. Makoto Sonobe, Tomosato Yamazaki, Masahiro Yonekura HK. SUAVE Study, Japan. *Stroke*. 2010;41:1969–77.
9. Achi J, Burgos M, Izurieta M, Cardenas B, Montenegro X, Vargas E QL. Resultados obtenidos en el manejo de enfermedades

- cerebrales mediante terapia endovascular. *Rev Chil Neurocir.* 2012;38:110–20.
10. Backes D, Rinkel G, Laban Kamil et al. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth. Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47.
 11. Larrew T, Pryor W 3rd, Weinberg J, Webb S, Battenhouse H, Turk AS, Chaudry I, Spiotta A TR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statewide assessment of outcome based on risk factors, aneurysm characteristics, and geo-demography. *J Neurointerv Surg.* 2015;11:855–60.
 12. Leeuwen WMA van, Lehto M, Karisola P, Lindholm H, Luukkonen R, Sallinen M, et al. Sleep Restriction Increases the Risk of Developing Cardiovascular Diseases by Augmenting Proinflammatory Responses through IL-17 and CRP. *PLoS One [Internet].* 2009; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004589>
 13. Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L RD. Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013;19:2409–19.
 14. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Lama J, Del Brutto VJ, Castillo PR. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project). *Sleep Med.* 2015;16(3):428–31.
 15. Tatyana Mollayeva, Pravheen Thurairajah, Kirsteen Burton, Shirin Mollayeva, Colin M. Shapiro AC. The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:52–73.
 16. Spetzler R, Kalani M NP. *Neurovascular Surgery 2nd Edition.* 2014. 37-68 p.

17. Harbaugh R, Shaffrey C, Couldwell W BM. Neurovascular anatomy. In: Neurosurgery Knowledge Update. 2015. p. 5–17.
18. R S. Irrigación del encéfalo y la médula espinal. In: Neuroanatomía Clínica 7ma edición. 2010. p. 474–81.
19. Jonathan L. Brisman, Joon K. Song DWN. Cerebral aneurysms. N Engl J Med. 2006;355:928–39.
20. Schievink WI. intracranial Aneurysms. N Engl J Med. 1997;336:28–40.
21. Harbaugh R, Shaffrey C, Couldwell W BM. Unruptured Aneurysm. In: Neurosurgery Knowledge Update. 2015. p. 65–76.
22. Austin G, Fisher S, Dickson D, Anderson D RS. The significance of the extracellular matrix in intracranial aneurysms. Ann Clin Lab Sci. 1993;23:97–105.
23. Mezzadri J, Golland J SM. Enfermedades Vasculares. In: Introducción a la Neurocirugía. 2011. p. 98.
24. Patel RL, Richards P, Chambers DJ VG. Infective endocarditis complicated by ruptured cerebral mycotic aneurysm. J R Soc Med ;84(12)746. 1991;84(12):746.
25. Rocca U, Rosel, A, Dávila A, Bromley L PF. Aneurismas Cerebrales. Rev Neuropsiquiatr. 2001;64:382–406.
26. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MM van der LA. Incidental findings on brain MRI in the general population. N Engl J Med. 2007;357:1821.
27. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JL, Link MJ BRJ. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. Mayo Clin Proc 2004;79(12)1572. 2004;79:1572–83.
28. Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients

- with Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1999;53:982.
29. Neil-Dwyer G, Bartlett JR, Nicholls AC, Narcisi P PF. Collagen deficiency and ruptured cerebral aneurysms. A clinical and biochemical study. *J Neurosurg*. 1983;59:16.
 30. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A BP. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med*. 2000;342:673.
 31. Stehbens WE. Aneurysms and anatomic variations of cerebral arteries. *Arch Pathol*. 1963;75:45.
 32. Stehbens W PD. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg*. 1989;70:823–31.
 33. Sima X, Sun H, Zhou P YC. A Potential Polymorphism in the Promoter of Let-7 is Associated With an Increased Risk of Intracranial Aneurysm: A Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:1–4.
 34. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JL, Link MJ BRJ. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(12):1572.
 35. Starke RM, Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ DA. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Curr Neurovasc Res*. 2013;10(3):247.
 36. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, NiemeläM, Hernesniemi J JJ. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke*. 2004;35(10):2287.
 37. Chalouhi N, Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, Koch WJ DA. Cigarette smoke and inflammation: role in cerebral aneurysm formation and rupture.

- Mediat Inflamm. 2012;27:1582–2000.
38. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyänänen M, Kuivaniemi H TG. Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 1997;349(9049):380. 1997;349:380–4.
 39. Broderick JP, Brown RD Jr, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J 3rd, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I, Foroud T, Moomaw EC, Connolly ES FSI. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40(6):1952.
 40. Cagnazzo F, Gambacciani C, Morganti R PP. Intracranial aneurysms in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: prevalence, risk of rupture, and management. A systematic review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;
 41. Chalhoub V, Abi-Rafeh L, Hachem K, Ayoub E YP. Intracranial aneurysm and recessive polycystic kidney disease: the third reported case. *JAMA Neurol*. 2013;70:114–6.
 42. Alg VS, Sofat R, Houlden H WD. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*. 2013;80:2154–65.
 43. Paterakis K, Koutsias S, Doxani C, Xanthopoulou P, Kokkali C, Mpoulimari I, Tziastoudi M, Karampelas I, Dardiotis E, Hadjigeorgiou G, Brotis AG ZE. Variants of the elastin (ELN) gene and susceptibility to intracranial aneurysm: a synthesis of genetic association studies using a genetic model-free approach. *Int J Neurosci*. 2016;1–6.
 44. Van 't Hof FN1, Ruigrok YM1, Lee CH2, Ripke S3, Anderson G4, de Andrade M5, Baas AF6, Blankensteijn JD7, Böttlinger EP8, Bown MJ9, Broderick J10, Bijlenga P11, Carrell DS12, Crawford DC13, Crosslin DR14, Ebeling C15, Eriksson JG16, Fornage M17, Foroud T18, de BP. Shared Genetic Risk Factors of Intracranial,

- Abdominal, and Thoracic Aneurysms. *J Am Hear Assoc.* 2016;5:1–19.
45. Juvela S, Poussa K PM. Factors Affecting Formation and Growth of Intracranial Aneurysms A Long-Term Follow-Up Study. *Stroke.* 200AD;32:485–91.
 46. Huang W-Y, Huang C-C, Chang C-C, Kor C-T, Chen T-Y, Wu H-M. Associations of Self-Reported Sleep Quality with Circulating Interferon Gamma-Inducible Protein 10, Interleukin 6, and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Healthy Menopausal Women. *PLoS One* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169216>
 47. Backes D, Vergouwen MD, Tiel Groenestege AT, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, Wermer MJ, van Walderveen MA, terBrugge KG, Agid R RG. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke.* 2015;46:1221–6.
 48. Broggi M; Acerbi F. Intracranial aneurysm pathophysiology: To bleed, or not to bleed, that is the question. *World Neurosurg.* 2015;84:1553–5.
 49. Kang HG, Kim BJ, Lee J, Kim M-J, Kang D-W, Kim JS, et al. Risk Factors Associated With the Presence of Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke.* 2015 Nov;46(11):3093–8.
 50. Huang WY, Huang C, Chang C, Kor C, Chen TY WH. Associations of Self-Reported Sleep Quality with Circulating Interferon Gamma-Inducible Protein 10, Interleukin 6, and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Healthy Menopausal Women. *PLoS One.* 2017;12:e0169216. doi: 10.1371/journal.pone.0169216. eColl.
 51. Kang H, Peng T, Qian Z, Li Y, Jiang C, Ji W, Wu J, Xu W, Wen X LA. Impact of hypertension and smoking on the rupture of intracranial aneurysms and their joint effect. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49:121–5.

52. Qian Z, Kang H, Tang K, Jiang C, Wu Z, Li Y LA. Assessment of Risk of Aneurysmal Rupture in Patients with Normotensives, Controlled Hypertension, and Uncontrolled Hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;7:1746–52.
53. Juvela S, Poussa K, Lehto H PM. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke.* 2013;44:2414–21.
54. Tada Y, Wada K, Shimada K, Makino H, Liang EI, Murakami S, Kudo M, Shikata F, Pena Silva RA, Kitazato KT, Hasan DM, Kanematsu Y, Nagahiro S HT. Estrogen protects against intracranial aneurysm rupture in ovariectomized mice. *Hypertension.* 2014;63:1339–44.
55. Chen M, Ouyang B, Goldstein-Smith L FL. Oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg.* 2011;3:163–6.
56. Monguchi T, Hara T, Hasokawa M, Nakajima H, Mori K, Toh R, Irino Y, Ishida T, Hirata KI SM. Excessive intake of trans fatty acid accelerates atherosclerosis through promoting inflammation and oxidative stress in a mouse model of hyperlipidemia. *J Cardiol.* 2017;
57. N K de Rooij, F H H Linn, J A van der Plas, A Algra and GJER. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1365–72.
58. Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao BL MA. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis. *Stroke.* 2010;41:1423–30.
59. Nan Lv, Chi Wang, Christof Karmonik, Yibin Fang, Jinyu Xu, Ying Yu, Wei Cao, Jianmin Liu QH. Morphological and Hemodynamic

- Discriminators for Rupture Status in Posterior Communicating Artery Aneurysms. *PLoS One*. 2017;11.
60. Van Gelder JM. Computed tomographic angiography for detecting cerebral aneurysms: implications of aneurysm size distribution for the sensitivity, specificity, and likelihood ratios. *Neurosurgery*. 2003;53(3):597.
 61. Menke J, Larsen J KK. Diagnosing cerebral aneurysms by computed tomographic angiography: meta-analysis. *Ann Neurol*. 2011;69(4):646.
 62. Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R van ZW. Diagnosing intracranial aneurysms with MR angiography: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;41:119–26.
 63. Cirillo M, Scomazzoni F, Cirillo L, Cadioli M, Simionato F, Iadanza A, Kirchin M, Righi C AN. Comparison of 3D TOF-MRA and 3D CE-MRA at 3T for imaging of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013;82:853–9.
 64. Mine B, Pezzullo M, Roque G, David P, Metens T LB. Detection and characterization of unruptured intracranial aneurysms: Comparison of 3T MRA and DSA. *J Neuroradiol*. 2015;42:162–8.
 65. Briganti F, Leone G, Marseglia M, Mariniello G, Caranci F, Brunetti A MF. Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *Neuroradiol J*. 2015;4:365–75.
 66. Koivisto T et al. Outcome of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. *Stroke*. 2000;31:2369–77.
 67. Molineux A; et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2002;11:304–13.
 68. Li ZQ; et al. Outcome of endovascular coiling versus surgical clipping

- in the treatment of ruptured cerebral aneurysms. *J Int Med Res.* 2012;40:2145–51.
69. McDougall CG; et al. The barrow ruptured aneurysm trial. *J Neurosurg.* 2012;116:135–44.
 70. Alexander Hammer; et al. Treatment of ruptured intracranial aneurysms yesterday and now. *PLoS One.* 2017;12.
 71. Molineux A; et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015;385:691–69.
 72. Darsaut TE; et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;
 73. van Amerongen MJ, Boogaarts HD, de Vries J, Verbeek AL, Meijer FJ, Prokop M BR. MRA versus DSA for follow-up of coiled intracranial aneurysms: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;35:1655–69.