

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Título: Eficacia y seguridad en el tratamiento endovascular de aneurismas carotideos no rotos con diversores de flujo. Experiencia institucional
Investigador principal: Orlando López Callejas Director del proyecto: Dr. Daniel Eduardo Mantilla García Asesor epidemiológico: Drs. Sergio Serrano – Adriana Reyes Línea de investigación: Radiología e imágenes diagnósticas. Neurroradiología intervencionista.
Entidades: FOSCAL Representante legal: Dr. Jorge Ricardo León Franco Dirección: Cr. 24 # 154-106 Urbanización el Bosque Teléfono: 6382828 Fax: 6798616 Nit: 890205361-4 E-mail: Ciudad: Bucaramanga, Santander
Tipo de entidad: Universidad Pública: Universidad Privada: X Entidad Pública: ONG: Tipo de contribuyente: Entidad de Derecho Público: Entidad de Economía Mixta:
Lugar de Ejecución del Proyecto: FOSCAL Ciudad: Floridablanca Departamento: Santander
Duración del proyecto: 17 meses
Tipo de Proyecto: Investigación Básica: Investigación Aplicada: X Desarrollo Tecnológico o Experimental:
Descriptores/Palabras claves: Programa Nacional de Ciencia y Tecnología sugerido: Ciencia y Tecnología de la salud: X Ciencias Básicas: Ciencia y Tecnología del Mar:

**EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE
ANEURISMAS CAROTIDEOS NO ROTOS CON DIVERSORES DE FLUJO.
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL**

**INVESTIGADOR:
ORLANDO LÓPEZ CALLEJAS
RESIDENTE DE RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA
BUCARAMANGA
2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE
ANEURISMAS CAROTÍDEOS NO ROTOS CON DIVERSORES DE FLUJO.
EXPERIENCIA INSTITUCIONAL**

**DIRECTOR DE PROYECTO:
DR. DANIEL EDUARDO MANTILLA GARCÍA
ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMÁGENES DIAGNÓSTICAS Y
NEURORADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA**

**ASESOR EPIDEMIOLÓGICO:
DR. SERGIO SERRANO
DRA. ADRIANA REYES**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA
BUCARAMANGA
2021**

LISTA DE SIGLAS

Sigla	Definición
AB	Arteria basilar
ACI	Arteria carótida interna
ACM	Arteria cerebral media
ACP	Arteria cerebral posterior
ACV	Ataque cerebrovascular
ACVi	ACV isquémico
AHA	Asociación americana del corazón
AINR	Aneurismas intracraneales no rotos
AIT	Ataque isquémico transitorio
AV	Arteria vertebral
DM	Diabetes mellitus
DF	Diversor de flujo
DWI	Diffusion-weighted imaging
DSA	Digital subtraction angiography
EC	Enfermedad coronaria
EEUU	Estados Unidos
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
GRE	Gradiente eco
HIC	Hemorragia Intracerebral
HTA	Hipertensión arterial
HSA	Hemorragia subaracnoidea
ICT	Isquemia cerebral tardía
Inter-PED	International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device
IOT	Intubación orotraqueal
IV	intravenosa
mRS	Escala Rankin modificada
PICA	Arteria cerebeloso inferior posterior
PREMIER	Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device.
PUFS	Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms
PWI	Imágenes potenciadas por perfusión
RM	Resonancia magnética
SWI	Secuencia de susceptibilidad magnetica



TABLA DE CONTENIDO

	RESUMEN	6
	ABSTRACT	7
1.	INTRODUCCIÓN	8
2.	DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	9
2.1.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
2.2.	JUSTIFICACIÓN	12
3.	MARCO TEÓRICO	13
4.	ESTADO DEL ARTE	23
5.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
6.	HIPÓTESIS	28
7.	OBJETIVOS	29
7.1.	Objetivo general	29
7.2.	Objetivos específicos	29
8.	METODOLOGÍA	30
8.1	Diseño o tipo de estudio	30
8.2	Población y muestra	31
8.3	Criterios de selección	31
8.3.1	Criterios de inclusión	31
8.3.2	Criterios de exclusión	31
8.4	Variables: definición y operacionalización	32
8.5	Recolección de la información	32
8.6	Plan de análisis	35
9.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
10.	RESULTADOS Y PRODUCTOS ESPERADOS	39
11.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41
12.	PRESUPUESTO	42
13.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

RESUMEN

La aparición de aneurismas cerebrales está dada por la debilidad de la pared arterial, y su ruptura podría desencadenar una hemorragia subaracnoidea con una alta morbimortalidad lo cual hace mandatorio considerar su tratamiento, idealmente previo a dicha ruptura. Los dispositivos diversores de flujo son un stent de implantación intra-arterial considerados como una alternativa de tratamiento mínimamente invasiva que se posicionan rodeando internamente la pared del endotelio arterial con el propósito de modificar el patrón del flujo de la arteria afectada. Lo anterior, con el objetivo de reducir la entrada de sangre al aneurisma llevándolo progresivamente a su trombosis, oclusión y posteriormente disminución de tamaño permitiendo una nueva endotelización del vaso.

Esta técnica endovascular es considerada actualmente a nivel mundial como la estrategia número uno para el manejo de aneurismas carotídeos complejos no rotos. Sin embargo, aún existe controversia sobre su rendimiento terapéutico debido a que se trata de una técnica reciente que requiere de una pericia y tecnología específicas. En nuestro país no existe un estudio o registro que documente dicho rendimiento en términos de eficacia y seguridad para el manejo endovascular de esta enfermedad con esta tecnología. Por lo anterior es el objetivo de los investigadores documentar los resultados de esta conducta terapéutica en la institución y la región, para establecer un referente nacional; y que permita comparar los resultados con los pioneros internacionales en el manejo de esta condición médica.

Se recolectará información de todos los pacientes tratados con diversores de flujo en la institución desde el inicio de su uso en 2014 hasta 2020 con el propósito de evaluar la oclusión al año de los aneurismas tratados (eficacia) y el resultado neurológico y clínico de los pacientes (seguridad) según la escala de Rankin modificada (mRS) como desenlaces primarios de análisis de la investigación.

ABSTRACT

The appearance of cerebral aneurysms is given by the weakness of the arterial wall, and its rupture could trigger a subarachnoid hemorrhage with high morbidity and mortality, which makes it mandatory to consider its treatment, ideally prior to rupture. Flow diversion devices are an intra-arterial implantation stent considered as a minimally invasive treatment alternative that is positioned internally surrounding the arterial endothelium wall with the purpose of modifying the flow pattern of the affected artery. The foregoing, with the aim of reducing the entry of blood to the aneurysm progressively leading to its thrombosis, occlusion and subsequently a decrease in size allowing a new endothelialization of the vessel.

This endovascular technique is currently considered worldwide as the number one strategy for the management of complex unruptured carotid aneurysms. However, there is still controversy about its therapeutic performance because it is a recent technique that requires specific expertise and technology. In our country there is no study or registry that documents said performance in terms of efficacy and safety for the endovascular management of this disease with this technology. Therefore, it is the objective of the researchers to document the results of this therapeutic behavior in the institution and the region, to establish a national benchmark; and that allows the results to be compared with international pioneers in the management of this medical condition.

Information will be collected from all patients treated with flow diverters at the institution from the beginning of their use in 2014 to 2020 with the purpose of evaluating the occlusion after one year of the treated aneurysms (efficacy) and the neurological and clinical outcome of the patients. (safety) according to the modified Rankin scale (mRS) as primary endpoints of research analysis.

1. INTRODUCCIÓN

En la población general, la presencia de lesiones aneurismáticas cerebrales es estimada entre un 2 a 5%. (1) La aparición de estas lesiones está dada por la debilidad de la pared arterial, y aunque en su mayoría tienen un curso clínico silente (2), la ruptura de estas dilataciones podría desencadenar una hemorragia subaracnoidea (HSA) de severidad variable. (3) La mortalidad de la HSA es alta, previamente se calculaba en 50%, sin embargo, actualmente se ha logrado reducir aproximadamente a un 35%. (4) Aun así, existe un 10 a 25% de pacientes con esta condición que fallecen en el momento del sangrado o previo a la atención hospitalaria. (5) La morbilidad de la HSA secundaria a la ruptura de un aneurisma también tiene un valor considerable, alrededor del 30%. Aproximadamente un tercio de los pacientes que sobreviven permanecen con secuelas neurológicas irreversibles, sin lograr independencia funcional. (4, 6)

El desenlace clínico de la enfermedad relacionada con la ruptura de un aneurisma cerebral y subsecuente HSA como se mencionó previamente, es variable. (3) Más allá de la historia natural de la enfermedad, existen factores asociados a dicha variabilidad, como la severidad del sangrado, el resangrado, vasoespasmos, comorbilidades del paciente y presencia o ausencia de isquemia cerebral tardía (ICT) entre otras, las cuales determinarán el desenlace final de la enfermedad. (7)

Existen diferentes posibilidades terapéuticas para el manejo de los aneurismas cerebrales. Cada una de estas son consideradas según las características morfológicas, topográficas y hemodinámicas de cada lesión, donde el tratamiento médico expectante, neuroquirúrgico, endovascular o combinado son una opción. El manejo endovascular se ha convertido en el tratamiento estándar de los aneurismas cerebrales, siendo principalmente embolización con coils, coils asistidos con balón, coils asistidos con stent y stent diversores de flujo las alternativas. En la actualidad, se ha documentado que entre 50 – 85% de los



aneurismas intracraneales pueden ser tratados por vía endovascular y en los últimos años el uso de esta vía ha aumentado del 17 al 58%, y continúa en ascenso. (4, 8)

La utilización de stents diversores de flujo es una técnica endovascular relativamente reciente, considerada generalmente para el manejo de aneurismas complejos no rotos, aneurismas fusiformes, de tamaño grande o gigantes, aneurismas de cuello ancho, así como los aneurismas muy pequeños o “blood blíster-like”, que pueden no ser susceptibles de embolización convencional con coils. (9) Debe considerarse que, a pesar de ser una excelente alternativa terapéutica, es una técnica que puede tener complicaciones isquémicas y hemorrágicas graves, con repercusiones neurológicas permanentes y cuyo rendimiento terapéutico en términos de eficacia y seguridad ha mostrado resultados variables en la literatura. (10) Por ende, consideramos pertinente la evaluación de los resultados institucionales con estos dispositivos, con el objetivo de tener una base documentada para la institución y la región del tratamiento integral de aneurismas cerebrales no rotos con stents diversores de flujo.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Los aneurismas intracraneales son una enfermedad cuya carga epidemiológica se desconoce con exactitud. En la actualidad se calcula una prevalencia entre el 2 y 5% en la población mundial. (1) De la totalidad de los aneurismas intracraneales 80-90% corresponden a la circulación anterior (arteria carótida interna-ACI, arteria cerebral anterior-ACA, arteria cerebral media-ICM y sus ramas), y tan solo el 10-20% se localizan en la circulación posterior (arterias vertebrales-AV, arteria basilar-AB y arterias cerebrales posteriores-ACP) (11) Generalmente, los aneurismas intracraneales son una enfermedad que cursa asintomática. (2) La presencia de síntomas asociada a estas lesiones, esta relacionada habitualmente con la ruptura de estas desencadenando una HSA en el 80% de los casos. (12) Sin embargo, aproximadamente el 5% de los aneurismas no rotos pueden también ser sintomáticos. Se han documentado casos donde el tamaño de la lesión puede condicionar compresión sobre una estructura nerviosa adyacente (13), o la formación de microémbolos intra-aneurismáticos potencialmente desencadenantes de eventos isquémicos distales y en este contexto también generar síntomas. (4, 14)

La presentación y severidad de las posibles complicaciones no tienen valores despreciables. La HSA tiene una incidencia general de entre 2-22 casos por cada 100.000 habitantes en EEUU donde aproximadamente el 60% son pacientes entre 40-60 años de edad, con morbilidad y mortalidad es del 35 y 30% respectivamente. (4) Por otra parte, la formación de trombos intra-aneurismáticos, en especial en aneurismas muy grandes (≥ 2 cm) o gigantes ($\geq 2,5$ cm) han sido descritos como posibles desencadenantes de accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) (15, 16) ya que se han encontrado aneurismas no rotos en algunos pacientes con ACV. A pesar de lo anterior, Lin Chen y colaboradores (17) no lograron encontrar una

asociación directa como factor de riesgo independiente la presencia de aneurismas con ACVi ipsilateral.

Considerando el contexto general de esta enfermedad, el tratamiento está indicado en condiciones donde existe un mayor riesgo individual de complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas. (18) A pesar de las diferentes opciones que existen para su tratamiento, siendo la embolización con coils la principal y más usada, el creciente tratamiento endovascular con stents diversores de flujo (DF) surgió como alternativa en aneurismas complejos. Aneurismas no rotos, fusiformes, grandes-gigantes, de cuello ancho, aneurismas muy pequeños o “blood blíster-like” son algunas de las características que confieren dicha complejidad a este defecto de la pared vascular, que ameritan el uso de este tipo de dispositivos. (10) El objetivo general del tratamiento de estos aneurismas busca la protección del riesgo de ruptura, prevención de complicaciones trombo-embólicas, prevención del crecimiento de la lesión y en algunos casos mejoría del efecto de masa. (19) La manera en la cual estos dispositivos cumplen ese objetivo, es mediante su colocación a nivel del cuello del aneurisma para interrumpir el flujo intra-aneurismático; proporcionando efectos hemodinámicos que permitan la reducción en el gradiente de presión transmural, y progresivamente crear trombosis intra-aneurismática, ofreciendo un buen soporte para el desarrollo de una neoíntima. (20)

2.2 JUSTIFICACIÓN

La intención de evitar el desenlace ya documentado que tiene la ruptura los aneurismas carotídeos intracraneales, ha hecho menester el tratamiento de estos defectos de la pared arterial, idealmente previo a dicha ruptura. La justificación en la transición hacia el uso de los DF como alternativa de tratamiento ha sido soportada en que existe un riesgo acumulado de ruptura del aneurisma entre 14,5% y 40% en los siguientes 5 años (21) , y otras técnicas para su oclusión no confieren la efectividad y seguridad que aporta el DF. En 2013, Becske y colaboradores en el



estudio PUFSS (22), reportaron 99,1% de éxito técnico en la implantación de estos dispositivos para el tratamiento de aneurismas grandes y gigantes de la ACI con una oclusión completa a 180 días del 73,6% y 86,8% al año de control, observando 5,6% de complicaciones. En 2015 Kallmes y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo donde documentaron una morbilidad acumulada en aneurismas de la ACI del 4,8% posterior al tratamiento con DF, considerándolo más seguro respecto a aneurismas de similares características ubicados en la circulación posterior donde la proporción fue hasta del 16,4%. (23) Más recientemente, en 2019; el estudio PREMIER a diferencia del estudio PUFSS, evaluó el uso de DF para el tratamiento de aneurismas pequeños y medianos de cuello ancho, observando un éxito técnico del 99,3% con una oclusión completa en el control angiográfico anual del 76,8% con una proporción de complicaciones menor a los otros estudios mencionados del 2,2%. (24)

Lo mencionado previamente, expresa un poder de evidencia concreto para la decisión de tratar esta condición médica con esta tecnología. En Colombia no existe un reporte en términos de efectividad y seguridad para esta alternativa de tratamiento que informe el resultado al que se ven expuestos los pacientes. Teniendo en cuenta la fortaleza institucional en el tratamiento integral de esta enfermedad con estos dispositivos, resulta pertinente y constituye en una oportunidad para la documentación de la eficacia y seguridad de esta terapéutica en el país y la región, para de esta manera realizar comparaciones equiparables estadísticamente con el rendimiento y resultado terapéutico en otras instituciones nacionales e internacionales.

3. MARCO TEORICO

3.1 DEFINICIÓN

Los aneurismas cerebrales son dilataciones focales patológicas de la pared arterial secundarias a una debilidad propia de la pared del vaso ocasionada por una disrupción de la capa media arterial en una o varias de las arterias intracraneales. (25)

3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los aneurismas cerebrales pueden presentarse a cualquier edad, sin embargo, su detección es más común en la edad adulta, siendo un poco mas frecuente en las mujeres. (26) Las mujeres representan alrededor del 75% de los casos en el Estudio internacional de aneurismas intracraneales no rotos (ISUIA) (19). El 75% de los pacientes tienen dos aneurismas; el 15% tiene tres y el 10% más de tres (23).

En la población general los aneurismas intracraneales tienen una prevalencia entre 2 y 5 %, sin embargo existe mucha variabilidad en estos hallazgos según el tipo de estudio. Otros trabajos de investigación han documentado una prevalencia de aneurismas intracraneales de 0,4% en estudios de autópsicos retrospectivos, 3,6% en estudios autópsicos prospectivos, 3,7% en estudios angiográficos retrospectivos y 6% en estudios angiográficos prospectivos.(26)

Se estima que entre el 50 y el 80 por ciento de todos los aneurismas no presentan ruptura durante el curso de la vida de una persona. (23) En un estudio poblacional en Estados Unidos, se documentaron incidencias de aneurismas intracraneales no rotos (AINR) y HSA fueron de 15,6 y 7,7 por 100.000 personas, respectivamente. Hubo una mayor incidencia de AINR y HSA entre las mujeres (22,5 y 9,6 por 100.000 personas, respectivamente). La mayor incidencia de AINR se produjo en las personas de entre 75 y 84 años (61,6 por 100.000 personas). La mayor incidencia



de HSA se produjo en las personas de 85 años o más (30,1 por 100.000 personas).
(27)

La gran mayoría de los AIC nunca presentarán síntomas, sin embargo, en promedio 27% de estos pacientes desarrollarán una HSA aneurismática que puede llevarlos a la muerte en los siguientes 12 meses. Aproximadamente 27000 personas al año en EEUU cursan con una HSA. (14).. Los aneurismas intracraneales son la causa más frecuente de HSA no traumática, aun así 1,4% de estos pacientes con HSA aneurismática, además tienen una malformación arteriovenosa cerebral (MAV) asociada..(23)

En cuanto a mortalidad de la HSA, se estima es alta; sin embargo, esta se ha logrado reducir de un 50 a un 35% en los últimos años gracias al enfoque multidisciplinario de la enfermedad. (4) Aun así, existe un 10 a 25% de pacientes con esta condición que fallecen en el momento del sangrado o previo a la atención hospitalaria. (5) La morbilidad de la HSA secundaria a la ruptura de un aneurisma también tiene un valor considerable, siendo alrededor del 30%. Aproximadamente un tercio de los pacientes que sobreviven permanecen con secuelas neurológicas irreversibles, sin lograr independencia funcional. (4, 6)

3.3 HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y FISIOPATOLOGÍA

En cuanto a fisiopatología, la patogénesis de la formación de aneurismas intracraneales no es clara; específicamente, no se conoce el origen exacto del defecto en la pared del vaso; sin embargo, actualmente se plantea que estas alteraciones surgen de una combinación de estrés hemodinámico y cambios degenerativos en la pared de la arteria; se sugiere que las alteraciones hemodinámicas son el primer paso en la activación de la cascada inflamatoria de la pared vascular de vasos cerebrales, pues este lleva a un debilitamiento de la pared de vaso que provoca una pérdida del balance homeostático que existe entre el estrés hemodinámico y la integridad de la pared vascular (6) . De la misma forma,



al existir este desbalance, se producen niveles de metaloproteinasas que provocan una degradación de la matriz extracelular, facilitando la fragmentación de la lámina elástica interna.

Las células de músculo liso vasculares principalmente encontradas en la lámina media se reconocen como productores mayores de la matriz de la pared del vaso, posterior al daño endotelial, existe un adelgazamiento de la capa íntima que induce la migración de estas células a la capa íntima; estas, al encontrarse fuera de la capa muscular, sufren un cambio fenotípico que las hace cambiar de células contractuales a células proinflamatorias que inducen el remodelamiento de la matriz celular. (4)

De igual manera, las células endoteliales también sufren cambios provocados por las alteraciones hemodinámicas, el flujo de sangre provoca un estímulo mecánico que afecta las paredes del sistema vascular. Por lo tanto, los lugares más frecuentemente afectados con la formación de aneurismas son los expuestos a alto estrés hemodinámico como las bifurcaciones arteriales y las angulaciones agudas en el recorrido de las arterias. (23) La explicación del estrés sufrido por las células endoteliales yace en que las células que están expuestas a un flujo laminar son reorganizadas de manera lineal gracias a este; por otro lado, las células expuestas a un flujo turbulento sufren una metaplasia a epitelio cuboidal, las cuales se han visto relacionadas con la sobreexpresión de prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral α , los cuales se han identificado como factores mediadores de inflamación en la formación de aneurismas cerebrales. (6)

Adicionalmente, mientras las poblaciones celulares sufren alteraciones que provocan cambios en la estructura de la pared vascular, se inicia angiogénesis, la cual contribuye a la progresión de la formación aneurismática; puesto que se ha encontrado una relación entre la expresión de factor derivado del estroma celular (SDF 1), necesario para la angiogénesis, está aumentado en pacientes. con

presencia de aneurismas intracraneales carotídeos y del polígono de Willis, en comparación con pacientes con niveles bajos de SDF-1 . (25)

Así mismo, se ha identificado que las células inflamatorias juegan un papel importante como mediadores inflamatorios en la formación de aneurismas cerebrales. Se ha identificado una participación significativa de mastocitos en la formación de aneurismas y su progresión a ruptura (24); la explicación biológica de esta relación, yace en que la degranulación de mastocitos induce la expresión de especies reactivas de oxígeno y metaloproteinasas; los cuales, provocan apoptosis de células de la media vascular, debilitando su estructura. (24) Además, los linfocitos también se han visto implicados en la fisiopatología aneurismática, participando en la progresión del aneurisma y su ruptura, de la misma manera que los macrófagos; pues estos secretan metaloproteinasas y citocinas que se relacionan con la remodelación vascular del aneurisma en formación, y además perpetúan la cascada inflamatoria, pues resultan ser también un agente quimiotáctico para la migración de más células inflamatorias a la pared vascular. (6)

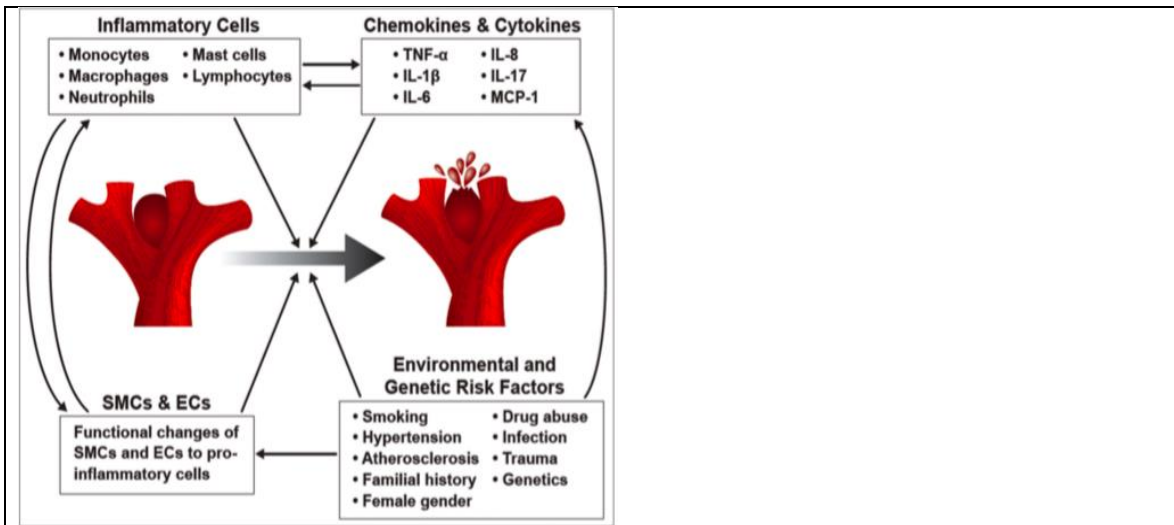


Figura 1: Fisiopatología. Resumen de los factores que contribuyen a la patogénesis de la formación de aneurismas y su progresión a ruptura. Tomado de : Dooley SA, Hudson JS, Hasan DM. Inflammation in human cerebral aneurysms: pathogenesis, diagnostic imaging, genetics, and therapeutics. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015;2:77-85.

3.4 FACTORES DE RIESGO

3.4.1 FACTORES HEMODINÁMICOS

Como se mencionó previamente, se sugiere que el estrés hemodinámico juega el papel más importante en el desarrollo de aneurismas intracraneales (4). La evidencia más fuerte que soporta esta teoría, es la frecuencia de presentación de aneurismas en las bifurcaciones arteriales, las asimetrías del polígono de Willis, y las anomalías vasculares como fenestraciones, anastomosis carótido basílicas y agenesias de carótida interna. (4,6,14)

En términos generales, este estrés hemodinámico se traduce en 2 fuerzas físicas; la primera es la fuerza de impacto, la cual corresponde a la fuerza de inercia del flujo sanguíneo al golpear la pared vascular; y la segunda, corresponde al estrés generado por la fricción del flujo sanguíneo turbulento. (23)

En cuanto a este estrés hemodinámico, podría tenderse a entender este como alteraciones en el flujo sanguíneo que tiendan al aumento de este, como la hipertensión; sin embargo, se ha demostrado que la hipertensión es un agravante de la formación del aneurisma, más no su etiología directa (6). Se conoce actualmente que el principal factor que determina el estrés hemodinámico es el golpe de la sangre sobre la pared del vaso, la cual desencadena la cascada inflamatoria que termina en la degeneración de la pared vascular. (6) No obstante, por la misma cascada fisiopatológica, se ha identificado que pacientes que padecen hipertensión arterial tienden a tener más aneurismas en comparación a pacientes sin hipertensión (8).

3.4.2 FACTORES HISTOLÓGICOS

En cuanto a los factores de riesgo histológicos, estos son los propios relacionados con la estructura de la pared arterial; especialmente, como mencionamos previamente, sobre la bifurcación y angulaciones agudas, en donde se ha

identificado que hay más fibras de colágeno que fibras elásticas, además de una pobre capa muscular, lo cual contribuye a la degeneración de la pared vascular. (6)

3.4.3 FACTORES GENÉTICOS Y EXPOSICIONALES

Se han descrito algunos factores congénitos o adquiridos relacionados con la formación de aneurismas intracraneales. Entre estos, alteraciones genéticas en la estructura del colágeno, como la enfermedad renal poliquística, el síndrome de Ehlers Danlos, la neurofibromatosis tipo I y la deficiencia de alfa 1 antitripsina, se han asociado con una mayor incidencia de aneurismas comparado a pacientes que no padecen estas enfermedades (4, 6, 8); de la misma forma, la historia familiar de aneurismas intracraneales en familiares de primer o segundo grado incrementa el riesgo de padecer de aneurismas no rotos significativamente, así como de desarrollar hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático (1), al respecto, se han identificado algunos polimorfismos heredables asociados al desarrollo de aneurismas. (4, 6)

En cuanto a factores exposicionales, el principal factor identificado con el desarrollo y la progresión de aneurismas es el tabaquismo (4), pues este inhibe la actividad de la enzima alfa 1 antitripsina, incrementando al menos 3 veces el riesgo de formación de aneurismas y el riesgo de hemorragia subaracnoidea secundaria a la ruptura de estos. (23) De igual manera, el consumo excesivo de alcohol, de analgésicos y cocaína también se relacionan como factores precipitantes para la formación y ruptura de aneurismas intracraneales (23).

3.5 CLASIFICACION

En términos generales, los aneurismas intracraneales se pueden clasificar de acuerdo a su tamaño, morfología y localización.

En cuanto al tamaño, generalmente se clasifican en 3 grupos; pequeños, cuando el saco del aneurisma mide menos de 10 mm, grandes, cuando el diámetro mayor del



saco del aneurisma mide entre 10 y 25mm; y gigantes, cuando el aneurisma mide más de 25 mm. (6) Respecto a estos últimos, los cuales corresponden al 5% de todos los aneurismas, se debe tener en cuenta que poseen características especiales derivadas de su tamaño, como déficits focales progresivos específicos secundarios al efecto de masa provocado por el tamaño del aneurisma; además, algunas pacientes se han reportado con eventos tromboembólicos secundarios a la migración de trombos intraluminales contenidos en el saco del aneurisma. (6) Por otro lado, el cuello del aneurisma juega un papel importante en cuanto al riesgo de recurrencia posterior al tratamiento endovascular. Los aneurismas de cuello grande (mayores a 4 mm), tienen más riesgo de recurrir. (4, 6)

En lo que respecta a la localización, se debe determinar si los aneurismas son intradurales o extradurales, pues los aneurismas extradurales nunca causan hemorragia subaracnoidea; sin embargo, teniendo en cuenta que el anillo dural a través del cual la carótida interna se convierte en intracraneal no es visible en los métodos imagenológicos, el origen de la arteria oftálmica suele usarse con este fin. (8) En cuanto a lugar de presentación más frecuente, se estima que alrededor del 90% de aneurismas intradurales saculares se ubican en la circulación anterior, siendo más frecuentes en el polígono de Willis. (14) Los aneurismas de circulación posterior, representan aproximadamente un 5% de los aneurismas, y son más frecuentes en mujeres.

Por otro lado, en cuanto a su morfología, los aneurismas intracraneales pueden ser clasificados como saculares (también denominados en frambuesa), cuando estos surgen de bifurcaciones arteriales o curvas agudas de los vasos; y en no sacuales, cuando no están relacionados a sitios de bifurcación o angulación. En términos generales, estos últimos se refieren a aneurismas que surgen de puntos en donde la pared del vaso ha sufrido por trauma externo, aterosclerosis, disección, inflamación o neoplasias (6).



3.6 DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico, es importante segregar el grupo de pacientes que no han presentado síntomas relacionados con aneurismas a pacientes que debutan con hemorragia subaracnoidea o síntomas neurológicos focales como presentación de su aneurisma. En nuestro medio, y teniendo en cuenta que la mayoría de aneurismas no presentan síntomas, es más frecuente el diagnóstico posterior a la instauración de una hemorragia subaracnoidea o como hallazgo incidental al realizar imágenes cerebrales.

Un método confiable y que generalmente se encuentra al alcance en la mayoría de instituciones de salud para el diagnóstico de aneurismas rotos es la tomografía computarizada sin contraste, la cual es positiva en el 98 a 100% de los casos en las primeras 12 horas del evento; cuando la tomografía computarizada es negativa, pero existe una fuerte sospecha clínica, se pueden realizar secuencias de resonancia magnética como FLAIR, SWI y GRE, las cuales han demostrado ser lo suficientemente sensibles para mostrar pequeños sangrados subaracnoideos que no pueden ser evaluados por medio de tomografía. En caso de que no se tenga posibilidad de realizar alguna de las imágenes previamente mencionadas, el gold standard para la detección de la hemorragia subaracnoidea yace en la punción lumbar, en la cual se encuentra xantocromía, derivada de la metabolización de la hemoglobina a oxihemoglobina y bilirrubina posterior a la hemorragia. (4, 6, 24)

La angiografía por tomografía, es un método ampliamente usado para el tamizaje de aneurismas intracraneales no rotos, especialmente en pacientes con historia familiar de aneurismas. (4) La angiografía por resonancia también ha demostrado ser útil en el diagnóstico; sin embargo ha demostrado una menor sensibilidad en el diagnóstico de aneurismas pequeños. (4) No obstante, la angiografía por sustracción digital (DSA) es el gold standard para el diagnóstico de aneurismas cerebrales, pues esta usa técnicas como rotación 3D, que aumentan significativamente la sensibilidad en el diagnóstico de aneurismas pequeños. (27)

3.7 OPCIONES DE TRATAMIENTO

Una vez es detectado un aneurisma intracraneal no roto, existen 3 posibles opciones para su manejo; el clipaje quirúrgico, el tratamiento endovascular, o el manejo conservador. (28)

En cuanto al clipaje quirúrgico, este fue realizado por primera vez en 1937 por el Dr Walter Dandy, quien lo usó para tratar, de manera exitosa, a un paciente con parálisis del 3er par secundario a un aneurisma de carótida interna. En este procedimiento se accede al aneurisma por medio de craneotomía y se posiciona un clip en el cuello del aneurisma (28). En cuanto a resultados, algunos estudios retrospectivos han mostrado una morbilidad a 1 año posterior al procedimiento de alrededor del 9.8%, y logrando una oclusión del flujo al aneurisma en el 90% de los casos. (9, 28)

Por otro lado, en lo que respecta al manejo endovascular, este ha sido implementado desde la época de los noventa y ha venido incrementando en popularidad desde entonces, siendo más común ahora que la cirugía para realizar clipaje del cuello aneurismático. (28) Este consiste en introducir coils de platino en el aneurisma, causando trombosis y aislamiento del aneurisma de la arteria origen. (28) Otra técnica endovascular consiste en el uso de stents diversores de flujo que evitan el paso de flujo a la luz del aneurisma. (4, 6, 22, 28) Sobre sus resultados, este procedimiento disminuye considerablemente el riesgo de complicaciones en comparación al manejo quirúrgico, teniendo un riesgo de mortalidad alrededor del 1-2%, y con una tasa de oclusión cercana al 90% (28)

Ahora bien, existe la controversia de si, teniendo en cuenta que la mayoría de aneurismas son asintomáticos, y que solo un porcentaje de estos va a romperse, ¿Qué aneurismas deberían ser intervenidos y cuáles deberían únicamente observarse? Al respecto, se considera que los aneurismas mayores a 12mm

deberían ser tratados a menos que una condición médica del paciente suponga un riesgo mayor durante el procedimiento. (4,6) De la misma manera, los aneurismas de la carótida interna cavernosa no requieren intervención teniendo en cuenta que estos no producen hemorragia subaracnoidea por su localización extradural. En este orden de ideas, también deberían tratarse los aneurismas en pacientes con historia familiar de HSA, aneurismas de la circulación posterior o con un saco adyacente, pues estos son factores de riesgo para presentar una ruptura y por lo tanto una HSA. (28)

3.8 MECANISMO DE ENDOTELIZACIÓN DE LOS DIVERSORES DE FLUJO

La interacción entre el stent desviador de flujo, el endotelio del vaso nativo, aún se encuentra en estudio. Se conoce que intervienen factores hemodinámicos y moleculares. El factor 1 derivado de células estromales (SDF-1) liberado de la médula ósea se une al receptor de quimiocinas C-X-C tipo 4 (CXCR-4) en las células precursoras endoteliales circulantes CPE y dirige el retorno de estas células a la médula ósea. En el sitio de colocación del divisor de flujo, se ven CPE circulantes (mencionadas como CD31+ CD34+) a lo largo de los agujeros del dispositivo. En la cúpula del aneurisma, varias moléculas, incluida la metaloproteinasa 9 de la matriz (MMP-9), actúan para estimular la reparación vascular. Además, la angiopoyetina1 (Ang-1) se libera del endotelio roto, donde su acción de reparación está mediada por el receptor Tie2 (receptor de superficie celular que se une y se activa por las angiopoyetinas) expresado en el endotelio vascular. TGF-B indica factor de crecimiento transformante B. (29) **(Ver Figura 2)**

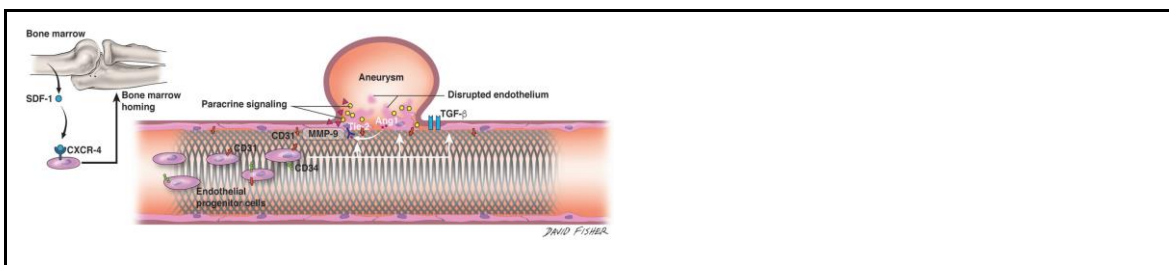


Figura 2: Proceso de endotelización posterior a tratamiento con Divisores de Flujo. Tomado de: Ravindran, K., Salem, M. M., Alturki, A. Y., Thomas, A. J., Ogilvy, C. S., & Moore, J. M. (2019). Endothelialization following Flow Diversion for Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. American Journal of Neuroradiology.

4. ESTADO DEL ARTE

Como se ha mencionado previamente, el tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales ha cursado por diferentes etapas en las cuales el pilar de su tratamiento ha cambiado. El tratamiento médico, quirúrgico y endovascular con diferentes técnicas como implantación de coils, o implantación de stents cerebrales son algunas de estas alternativas. Si bien se debe individualizar todos los casos, y ofrecer al paciente la mejor alternativa para su situación en particular; la literatura mundial ha venido volcando su atención en términos de seguridad y efectividad de estos tratamientos para el caso de los aneurismas carotídeos no rotos, en especial cuando se tratan de manera endovascular con DF.

En 2013, el estudio PUFs (*Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms*) donde se evaluó la efectividad en términos de resultados angiográficos y la seguridad en cuanto la ocurrencia de eventos isquémicos ipsilaterales o muerte neurológica, ambas a 180 días posterior al tratamiento con DF conocido como PED (Pipeline Embolization Device) de aneurismas grandes (10 a 25 mm) y gigantes (>25 mm) carotídeos no rotos. Se trató de un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo que captó 108 pacientes, de los cuales 107 tuvieron un completo éxito técnico en la implantación del PED. En el seguimiento angiográfico a 180 días, se encontró que el 73,6% (IC:95%; $P < 0,001$) de los pacientes tratados exitosamente presentaban oclusión completa del aneurisma con remodelación adecuada de la arteria, y sin signos de hiperplasia intimal mayor al 50%. Sin embargo, es conocido también que los aneurismas de estas dimensiones tienen altas tasas de recurrencia en un promedio del 35%, por lo que se consideró como resultado secundario a evaluar el resultado angiográfico a 1, 3, y 5 años. Esto último permitió a los investigadores una mejor evaluación en el tiempo del desempeño del dispositivo, observando un aumento de oclusión completa hasta de 86,8% al año. En términos de seguridad, 2,8% de los pacientes presentaron un evento isquémico ipsilateral, 1,9% hemorragia intracraneal, con una tasa global de evento isquémico o muerte



neurológica a 180 días de 5,6%. El 87,9% de los pacientes tuvieron un valor de escala de Rankin a 6 meses menor o igual a 1. PUFs proporcionó un valor adicional a la literatura existente debido al diseño prospectivo, la alta tasa de seguimiento de pacientes, el monitoreo independiente y la adjudicación independiente de los resultados de seguridad y efectividad. Aun así, no tener un grupo de comparación, la selección de aneurismas de una locación y tamaño específico son algunas de los limitantes que no permiten generalizar esta terapéutica a todos los aneurismas intracraneales. Por último, la intervención de la industria también resulta un factor a considerar, ya que podrían existir conflictos de interés dado el uso único de este dispositivo (PED), sin considerar otras alternativas para el mismo tratamiento. (22) (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Estudio PUFs (2013)	
Oclusión completa a 180 días	No. de Aneurismas (n=106)*
Si	73,6 %
No	26,4 %
Oclusión completa a 1 año	No. de Aneurismas (n=89)*
Si	86,8 %
No	13,2 %

*Las tasas de oclusión fueron calculadas en base a los pacientes que completaron el tratamiento y permanecieron en el seguimiento clínico y radiológico.

Dos años posterior a la publicación del estudio PUFs, en 2015 se publica el estudio InterPED (*International Retrospective Study of Pipeline Embolization Device*). El cual busca incluir dentro de las variables de tratamiento un grupo más amplio de pacientes, y por ende de tipos de aneurismas con dimensiones y localizaciones diferentes. Sin embargo, el propósito principal de los investigadores fue evaluar primordialmente la seguridad de la estrategia terapéutica con PED, y realizaron análisis de subgrupos en base a tamaño y localización así: Aneurismas de la ACI ≥ 10 mm (Aneurismas grandes ICA), Aneurismas de la ACI < 10 mm (Aneurismas pequeños de la ACI), otros aneurismas de la circulación anterior y aneurismas

de la circulación posterior. Se realizó un análisis retrospectivo, multicéntrico tratados con PED de 2008 a 2013 con experiencia, logrando recolectar 793 pacientes con 906 aneurismas, lo cual no solo es una muestra mucho más grande que estudios anteriores, sino que también debido a su característica retrospectiva no se perdieron pacientes en el seguimiento. A diferencia del PUFs, el InterPED recolectó pacientes con aneurismas rotos (8,4%) y no rotos (91%). En la muestra, el 34,3% eran carotídeos grandes, 38,5% carotídeos pequeños (Total carotídeos 73,6%), 6,5% de la circulación posterior y 19,6% de circulación anterior no carotídeos.

La tasa de morbilidad y mortalidad neurológica a largo plazo (≥ 30 días) fue del 8,4% con una tasa de morbilidad neurológica del 7,4% y una tasa de mortalidad neurológica del 3,8%. Las tasas de morbilidad y mortalidad fueron más altas en el grupo de circulación posterior y en pacientes con aneurismas gigantes ($P < 0,01$). Sin embargo, cuando se excluyeron los pacientes con aneurismas rotos la tasa global de morbilidad y mortalidad se redujo al 5,7%, muy similar a los resultados del PUFs los cuales son la mayoría y son los que estudiaremos en nuestro estudio. En general, la tasa de hemorragia intraparenquimatosa fue del 2,4%, sin diferencias significativas entre los subgrupos, ACV fue del 4,7%, donde la mayoría de se produjeron dentro de los 30 días de tratamiento (3,3%). InterPED sin embargo también presenta limitaciones, al ser un estudio retrospectivo cuyo énfasis fue la seguridad, sin controlar la oclusión angiográfica de los aneurismas tratados y sin establecer un protocolo homogéneo de seguimiento clínico de los pacientes. (23)

Para 2020, se publica el estudio PREMIER (*Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with the Pipeline Device*), un estudio más reciente donde la pericia de los operadores y el conocimiento de los DF es mayor que en estudios previos. Se trató de un ensayo clínico, prospectivo, multicéntrico que buscaba

evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con PED, pero esta vez de aneurismas pequeños y medianos (≤ 12 mm) no rotos de la ACI hasta su bifurcación y de las arterias vertebrales (AV) previo la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA). El resultado primario en términos de seguridad fue la presencia de muerte neurológica o ACV isquémico en el territorio irrigado por la arteria tratada en el siguiente año. Una variable muy importante que no fue incluida en PUFs ni InterPED, fue el uso de la medición de unidades de reacción P2Y12 (PRU) con un examen de sangre conocido como VerifyNow donde se objetiva el grado de antiagregación plena pre-procedimiento de cada paciente, considerando una adecuada antiagregación como un factor principal en la inclusión de cada paciente en la muestra. Es decir, si el paciente no tenía un verdadero estado de antiagregación (PRU entre 60 - 200), no era considerado para esta estrategia de tratamiento con DF. No se usaron otras estrategias de antiagregación, en caso de que el paciente no cumpliera con el PRU objetivo con aspirina más clopidogrel; no fue incluido en el estudio. Se evaluó clínicamente los pacientes con la escala modificada de Rankin (mRS) y la escala Escala de accidentes cerebrovasculares del Instituto Nacional de Salud (NIHSS) pre y post procedimiento. (24)

PREMIER si estableció un esquema de seguimiento clínico de los pacientes a 30 días, 6 meses y 1 año, y una arteriografía cerebral obligatoria a 1 año para evaluar el resultado primario de eficacia en el tratamiento; el cual era la oclusión completa del aneurisma tratado. Del total de 141 pacientes, 138 (97,9%) se sometieron a una angiografía de seguimiento de 1 año, con 81,9% (113/138) que demostraron una oclusión completa. En términos de seguridad 2,1% experimentaron un evento ACV mayor, y 1 provocó la muerte neurológica. Estos resultados proporcionan un soporte académico para considerar eficaz y seguro este tratamiento en un grupo de pacientes con aneurismas de menor tamaño que los reportados previamente. Sin



embargo se encuentran limitantes debido al único brazo de intervención. A pesar de que se utilizó una única estrategia de antiagregación y se objetivó la terapia antiagregante con evaluación de VerifyNow, no se perciben grandes diferencias en términos de seguridad respecto a los estudios anteriores. (24)

Finalmente, como es conocido y cómo fue mencionado anteriormente en el marco teórico, la incidencia de aneurismas varía en cada población, existe un vacío conocimiento sobre la carga epidemiológica de esta enfermedad en nuestro país y por lo tanto también en el desempeño terapéutico de esta enfermedad (eficacia y seguridad) con esta estrategia de tratamiento (DF). Es por eso que nuestro trabajo busca estudiar nuestra población, un mayor rango de tamaño en los aneurismas, considerar diferentes estrategias de antiagregación en su mayoría objetivando el grado de antiagregación con PRU y con diferentes dispositivos DF buscando corregir algunas de las limitaciones mencionadas en los estudios más importantes de esta enfermedad.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el rendimiento terapéutico en términos de eficacia y la seguridad del tratamiento endovascular con divisores de flujo en aneurismas cerebrales carotídeos no rotos, tratados en la clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional ?

6. HIPÓTESIS

La morfología, tamaño, localización de los aneurismas cerebrales carotídeos no rotos, la estrategia de antiagregación, el tipo de dispositivo, son factores que pueden intervenir en el rendimiento terapéutico a 1 año en términos de efectividad en la oclusión del aneurismas carotídeos no rotos y seguridad valorada en según la escala de rankin modificada de los pacientes tratados con divisores de flujo.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento endovascular con diversores de flujo en pacientes con aneurismas cerebrales carotídeos no rotos atendidos en el servicio de Neurorradiología intervencionista de la clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características demográficas de la población en estudio y las características morfológicas de los aneurismas tratados.
- Evaluar el porcentaje de oclusión con diversores de flujo en la escala de O'Kelly–Marotta (OKM) y la condición clínica de los pacientes con la escala de Rankin modificado a 12 meses posterior al procedimiento.
- Categorizar y detallar las complicaciones perioperatorias inmediatas (tromboembólicas, hemorrágicas, relacionadas con el dispositivo y relacionadas con el acceso vascular) y tardías a 12 meses (hiperplasia intimal, acortamiento o migración del stent, alteraciones visuales, síndromes neurovasculares, ruptura tardía) en la población estudiada.
- Informar y detallar la estrategia farmacológica de antiagregación utilizada en la población en estudio y su relación con posibles complicaciones según el uso o no de sistema de respuesta a antagonistas de los receptores P2Y12 (VerifyNoW).
- Cuantificar el éxito técnico del procedimiento en la adecuada liberación del dispositivo y a su vez documentar la proporción de pacientes en los que se indicó retratamiento con diversor de flujo.

8. METODOLOGIA

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Análisis de una base de datos secundaria anonimizada logitudinal del servicio de radiología intervencionista de la clínica FOSCAL Internacional.

8.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

8.2.1 POBLACIÓN DE REFERENCIA Y BLANCO:

- Pacientes con diagnóstico de aneurismas no rotos de la arteria carótida interna tratados con divisor de flujo.

8.2.2 POBLACIÓN ELEGIBLE:

- Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de aneurisma no roto de la arteria carótida interna con indicación y tratamiento mediante la implantación intravascular de stent divisor de flujo que consultaron al servicio de radiología intervencionista de FOSCAL Internacional entre el 1 de enero de 2014 al 1 de enero de 2020.

8.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

8.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de aneurismas no rotos de los segmentos intracraneales de la arteria carótida interna tratados con divisores de flujo entre el 1 de enero de 2014 al 1 de enero de 2020.

8.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Datos incompletos en la base de datos sobre las variables de interés o el seguimiento de los pacientes



- Pacientes con aneurismas de la arteria carótida interna con antecedente de ruptura de aneurismas menor a 30 días posterior al tratamiento con divisor de flujo.

8.4 MUESTRA

Se realizará un estudio censal donde se tomarán todos los pacientes con diagnóstico de aneurisma o aneurismas no rotos de los segmentos intracraneales de la arteria carótida llevados a tratamiento endovascular con divisor de flujo en la clínica FOSCAL y FOSCAL Internacional entre el 1 de enero de 2014 al 1 de Enero de 2020 que estén incluidos en la base de datos.

No obstante para plantear una discusión adecuada se calculo un tamaño de muestra teniendo en cuenta los resultados reportados por (Hanel, 2020) donde se encontró una prevalencia de oclusión de aneurisma en un año del 76,8%. También se tuvo en cuenta un nivel de confianza del 95% y un error beta de 0.2 con una prevalencia en el segundo grupo de 50%; con estos parámetros se estimo una muestra de 100 pacientes en total.

Una vez terminado el estudio, y teniendo en cuenta los hallazgos encontrados, se hará un análisis del poder del mismo de manera retrospectiva.

8.5 VARIABLES

Se definieron como variables de interés para determinar los factores pronósticos vinculados al desenlace clínico de los pacientes con ACV isquémico en circulación anterior luego del tratamiento endovascular con trombectomía mecánica, las consignadas en la tabla 2.

Tabla 2. Operacionalización de las variables de interés.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FUNCION	TIPO SEGÚN NATURALEZA	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Edad en años de los pacientes sometidos a procedimiento	Independiente	Cuantitativa discreta	Número entero	Numeros enteros
SEXO	Diferencias biológicas y elementos sexuados que diferencia entre el hombre y la mujer	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Mujer Hombre	1 = Mujer 2 = Hombre
HTA	Elevación crónica en las cifras de presión arterial por encima Se considera tensión elevada de 120-129 en presión arterial sistólica y mayor a 80 mmHg en presión arterial diastólica	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
CONSUMO DE CIGARRILLO	Antecedente exposicional de consumo de cigarrillo	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
ANTECEDENTE FAMILIAR DE ANEURISMAS CEREBRALES	Antecedente en primer grado de consanguinidad de la presencia de aneurismas cerebrales	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
SEGMENTO CAROTIDEO AFECTADO	Segmento de la arteria carótida interna afectado donde protruye la lesión aneurismática	Dependiente	Cualitativa Nominal Politomica	Comunicante posterior Ofthalmicos Coroideos Hipofisarios Cavernoso	ACI_CP= 1 ACI_O =2 ACI_C = 3 ACI_H = 4 ACI_C = 5
ANEURISMAS MÚLTIPLES	Presencia de aneurismas bilaterales en los segmentos carotídeos	Independiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
TASA DE OCLUSIÓN	Evaluación angiográfica de la oclusión 12 meses posterior al procedimiento, valorada con la escala de O'Kelly–Marotta (OKM)	Dependiente	Cualitativa Nominal Politomica	OKM A OKM B OKM C OKM D	OKM_A = 1 OKM_B = 2 OKM_C = 3 OKM_D = 4
TAMAÑO DEL ANEURISMA	Clasificación de los aneurismas según su diámetro mayor	Dependiente	Cualitativa Nominal Politomica	Pequeños < 5mm Medianos 6-11mm	Pequeños = 1 Medianos = 2



				Grandes 12-24mm Gigantes > 25 mm	Grandes = 3 Gigantes = 4
MORFOLOGIA DEL ANEURISMA	Características morfológicas del aneurisma o aneurismas tratados	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	Sacular Fusiforme Blister-Like Disecante	Sac = 1 Fus = 2 BL = 3 Dis = 4
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES P2Y12 (VerifyNoW)	Utilización de marcadores de respuesta a antiagregación previo a procedimiento endovascular	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
ESQUEMA DE ANTIAGREGACIÓN	Protocolo farmacológico de antiagregación indicado para cada paciente.	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	ASA + CLOPI ASA + TICA ASA CLOP TICA	ASACLO=1 ASATIC=2 ASA=3 CLOP=4 TICA=5
TIPO DE DIVERSOR DE FLUJO	Tipo de dispositivo divisor de flujo seleccionado para el tratamiento de aneurismas carotídeos no rotos	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	Pipeline SILK SILKVISTABABY PHENOX P64 FRED FRED JUNIOR	PED=1 SILK=2 SILKVB=3 P64=4 FRED=5 FREDJR=6
ANEURISMA PREVIAMENTE TRATADO	Aneurismas con algún tipo de tratamiento quirúrgico o endovascular previo que hayan requerido reintervención con DF.	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
TIPO DE TRATAMIENTO PREVIO DEL ANEURISMA SELECCIONADO O A NUEVO TRATAMIENTO	Tipo de tratamiento previo que hayan recibido los pacientes en los cuales se indicó nueva intervención con DF	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	Cirugía Coils Coils + DF Coils + Stent DF No Aplica	CX = 1 CO = 2 CDF = 3 NA = 4 CST = 5 DF = 6
STENTS + COILS	Aneurismas en los que se consideró terapia conjunto con coils	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
ANGIOPLASTIA INTRASTENT	Aneurismas en los que se consideró terapia conjunto con coils	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2



COMPLICACIONES INMEDIATAS PERIPROCEDIMIENTO	Tipo de complicaciones inmediatas posterior a la intervención (Primera Semana)	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	ACV Isquemico Hemorragia intracraneal Dissección vasos Cervicales o Intracraneales Complicaciones del accesos Vasculares Complicación del dispositivo	ACV = 1 HIC = 2 DV = 3 CAV = 4 DRD = 5
COMPLICACIONES TARDÍAS A 12 MESES	Tipo de complicaciones tardías a 12 meses posterior a la intervención, relacionadas con el tratamiento con DF.	Dependiente	Cualitativa Nominal Politómica	Hiperplasia intimal Acortamiento o migración del stent, Alteraciones visuales ACV isquemico Ruptura tardía	HI = 1 AMS = 2 AV = 3 ACVi = 4 RT = 5
mRS a 90 DIAS	Escala para medir el resultado funcional posterior al tratamiento con DF	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	0 a 2 = 1 >2 = 2
MUERTE A 90 DIAS	Determina si el paciente falleció en un periodo de 90 días posterior al tratamiento endovascular con DF	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
ÉXITO TÉCNICO DEL PROCEDIMIENTO	Proporción de éxito en la liberación del dispositivo DF en el área de interés	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2



ANTECEDENT E DE HSA	Pacientes con antecedente de hemorragia subaracnoidea	Dependiente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Si No	Si = 1 No = 2
--------------------------------	---	-------------	--------------------------------------	----------	------------------

8.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Previa aprobación de comité de ética de la clínica FOSCAL, se procederá a solicitar la base de datos previamente recolectada en el servicio de radiología intervencionista, la cual se encuentra anonimizada, de ella se tomarán solo las variables de interés recolectadas entre el 1 de enero de 2014 al 1 de enero de 2020.

Posteriormente, se codificará la base de datos para ser analizada a través de un software estadístico. Los resultados serán graficados y representados en tablas para su análisis y comprensión.

8.7 PLAN DE ANÁLISIS

La extracción de la información se hará en Microsoft Excel® y el análisis estadístico en el software STATA®. Las variables cualitativas se describirán con frecuencia absoluta y relativa, y sus respectivos intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se calculará medidas de tendencia central, posición y dispersión según la distribución de cada variable. La normalidad se aplicará en forma estadística, grafica y prueba de hipótesis (test de Shapiro-Wilk). Se estimará la tasa de éxito técnica del procedimiento en la adecuada liberación del dispositivo, y se realizaran medidas de asociación para establecer relación de variable a de interés.

Se realizará análisis bivariado de todas las variables de interés realizando comparaciones mediante la prueba estadística correspondiente según distribución y naturales de las variables (Chi cuadrado, U Mann-Whitney, t test). Con la prueba de chi cuadrado, se evaluará la asociación entre las tasas de



oclusión posterior al tratamiento a 12 meses, mediante la escala de O’Kelly–Marotta, con los diversores de flujo; la proporción de pacientes en los que se indicó retratamiento con divisor de flujo y el tipo de tratamiento previo al que fue sometido. Se evaluará la condición clínica de los pacientes previo al procedimiento con el resultado clínico a 12 meses valorado con la escala de Rankin modificado (mRS) mediante la prueba de Mann-Whitney. Se tendrá en cuenta un nivel de significancia del estudio del 5%.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki, Pautas CIOMS y la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 se considera esta investigación como sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- No se afectará el principio de no maleficencia, dado que es un estudio observacional, analítico y retrospectivo en donde no se producirá ningún daño a los pacientes ya que esta intervención se realizó como parte de su tratamiento.
- No se afectará el principio de Autonomía, la información ya se encuentra registrada en una base de datos y solo será entregada al investigador principal una vez se tenga aprobación por el comité de ética y sólo contendrá las variables de interés preservando la anonimización.
- Los datos que se pretenden producir en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones, fórmulas matemáticas o investigación en animales.
- Se obtendrán los datos de una base de datos externa anonimizada.
- Esta investigación es producida y será ejecutada por Médicos especialistas en radiología intervencionista y residente de la especialización en radiología intervencionista, que presentan las cualidades para llevar a cabo este estudio.

- Los investigadores participantes en este estudio tiene idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

10. RESULTADOS/PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO Y/O NUEVOS DESARROLLOS TECNOLÓGICOS E INNOVACIÓN

RESULTADO ESPERADO	INDICADOR	BENEFICIARIOS
Describir las características sociodemográficas de la población estudiada	Resultado descriptivo	Profesionales de la salud, estudiantes en formación Comunicación científica
Aportar a las bases científicas estudios que documenten los factores asociados a la eficacia y seguridad con el tratamiento de aneurismas cerebrales no rotos con DF.	Generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos.	Profesionales y personal en formación de sector salud.
Estimular el nuevo desarrollo de nuevos trabajos de investigación prospectivos evaluando el desenlace de los pacientes con esta enfermedad.	Apropiación del conocimiento	Profesionales en la salud Personal en formación del área de la salud, profesionales asistenciales.
Contribuir al proceso de formación del recurso humano a nivel profesional de la UNAB, así como bases de apoyo para la investigación en salud, ya que este trabajo es un proyecto de grado para la formación de un especialista en radiología intervencionista	Fortalecimiento de la capacidad científica	Profesionales en formación en salud de posgrado, estudiantes y docentes de la UNAB.
El desarrollo de esta investigación contribuirá al fortalecimiento del conocimiento científico como parte de la formación profesional de personal médico.	Trabajo de grado	El autor

CONDUCTORES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA INSTITUCIONAL

OBJETIVO DE LA PROPUESTA	RESULTADO/PRODUCTO ESPERADO	INDICADOR	BENEFICIARIO
Formación de recurso humano a nivel de posgrado	Proyecto de investigación de grado de especialización	Manuscrito de desarrollo de proyecto de investigación	Especialización de Radiología e imágenes diagnóstica de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

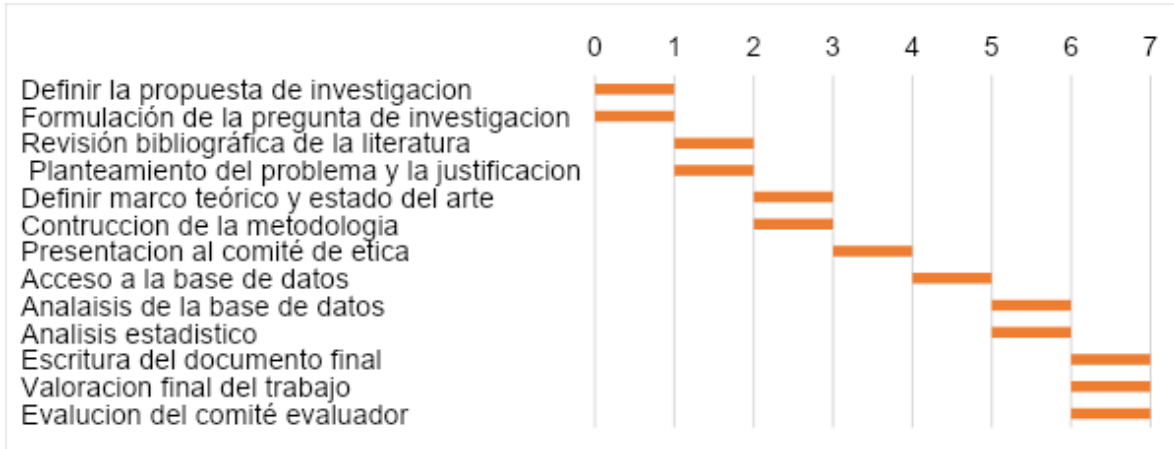


DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

IMPACTO ESPERADO	PLAZO (AÑOS) DESPUÉS DE FINALIZADO EL PROYECTO: CORTO (1-4), MEDIANO (5-9), LARGO (10 O MÁS)	INDICADOR VERIFICABLE	BENEFICIARIO
Generar un artículo de investigación que será enviado a una revista médica.	Un artículo que plasme los resultados obtenidos en el estudio y la discusión de los mismos. (Mediano plazo)	Manuscrito del artículo que será enviado a la editorial de la revista sin requerir ser aprobado para publicación.	En general las Comunidades Científicas
Presentación en eventos científicos de ser aceptado ya sea poster o presentación oral	Presentación en Power Point o poster. (Mediano plazo)	Congresos nacionales e internacionales	Línea de investigación en radiología e imágenes diagnósticas - Neurointervencionismo - Comunidades científicas
Creación de grupos de investigación de radiología e imágenes diagnósticas - Neurointervencionismo	(Corto plazo)	Registro en la base de datos de Colciencias	Profesionales de la salud y estudiantes en formación para la producción bibliográfica
Centro de referencia en manejo de pacientes con aneurismas intracraneales con DF	(Largo plazo)	Centro de referencia manejo aneurismas intracraneales en el nororiente colombiano	Comunidad médica



11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



12. PRESUPUESTO

RUBRO	FUENTE DE FINANCIACIÓN		TOTAL
	UNAB - FOSCAL	INVESTIGADORES	
PERSONAL			
Honorarios para especialista (1) y asesor epidemiológico (1)	\$2.000.000 mensual	0	\$12.000000
EQUIPOS			
Computadores, impresoras, SOFTWARE	0	\$ 2.000.000	\$ 2.000.000
Stata 14	\$ 500.000	0	\$ 500.000
MATERIAL			
BIBLIOGRAFICO			
Suscripción a revistas y bases de datos, Compra de artículos.	\$ 2.000.000	0	\$ 2.000.000
DESPLAZAMIENTO PARA PONENCIA PUBLICACIONES			
Costos de la publicación	0	\$ 1.000.000	\$ 1.000.000
TOTAL	\$16.500.000	\$ 4.000.000	\$20.500.000

13. BIBLIOGRAFIA

1. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355:928-939
2. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery*. 2013;73:213-217.
3. Bonneville, F., Sourour, N., & Biondi, A. (2006). Intracranial Aneurysms: an Overview. *Neuroimaging Clinics of North America*, 16(3), 371–382
4. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 226–36
5. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkehal GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306–18
6. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK: Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014; 30: 328–37
7. D'Souza S: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 222–40.
8. Van Dijk JM, Groen RJ, Ter Laan M, Jeltema JR, Mooij JJ, Metzemaekers JD: Surgical clipping as the preferred treatment for aneurysms of the middle cerebral artery. *Wien: Acta Neurochir* 2011; 153: 2111–7.
9. Lv X, Jiang C, Li Y, et al. Treatment of giant intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2009; 15: 135–144.
10. Lv, X., Yang, H., Liu, P., & Li, Y. (2016). Flow-diverter devices in the treatment of intracranial aneurysms: A meta-analysis and systematic review. *The Neuroradiology Journal*, 29(1), 66–71.
- 11 Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 1997; 336(1):28
- 12 Lawton, M. T., & Vates, G. E. (2017). Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 257–266.
- 13 Lv, X., Jiang, C., Li, Y., Yang, X., Zhang, J., & Wu, Z. (2009). Treatment of Giant Intracranial Aneurysms. *Interventional Neuroradiology*, 15(2), 135–144.

14 Shimada, T., Toyoda, K., Hagiwara, N., Sayama, T., Inoue, T., Yasumori, K., & Okada, Y. (2005). Recurrent embolic stroke originating from an internal carotid aneurysm in a young adult. *Journal of the Neurological Sciences*, 232(1-2), 115–117.

15 Martin AJ, Hetts SW, Dillon WP, Higashida RT, Halbach V, Dowd CF, et al. MR imaging of partially thrombosed cerebral aneurysms: characteristics and evolution. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:346–351.

16 Shimada, T., Toyoda, K., Hagiwara, N., Sayama, T., Inoue, T., Yasumori, K., & Okada, Y. (2005). Recurrent embolic stroke originating from an internal carotid aneurysm in a young adult. *Journal of the Neurological Sciences*, 232(1-2), 115–117.

17 Chen, M. L., Gupta, A., Chatterjee, A., Khazanova, D., Dou, E., Patel, H., ... Kamel, H. (2018). Association Between Unruptured Intracranial Aneurysms and Downstream Stroke. *Stroke*, 49(9), 2029–2033.

18 Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg* 2015;123:609-17.

19 Cagnazzo, F., Mantilla, D., Rouchaud, A., Brinjikji, W., Lefevre, P.-H., Dargazanli, C., ... Costalat, V. (2018). Endovascular Treatment of Very Large and Giant Intracranial Aneurysms: Comparison between Reconstructive and Deconstructive Techniques—A Meta-Analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 39(5), 852–858.

20 Briganti, F., Leone, G., Marseglia, M., Mariniello, G., Caranci, F., Brunetti, A., & Maiuri, F. (2015). Endovascular treatment of cerebral aneurysms using flow-diverter devices: A systematic review. *The Neuroradiology Journal*, 28(4), 365–375.

21 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(9378):103–110.

22 Becske, T., Kallmes, D. F., Saatci, I., McDougall, C. G., Szikora, I., Lanzino, G., ... Nelson, P. K. (2013). Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Radiology*, 267(3), 858–868. PUFFS

23 Kallmes, D. F., Hanel, R., Lopes, D., Boccardi, E., Bonafe, A., Cekirge, S., ... Lylyk, P. (2014). International Retrospective Study of the Pipeline Embolization Device: A Multicenter Aneurysm Treatment Study. *American Journal of Neuroradiology*, 36(1), 108–115. INTERPER

- 24 Hanel, R. A., Kallmes, D. F., Lopes, D. K., Nelson, P. K., Siddiqui, A., Jabbour, P., ... Puri, A. S. (2019). Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, neurintsurg-2019-015091. PREMIER
- 25 Texakalidis P, Bekelis K, Atallah E, Tjournakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Flow diversion with the pipeline embolization device for patients with intracranial aneurysms and antiplatelet therapy: a systematic literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:78-87
- 26 Hyodo, A. Eric M. Deshaies, Christopher S. Eddleman, and Alan S, Boulos, (Eds): handbook of neuroendovascular surgery. *Acta Neurochir* 154, 1537–1538 (2012).
- 27 Asaithambi G., Adil M. M., Chaudhry S. A., Qureshi A. I. Incidences of unruptured intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: results of a statewide study. *Journal of vascular and interventional neurology*. 2014;7(3):14–17.
- 28 Williams LN, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms [published correction appears in *Neurol Clin Pract*. 2014 Apr;4(2):98]. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):99-108. doi:10.1212/CPJ.0b013e31828d9f6b
- 29 Ravindran, K., Salem, M. M., Alturki, A. Y., Thomas, A. J., Ogilvy, C. S., & Moore, J. M. (2019). Endothelialization following Flow Diversion for Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *American Journal of Neuroradiology*
- 30 Becske, T., Kallmes, D. F., Saatci, I., McDougall, C. G., Szikora, I., Lanzino, G., ... Nelson, P. K. (2013). Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Radiology*, 267(3), 858–868.