



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Clipaje microquirúrgico frente a embolización
endovascular en la hemorragia subaracnoidea
aneurismática: estudio de cohortes retrospectivo
sobre efectividad y seguridad en un centro de alto
volumen.**

Alumno: D. Antonio García López

Tutora: Dra. Rosa María Sánchez Pérez

Curso: 2021/2022

ABREVIATURAS

HSA	Hemorragia subaracnoidea
SNC	Sistema nervioso central
LCR	Líquido cefalorraquídeo
ECG	Electrocardiograma
TAC	Tomografía axial computarizada
WFNS	World Federation of Neurological Surgeons
HIV	Hemorragia intraventricular
VL	Ventrículo lateral
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
mRS	Escala de Rankin modificada
ACoA	Arteria comunicante anterior
ACoP	Arteria comunicante posterior
ACM	Arteria cerebral media
AChA	Arteria coroidea anterior
ACI	Arteria carótida interna
RR	Riesgo relativo
OR	Odds ratio
RAR	Reducción absoluta del riesgo
CEI	Comité de Ética de Investigación

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática es una compleja patología cerebrovascular con un elevado riesgo de morbimortalidad, provocada por la rotura de un aneurisma cerebral. Su principal complicación es el resangrado por lo que el tratamiento tiene como objetivo principal la oclusión precoz del aneurisma. Para ello se dispone del tratamiento microquirúrgico y endovascular. El objetivo de este estudio es comparar la efectividad y seguridad de ambas técnicas.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, un centro de elevada experiencia en patología cerebrovascular. Se revisaron un total de 192 casos consecutivos de HSA aneurismática atendidos entre 2019 y 2021. Se estudió la efectividad de ambos tratamientos analizando el estado funcional y de supervivencia de los pacientes al año de la HSA, mediante la escala modificada de Rankin (mRS). La oclusión aneurismática se determinó mediante angiografía tras el tratamiento. Se analizaron el número de complicaciones relacionadas con la técnica en ambos grupos.

Resultados: Se incluyeron un total de 160 casos, 106 (66,3%) embolizados y 54 (33,7%) clipados. Al año de la HSA, se observó un mal resultado funcional (mRS 3-5) en el 15,1% de los casos embolizados y un 16,7% de los casos clipados (RR 1,1; IC95% 0,6-1,9; $p=0,79$). La mortalidad al año de la HSA fue similar en ambos grupos (20,8% vs 16,7%; RR 1,1; IC95% 0,8-1,4; $p=0,54$). La capacidad de la microcirugía de conseguir una oclusión aneurismática completa fue mayor (87% vs 62,3%; RR 2,8; IC95% 1,4-5,7; $p=0,001$). No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de complicaciones entre ambos grupos.

Conclusiones: La supervivencia, estado funcional al año de la HSA y riesgo de complicaciones fue similar en ambos grupos de tratamiento. La microcirugía fue superior a la embolización en la capacidad de oclusión aneurismática.

Palabras clave: hemorragia subaracnoidea. Aneurisma intracraneal. Resultados. Complicaciones.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) is a complex neurovascular disorder with high risk of mortality and disability. Aneurysm rebleeding is associated with a poor prognosis. Therefore, prompt aneurysm obliteration is a crucial step in the treatment of this condition. The aneurysm treatment can be done with microsurgical clipping or endovascular coiling. The study purpose is to compare the effectiveness and safety of both treatment modalities.

Materials and methods: We retrospectively analyzed the medical records of 192 aneurysmal SAH patients who underwent treatment between 2019 and 2021 in Virgen de la Arrixaca University Hospital, a high-volume center. The primary outcome was functional status and survival at one year after de SAH measured by the modified Rankin scale (mRS). We also analyzed the occlusion rate and complications of both techniques.

Results: A total of 160 patients were included in this study, of which 106 (66.3%) underwent coil embolization and 54 (33.7%) received microsurgical clipping. One year after treatment, a poor outcome (mRS score 3-5) was observed in 15.1% of the coiled patients and in 16.7% of the clipped patients (RR 1.1, 95% CI 0.6-1.9; p=0.79). One year after SAH, mortality was similar between both groups (20.8% vs 16.7%, RR 1.1, 95% CI 0.8-1.4; p=0.54). The occlusion rate was better in the clipping group (87% vs 62.3%, RR 2.8, 95% CI 1.4-5.7; p=0.001). We did not find any differences in the risk of technical complications between surgical and endovascular group.

Conclusions: The survival, functional status and technical complications were similar in clipped and coiled patients at one year after SAH. Microsurgical clipping was superior in terms of aneurysm occlusion.

Key words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Brain aneurysm. Treatment outcomes. Complications.

ÍNDICE

Aspectos preliminares

Abreviaturas	2
Resumen	3
Abstract	4

TFM

Introducción	7
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología	18
Resultados	22
Discusión	25
Conclusiones	30
Bibliografía	30
Anexos	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. El espacio subaracnoideo y su contenido	7
Figura 2. Aneurisma cerebral	8
Figura 3. Diagnóstico de HSA por TAC simple	10
Figura 4. Embolización endovascular	13
Figura 5. Las cisternas basales a través del microscopio	14
Figura 6. Clipaje quirúrgico	14
Figura 7. Diagrama de flujo de casos analizados e incluidos	22

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de la WFNS	11
Tabla 2. Escala de Fisher modificada	11
Tabla 3. Escala modificada de Rankin	17
Tabla 4. Características basales y su distribución en ambos grupos	23
Tabla 5. Localización de los aneurismas en la muestra y ambos grupos	23
Tabla 6. Comparación del grupo quirúrgico y endovascular	24

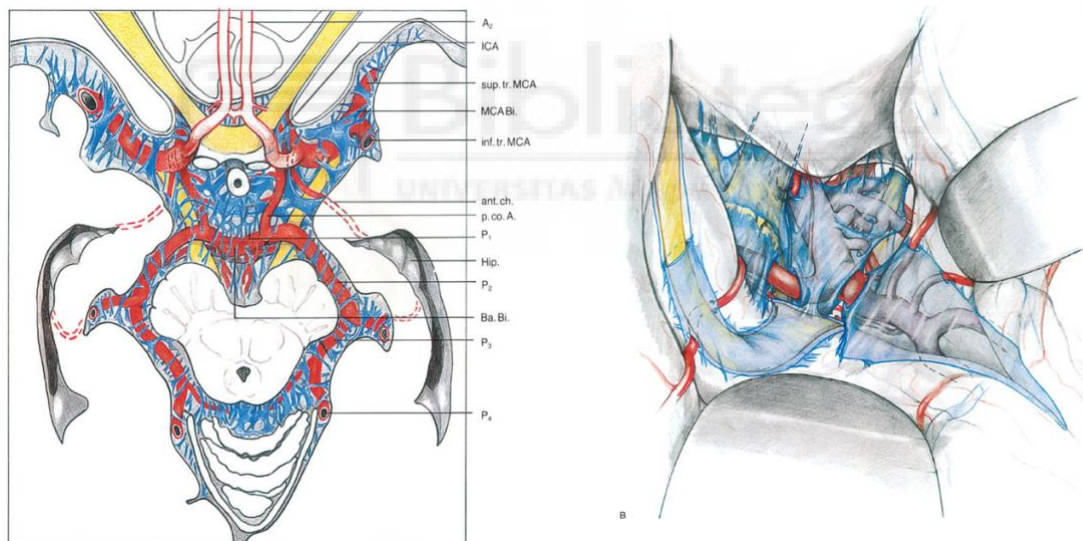


1. INTRODUCCIÓN

1.1. La hemorragia subaracnoidea aneurismática: Definición y Epidemiología

La hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática consiste en la aparición brusca de un sangrado en el espacio subaracnoideo producido por la rotura de un aneurisma cerebral. El subaracnoideo es un espacio real situado en el sistema nervioso central (SNC) ubicado entre la aracnoides (por fuera) y la piamadre (por dentro). Se trata de un espacio por el que circula el líquido cefalorraquídeo (LCR), contiene arterias y venas y en la base del cráneo contiene parte del recorrido de los pares craneales (Figura 1).

Figura 1. El espacio subaracnoideo y su contenido



Tomado de: Yaşargil MG. Microsurgical anatomy of the basal cisterns and vessels of the brain, diagnostic studies, general operative techniques and pathological considerations of the intracranial aneurysms. Stuttgart: Thieme; 1984. 371 p. (Microneurosurgery / M. G. Yaşargil).

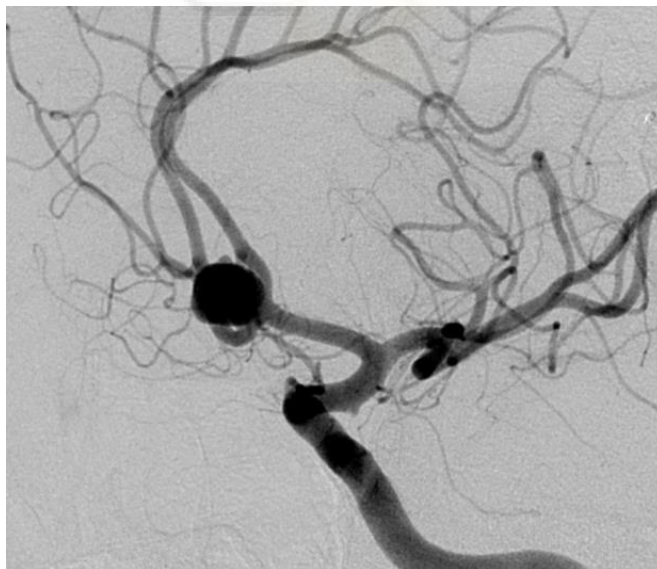
La HSA aneurismática tiene una incidencia global de 9/100.000 habitantes/año [1], aunque con variaciones regionales. La incidencia más baja se ha descrito en Sudamérica y América Central (4,2/100.000 habitantes/año) y la más alta en Japón y Finlandia (22,7/100.000 habitantes/año y 19,7/100.000 habitantes/año respectivamente) [1]. La HSA aneurismática es un tipo de ictus hemorrágico que representa el 5% del total de los

ictus en prevalencia [2]. A pesar de su baja frecuencia, es el tipo de ictus con mayor mortalidad y morbilidad. La mortalidad estimada en los treinta primeros días del evento hemorrágico es de 36-42% [3,4,5]. El riesgo de dependencia en los supervivientes es alto, llegando al 50% en algunas series [6,7,8].

1.2. El aneurisma cerebral

Se trata de una dilatación patológica de una arteria cerebral que preserva la estructura histológica de la misma, a diferencia del pseudoaneurisma. Los aneurismas cerebrales se suelen producir por estrés hemodinámico en un punto concreto de la arteria, normalmente en zonas de bifurcación (Figura 2). También se pueden producir por una lesión directa sobre la arteria por un traumatismo o una intervención quirúrgica o por un proceso infeccioso que afecte a la pared arterial. Los principales factores de riesgo conocidos para el desarrollo de un aneurisma cerebral son la hipertensión, tabaquismo, consumo de alcohol, historia familiar y el sexo femenino [1,2,9,10].

Figura 2. Aneurisma cerebral



Arteriografía cerebral donde se observa un aneurisma localizado en la arteria comunicante anterior.

Algunas enfermedades congénitas como la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, el síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos, neurofibromatosis tipo I

y la displasia fibromuscular están asociados a la aparición de aneurismas cerebrales [11,12].

La mayoría de los aneurismas se localizan en la circulación anterior del polígono de Willis, mientras que los aneurismas de circulación posterior (vértebro-basilar) representan el 10-12% aproximadamente [13]. La práctica totalidad de los aneurismas cerebrales son de tipo sacular, y su rotura es la principal causa de HSA espontánea [14]. Menos del 10% de los aneurismas cerebrales son de tipo fusiforme y suelen afectar a la circulación posterior [15]. Los factores asociados a la rotura de un aneurisma cerebral son el tamaño mayor de 1 cm y la localización en la circulación posterior. Las localizaciones aneurismáticas con mayor riesgo de rotura son el top de la arteria basilar, arteria cerebral posterior y el origen de la arteria comunicante posterior [16,17]. El riesgo anual de rotura de un aneurisma cerebral se estima en un 0,95% [18].

1.3. Clínica, diagnóstico y manejo médico de la HSA aneurismática

La presentación clínica típica de la HSA aneurismática consiste en una cefalea brusca e intensa, definida frecuentemente por los pacientes como la peor cefalea de su vida [19]. La cefalea se suele asociar con otros síntomas como las náuseas, vómitos, rigidez de nuca y fotofobia, derivados de la irritación meníngea [20]. Se pueden asociar otros síntomas que ayudan a localizar el aneurisma roto como la debilidad en miembros inferiores (aneurismas de arteria comunicante anterior), parálisis del III par craneal o midriasis ipsilateral (aneurismas de arteria comunicante posterior), dolor orbitario y oftalmoplejía (aneurismas de arteria carótida intracavernosa), pérdida de agudeza visual (aneurismas de arteria carótida, segmento clinoideo) y síntomas de disfunción del tronco del encéfalo (aneurismas de circulación posterior) [20,21]. Puede aparecer otros signos de neurológicos de gravedad como el deterioro del nivel de consciencia y déficit motor focal, dependiendo de la gravedad de la hemorragia. En el 30% de los casos se produce una cefalea más leve semanas antes del evento de HSA que se ha relacionado con una pequeña fuga de sangre por el aneurisma que se conoce como cefalea centinela [22,23].

Además de manifestaciones neurológicas, la HSA aneurismática se puede presentar con otros signos relacionados con otros sistemas. A nivel cardiaco, se pueden observar cambios en el ECG que sugieran un síndrome coronario agudo, como cambios en el segmento ST y en la onda T. Además, se pueden producir arritmias por la descarga de catecolaminas a nivel sistémico, elevación de troponinas y disfunción del miocardio [24]. A nivel pulmonar se puede producir el llamado edema pulmonar neurogénico, que se produce por la descarga adrenérgica masiva junto con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo [25].

Tras la realización de la historia clínica inicial y comprobar la estabilidad hemodinámica del paciente, se debe realizar un TAC craneal simple (Figura 3) para confirmar la sospecha clínica de HSA y descartar sus complicaciones precoces . En ocasiones el TAC inicial es negativo por lo que se debe realizar una punción lumbar para poder descartar definitivamente la existencia de una HSA [26]. A continuación, se debe realizar un TAC de arterias cerebrales para poder confirmar y localizar el aneurisma cerebral. En la mayoría de los casos se realiza una angiografía cerebral para definir con mayor detalle la morfología del aneurisma y la anatomía cerebrovascular, con el fin de definir el tratamiento del aneurisma roto (Figura 2).

Figura 3. Diagnóstico de HSA por TAC simple



Se observa una ocupación de las cisternas basales por sangre (material hiperdenso), en especial en la cisterna silviana derecha.

Para poder objetivar la gravedad clínica al ingreso de la HSA aneurismática se utiliza actualmente la escala de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) [27] (Tabla 1). Un mayor grado se relaciona con una mayor gravedad y peor pronóstico. También se debe utilizar la escala de Fisher modificada (Tabla 2) que permite cuantificar la cantidad de sangre que se observa en el TAC simple y se permite establecer el riesgo de complicaciones vasculares tardías [28,29]. La mortalidad por HSA aneurismática está directamente relacionada con la cantidad de sangrado inicial y el estado neurológico al ingreso [30]. Las complicaciones neurológicas de la HSA aneurismática son:

- 1) Resangrado del aneurisma.
- 2) Hidrocefalia aguda.
- 3) Vasospasmo e Isquemia cerebral tardía
- 4) Hidrocefalia crónica

Tabla 1. Escala de la WFNS

WFNS score	Escala de Glasgow	Déficit motor
I	15	Ausente
II	14-13	Ausente
III	14-13	Presente
IV	12-7	Presente o ausente
V	6-3	Presente o ausente

WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies

Tabla 2. Escala de Fisher modificada

Escala Fisher modificada	TAC simple
0	Sin HSA ni HIV
1	HSA fina, sin HIV
2	HSA fina, con HIV en ambos VL
3	HSA gruesa, sin HIV
4	HSA gruesa, con HIV en ambos VL

HSA: hemorragia subaracnoidea; HIV: hemorragia intraventricular; VL: ventrículos laterales.

1.4. Los tratamientos del aneurisma roto

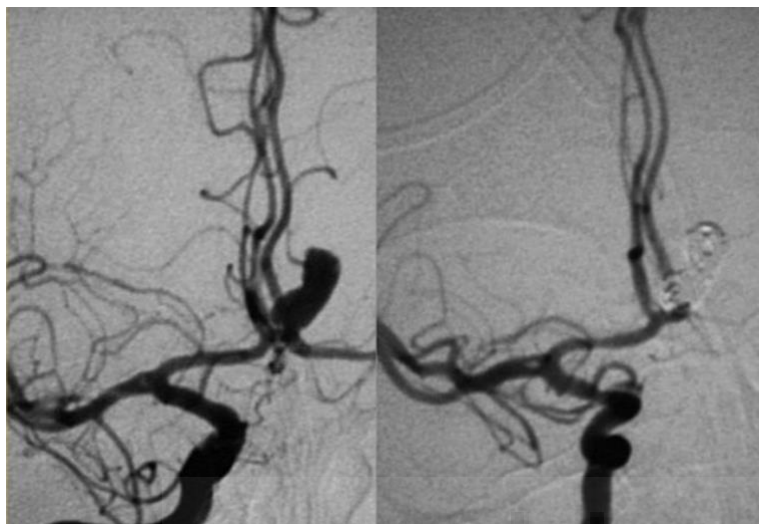
La prioridad terapéutica básica en los pacientes con HSA aneurismática es la exclusión precoz del aneurisma cerebral del resto de la circulación intracraneal. Con esto se pretende eliminar la principal complicación precoz de esta patología; el resangrado. Existen dos formas de eliminar el paso de flujo sanguíneo al interior del aneurisma, que se detallan a continuación.

1.4.1. La embolización endovascular

La embolización de los aneurismas cerebrales consiste en el cierre endovascular de los mismos mediante coils, accediendo a la circulación intracraneal a través de una punción en la arteria ilíaca externa o radial (Figura 4). Este tratamiento comienza su desarrollo en los años 90, cuando Guglielmi desarrolla el primer sistema de coils [31]. Esta modalidad de tratamiento fue prometedora en un primer momento ya que permitía el cierre del aneurisma con una técnica mínimamente invasiva para el paciente, sin necesidad de realizar una craneotomía. Sin embargo, la experiencia inicial no fue favorable en cuanto a la tasa inicial de cierre completo del aneurisma y en cuanto al riesgo de repermeabilización precoz (38% y 17%, respectivamente) [32,33]. Esto llevó a un rápido desarrollo tecnológico de nuevos tipos de material de embolización. Los HydroCoils permitieron ampliar la indicación de la embolización a aneurismas más complejos y se pudo reducir el riesgo de recurrencia, comparado con los coils de platino [34]. Otro paso relevante en la técnica fue el uso de la embolización asistida con balón. Esto permite aumentar la seguridad del procedimiento ya que se posiciona un dispositivo tipo balón que protege el cuello aneurismático mientras se colocan los coils mediante un microcatéter. Esto puede evitar que se oblitere la arteria de la que depende el aneurisma [35]. Así mismo, se ha desarrollado la tecnología de embolización asistida con stent que permite mejorar la tasa de oclusión y el empaquetado de los coils en aneurismas gigantes y con cuello ancho [36]. Para aquellos aneurismas en los que no es posible la colocación de coils, se ha desarrollado la tecnología del stent derivador de flujo. Se trata de un dispositivo que se coloca a nivel endovascular, en la arteria que contiene el aneurisma, sin introducir ningún material en el interior de este. Esto

consigue la trombosis del aneurisma mediante la alteración del flujo sanguíneo en su interior y mediante la proliferación de endotelio a través de la malla del stent en el cuello aneurismático [36,37].

Figura 4. La embolización endovascular



1.4.2. El clipaje microquirúrgico

El tratamiento neuroquirúrgico de los aneurismas cerebrales se inicia en 1937 con los trabajos de Dandy [38]. Con la introducción del microscopio quirúrgico en la práctica de la Neurocirugía en los años 70, el perfeccionamiento de la técnica microquirúrgica y los avances en el conocimiento de la anatomía quirúrgica craneal, la neurocirugía de los aneurismas se convierte en una técnica segura y efectiva [39,40]. El procedimiento consiste en la apertura de la piel y el cráneo (craneotomía), con diferentes técnicas dependiendo de la localización del aneurisma. A continuación, se abre la duramadre y se realiza una disección de las cisternas de la base con la ayuda del microscopio quirúrgico y las técnicas microquirúrgicas (Figura 5). El siguiente paso consiste en localizar la arteria que contiene al aneurisma y utilizar este punto como control proximal en caso de resangrado intraoperatorio. Después se localiza el aneurisma, se disecciona de las estructuras adyacentes, se identifica bien su anatomía (cuello, fondo y arterias perforantes asociadas) y se coloca un pequeño clip de titanio en el cuello de aneurisma

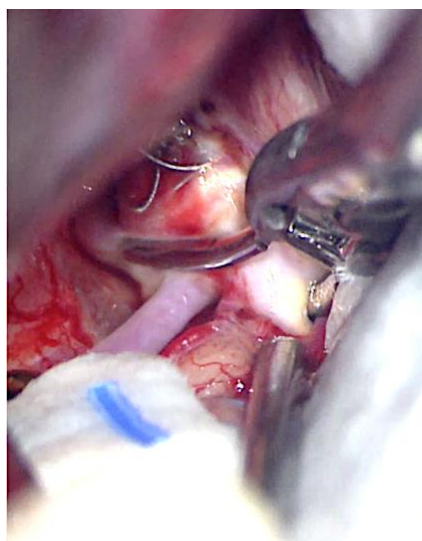
(Figura 6). Tras esto, se comprueba que la arteria que contiene al aneurisma no está ocluida, no hay compromiso de arterias perforantes y el aneurisma está correctamente excluido de la circulación intracraneal. Para comprobar esta exclusión se utiliza la tecnología del Doppler y la vídeo-angiografía intraoperatoria. Una vez asegurado el aneurisma se procede a evacuar el hematoma cerebral asociado a la HSA (si es el caso), el lavado del contenido hemático de las cisternas basales y la apertura de la *lamina terminalis* en pacientes con hidrocefalia asociada.

Figura 5. Las cisternas basales a través del microscopio quirúrgico



Se observa el nervio óptico y arteria carótida interna en la cisterna optocarotídea, en un abordaje pterional transilviano izquierdo.

Figura 6. El clipaje quirúrgico



1.4.3. El *timing* del tratamiento del aneurisma

Se define *timing* como el tiempo transcurrido desde el debut de la HSA hasta el cierre del aneurisma roto. Antes de la publicación de los trabajos de G. Yasargil [41], se llevaba a cabo el tratamiento del aneurisma roto una vez transcurridas 2-3 semanas del debut de la HSA para que el cerebro estuviera más relajado y menos tumefacto. Sin embargo, en la actualidad sabemos que el tratamiento precoz del aneurisma previene el resangrado y permite mantener una presión arterial media (PAM) más elevada de forma precoz para prevenir el vasospasmo. El tratamiento del aneurisma en las primeras 24-72 horas tras la HSA se ha asociado con un mejor resultado neurológico a largo plazo [42,43,44].

1.5. Clipaje vs. Embolización: La evidencia científica

El debate sobre si un aneurisma debe tratarse mediante microcirugía o embolización es un clásico de las neurociencias, acumula artículos científicos, textos académicos y sesiones de congresos, pero sigue siendo una pregunta sin una respuesta definida. En 2005 se publicó el estudio ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial), un ensayo clínico multicéntrico con 2143 pacientes incluidos [45]. En este estudio se comparó la embolización y el clipaje de los aneurismas en la HSA en términos de mortalidad y estado funcional neurológico al año de la hemorragia. El estado funcional se objetivó mediante la escala modificada de Rankin (mRS) [46] (Tabla 3). La embolización mostró, en estos términos, mejores resultados que el tratamiento microquirúrgico. La diferencia de mortalidad se mantuvo en los resultados publicados de la misma cohorte a los 5 años de la hemorragia [47], pero la diferencia se redujo del 7,4 al 3%. Sin embargo, el riesgo de resangrado fue mayor en el grupo de pacientes tratados con embolización frente a los tratados con clipaje, tanto al año como a los 5 años de la hemorragia. El riesgo de epilepsia fue mayor en el grupo quirúrgico que en el endovascular. Estos resultados provocaron un cambio de tendencia mundial en el tratamiento de los aneurismas rotos en favor del tratamiento endovascular [48]. En el año 2012 comenzó el estudio ISAT-II [49], diseñado para suplir las carencias del ISAT original y cuya finalización está prevista para el año 2024.

El siguiente ensayo clínico diseñado para contrastar los resultados del ISAT fue el estudio BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial) publicado en 2012 [50]. Se trata de un estudio realizado en un centro neuroquirúrgico de alto nivel de experiencia en patología cerebrovascular con una distribución más homogénea de gravedad clínica y localización del aneurisma. El estudio analizó los resultados clínicos de 471 pacientes y se objetivó un mejor resultado de los pacientes tratados con embolización, al año de la HSA. Esta superioridad no se mantuvo en los resultados a los 3 años de la hemorragia, a excepción de los pacientes con aneurismas de circulación posterior, donde la embolización siguió siendo superior [51]. La superioridad del tratamiento endovascular no pudo demostrarse en el análisis realizado a los 6 años en la misma cohorte [52]. Este estudio a largo plazo demostró la superioridad del tratamiento quirúrgico en exclusión del aneurisma de la circulación intracraneal, con una mayor probabilidad de necesitar retratamiento en el grupo endovascular. En la revisión de la colaboración Cochrane sobre esta cuestión, publicado en 2018 [53], se describe un beneficio del tratamiento endovascular en resultado funcional, sin encontrar diferencia significativa en el riesgo de muerte al año de la HSA entre ambos grupos. La diferencia en el resultado funcional no se mantiene a los 5 años de seguimiento aunque si se describe una diferencia en favor del tratamiento endovascular a los 10 años. Se describe un mayor riesgo de isquemia cerebral tardía en el grupo quirúrgico, con un mayor riesgo de resangrado en el endovascular al año y a los 10 años. No se encontraron diferencias significativas en el riesgo de presentar complicaciones tras el procedimiento. En una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2019 [54], el tratamiento microquirúrgico mostró menor mortalidad, menor riesgo de resangrado y menor probabilidad de precisar retratamientos sobre el aneurisma roto. Sin embargo, el tratamiento endovascular mostró menor riesgo de complicaciones relacionadas con el procedimiento y menor tiempo de rehabilitación. La última revisión sistemática publicada data de diciembre de 2021 y tiene unos resultados similares a la anterior [55]. Añaden la evidencia de una mayor tasa de oclusión aneurismática con la cirugía, con un menor riesgo de vasospasmo en el grupo endovascular. No se encontraron diferencias en los resultados neurológicos de ambos tratamientos al año de la hemorragia, en pacientes que ingresan con una mala situación neurológica.

La mayor parte de la evidencia científica actual sobre la efectividad y seguridad del tratamiento quirúrgico y endovascular en la HSA aneurismática deriva de ensayos clínicos aleatorizados. Estos estudios, cuando están bien diseñados, aportan un grado de evidencia científica alto pero se realizan bajo circunstancias y protocolos estrictos por lo que, en ocasiones, sus resultados no son aplicables a la práctica clínica diaria. Se realiza el presente estudio con el objetivo de contrastar lo publicado en la literatura sobre este tema con los resultados obtenidos en un centro de referencia regional para patología cerebrovascular, en un intento de realizar un estudio tipo *real-world* sobre HSA aneurismática.

Tabla 3. Escala modificada de Rankin

mRS	Descripción
0	Sin síntomas.
1	Sin discapacidad significativa. Capaz de realizar todas las actividades habituales a pesar de tener algunos síntomas,
2	Discapacidad ligera. Independiente para los cuidados básicos pero incapaz de realizar todas las actividades habituales.
3	Discapacidad moderada. Requiere ayuda pero puede caminar sin asistencia.
4	Discapacidad moderada-severa. Incapaz de atender sus necesidades y caminar sin ayuda.
5	Discapacidad severa. Requiere cuidados de enfermería constantes, incapaz de levantarse de la cama e incontinencia.
6	Fallecimiento

2. HIPÓTESIS

2.1. Hipótesis general

El tratamiento quirúrgico y endovascular en la HSA aneurismática son similares en efectividad y seguridad.

2.2. Hipótesis operativa

- Los resultados funcionales y de supervivencia al año de la HSA son similares en ambos grupos.
- La tasa de oclusión aneurismática es similar en ambos grupos.
- El riesgo de complicaciones es similar en ambos grupos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Comparar la efectividad y seguridad del tratamiento microquirúrgico y endovascular en la HSA aneurismática.

3.2. Objetivos específicos

- Estudiar la supervivencia de los pacientes con HSA aneurismática tratados mediante microcirugía y embolización.
- Estudiar el estado funcional de los pacientes con HSA aneurismática tratados mediante microcirugía y embolización.
- Comparar la tasa de oclusión aneurismática con microcirugía y embolización.
- Comparar el riesgo de complicaciones de ambas técnicas.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y analítico, realizado en un solo centro de referencia regional para patología cerebrovascular, con un diseño de tipo cohortes retrospectivo.

4.2. Población de estudio, muestreo y muestra

Los sujetos a estudio son pacientes con HSA aneurismática tratados de forma precoz mediante clipaje microquirúrgico o embolización endovascular (población diana). Se empleó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyen todos aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que fueron tratados en nuestro centro (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia) entre enero de 2019 y enero de 2021. Cada paciente fue valorado al ingreso de forma multidisciplinar por el equipo de Neurocirugía y Neurorradiología Intervencionista para decidir el tratamiento más apropiado en cada caso. Se utilizó un TAC de arterias cerebrales y/o una arteriografía para estudiar las características del aneurisma.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Tener una HSA confirmada con TAC simple o punción lumbar.
2. Confirmación mediante arteriografía y/o TAC de arterias cerebrales del origen aneurismático de la HSA.
3. Haber sido tratado mediante clipaje microquirúrgico o embolización endovascular.
4. Tener un control angiográfico inmediato tras el tratamiento del aneurisma.
5. Control clínico al año de la hemorragia o registro de fallecimiento en el primer año tras el tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Tener una HSA de origen no aneurismático.
2. Haber fallecido antes de recibir tratamiento del aneurisma.
3. Falta de datos clínicos, radiológicos o de seguimiento en la historia clínica.
4. Falta de cumplimiento del periodo de seguimiento y/o paciente no localizable de forma telefónica.

4.3. Fuentes de información y técnica de recogida de datos

La fuente de información para la elaboración de la base de datos ha sido la historia clínica digitalizada en el sistema SELENE® (Siemens Health Services, Madrid,

España). La información angiográfica se obtuvo de los informes realizados por la Sección de Neurorradiología Intervencionista. En aquellos casos en que faltó algún dato relevante del seguimiento se realizó una entrevista telefónica con el paciente o con alguno de sus familiares, con el fin de minimizar las pérdidas. Los datos fueron recogidos en el programa SPSS *Statistics* de forma anonimizada. La secuencia de anonimización era solo conocida por el investigador principal y tanto ésta como la base de datos fue custodiada debidamente bajo contraseña. Durante la fase de recogida de datos se llevó a cabo el control, revisión y corrección de errores de transcripción. Antes de realizar el análisis de los datos, se realizó una revisión de estos en busca de errores.

4.4. Variables del estudio

4.4.1. Variables independientes:

- Edad al diagnóstico: cuantitativa continua expresada en años.
- Sexo: cualitativa dicotómica.
- WFNS al ingreso: cualitativa ordinal.
- Fisher modificado al ingreso: cualitativa ordinal.
- Localización del aneurisma: cualitativa nominal.
- Tipo de tratamiento del aneurisma: cualitativa dicotómica.

4.4.2. Variables dependientes:

- Estado funcional medido con la escala de Rankin modificada (mRS): cualitativa ordinal.
- Oclusión aneurismática: cualitativa dicotómica.
- Complicaciones del tratamiento: cualitativa nominal. Se definió complicación mayor como aquella que produce secuelas permanentes o la muerte; el resto se clasificaron como complicaciones menores.

Se consideró un mal resultado funcional a un mRS mayor de 2.

4.5. Análisis de los datos

Una vez revisada la base de datos se realizó un análisis descriptivo de la muestra y se compararon las características basales de ambos grupos de tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo de la localización de los aneurismas y su relación con los grupos de tratamiento. Se compararon las variables mRS, mortalidad, oclusión aneurismática y complicaciones en ambos grupos de tratamiento. Se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para confirmar que la variable edad al diagnóstico tuvo una distribución normal en la muestra. Se empleó el test T de Student para muestras independientes para comparar medias. Para comparar variables cualitativas se empleó el test Chi-cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS versión 24 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4.6. Plan de trabajo

- Revisión bibliográfica: Noviembre 2021.
- Solicitud de permiso al CEI: Noviembre 2021.
- Recogida de datos: Diciembre 2021 – Febrero 2022.
- Análisis estadístico y redacción de resultados: Marzo 2022.
- Redacción y revisión del TFM: Abril – Junio 2022.

4.7. Presupuesto y conflicto de interés

El proyecto no cuenta con financiación de ningún tipo. El autor declara que no tiene conflictos de interés.

4.8. Aspectos éticos

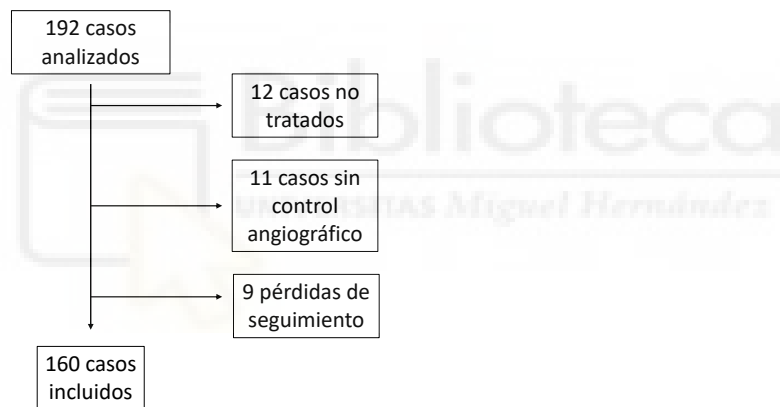
El estudio se ha realizado en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Anexo 1). Código Interno: 2021-

11-1-HCUVA. El consentimiento informado de los pacientes no se requirió dada la naturaleza retrospectiva del estudio. El proyecto cuenta un informe favorable de la Oficina de Investigación Responsable de la UMH (Anexo 2); registro provisional número 220525184914.

5. RESULTADOS

Se han analizado un total de 192 casos de HSA aneurismática y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el número de casos incluidos fue de 160 (Figura 7).

Figura 7. Diagrama de flujo de casos analizados e incluidos



Las características basales, clínicas y radiológicas de los pacientes de la muestra se resumen en la Tabla 4. Dichas características fueron similares y comparables en ambos grupos de tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Características basales de la muestra y su distribución en ambos grupos de tratamiento

	Total (n=160)	Clip (n=54)	Coil (n=106)	p
Edad (media \pm DE)	54,1 (14,1)	52,8 (15)	54,8 (13,7)	0,2
Sexo				
Mujeres	97 (60,6%)	32 (59,3%)	65 (61,3%)	0,8
Hombres	63 (39,4%)	22 (40,7%)	41 (38,7%)	
WFNS				
I-II	101 (63,1%)	36 (66,7%)	65 (61,3%)	0,5
III-V	59 (36,9%)	18 (33,3%)	41 (38,7%)	
Fisher mod				
0-2	69 (43,1%)	25 (46,3%)	44 (41,5%)	0,6
3-4	90 (56,3%)	29 (53,7%)	62 (58,5%)	

DE: desviación estándar; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons.

La localización predominante del aneurisma cerebral fue la arteria comunicante anterior, seguida de la arteria comunicante posterior y la arteria cerebral media. Las localizaciones menos frecuentes fueron la arteria pericallosa, arteria coroidea anterior y arteria oftálmica (Tabla 5). La embolización fue el tratamiento predominante en todas las localizaciones, a excepción de los aneurismas de ACM, arteria pericallosa, arteria coroidea anterior y arteria oftálmica (Tabla 5). Los aneurismas de circulación posterior tuvieron una distribución uniforme en ambos grupos.

Tabla 5. Localización aneurismática en el total de la muestra y en ambos grupos de tratamiento

Aneurisma	Total (n=160)	Clip (n=54)	Coil (n=106)
ACoA	58 (36,3%)	16 (27,6%)	42 (72,4%)
ACoP	34 (21,3%)	4 (11,8%)	30 (88,2%)
ACM	33 (20,6%)	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Art. Pericallosa	6 (3,8%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
AChA	2 (1,3%)	2 (100%)	0
Art. Oftálmica	5 (3,1%)	3 (60%)	2 (40%)
ACI bifurcación	10 (6,3%)	3 (30%)	7 (70%)
C. Posterior	12 (7,5%)	5 (41,7%)	7 (58,3%)

ACoA: arteria comunicante anterior; ACoP: arteria comunicante posterior; ACM: arteria cerebral media; AChA: arteria coroidea anterior; ACI: arteria carótida interna.

En el conjunto de la muestra, el resultado funcional y de supervivencia medido mediante la escala de Rankin modificada fue de un buen resultado clínico al año (mRS 0-2) en 104 casos (65%), un resultado de dependencia (mRS 3-5) en 25 (15,6%) y fallecimiento (mRS 6) en 31 casos (19,3%).

Se compararon los resultados clínicos al año de la HSA mediante la escala mRS y no se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 6). La mortalidad fue mayor en el grupo endovascular (20,8% frente a 16,7%) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El tratamiento quirúrgico consiguió una mayor tasa de oclusión aneurismática completa (87% frente a 62,3%) siendo la diferencia estadísticamente significativa (Tabla 6). El número de complicaciones relacionadas con el tratamiento fue bajo en ambos grupos, siendo superior en el grupo quirúrgico, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 6).

Tabla 6. Comparación de grupo quirúrgico y endovascular

	Clip (n=54)	Coil (n=106)	RR (IC95%)	p
mRS				
0-2	36 (66,7%)	68 (64,2%)	1,1 (0,7-1,7)	0,75
3-5	9 (16,7%)	16 (15,1%)	1,1 (0,6-1,9)	0,79
6	9 (16,7%)	22 (20,8%)	1,1 (0,8-1,4)	0,54
Oclusión aneur				
Completa	47 (87%)	66 (62,3%)	2,8 (1,4-5,7)	0,001
Parcial	7 (13%)	40 (37,7%)		
Complicaciones				
mayores	5 (9,3%)	5 (4,7%)	1,5 (0,8-2,9)	0,3
menores	9 (16,7%)	8 (7,5%)	1,7 (1-2,8)	0,08

mRS: escala modificada de Rankin.

6. DISCUSIÓN

6.1. Efectividad del tratamiento quirúrgico y endovascular: supervivencia y grado de dependencia al año de la HSA

Tras comparar los resultados funcionales y de supervivencia, al año del evento hemorrágico, no se han encontrado diferencias entre ambos grupos de tratamiento. En cambio, el estudio ISAT [47] demuestra un menor riesgo de muerte o dependencia en el grupo endovascular frente al quirúrgico (23,7% vs 30,6%; RR=0,77; IC 95% 0,69-0,91; p=0,002). En este ensayo clínico se incluyeron pacientes de varios centros con diferencias de volumen y experiencia (entre 60 y 200 casos anuales). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que incluye pacientes de varios centros. Existe una elevada heterogeneidad en la experiencia de los equipos que trataron los aneurismas y se trata de una patología cuyo resultado es muy dependiente de la habilidad y experiencia del equipo. El 70% de los pacientes de este estudio se excluyeron del proceso de aleatorización por lo que existe un elevado riesgo de sesgo de selección. Los aneurismas fueron valorados por equipos multidisciplinares y solamente se incluyeron aquellos que eran potencialmente tratables de ambas formas, algo subjetivo y muy dependiente de la experiencia del equipo tratante. Esto supuso la infrarrepresentación de aneurismas de circulación posterior y de ACM, considerados preferentemente embolizables y clipables, respectivamente. Los pacientes que ingresaron con una mala situación neurológica (WFNS III-V) están infrarrepresentados en el ISAT ya que suponen el 12% y el 11% de los casos asignados al grupo endovascular y quirúrgico, respectivamente. En nuestro estudio existe un mayor equilibrio en la gravedad clínica al ingreso dado que los pacientes con un WFNS III-V supusieron un 39,9% del total. La reducción absoluta del riesgo (RAR) de muerte y discapacidad al año de la HSA fue del 6,9%, cifra considerada por varios autores como demasiado modesta como para suponer un cambio en el paradigma del tratamiento de los aneurismas cerebrales [56].

Una complicación típica y asociada a un claro empeoramiento del pronóstico vital y funcional es el resangrado del aneurisma. En el ISAT, el grupo quirúrgico tuvo 23 resangrados previos al tratamiento frente a los 14 del grupo endovascular,

probablemente debido a un mayor retraso del tratamiento en el primero (1,7 vs 1,1 días). Este hecho compromete la comparabilidad de ambos grupos de tratamiento. En la cohorte del ISAT, el beneficio en supervivencia del tratamiento endovascular se mantuvo a los 5 años de la HSA (RR 0,77; IC95% 0,61-0,98; $p=0,03$), igualándose los resultados funcionales [45].

Resultados similares al ISAT se obtuvieron en el estudio BRAT [50], con una RAR de muerte o dependencia del 10,5% en favor del tratamiento endovascular (OR 1,68; IC95% 1,08-2,61; $p=0,02$). Sin embargo, la diferencia de resultado entre ambos tratamientos no se mantuvo a largo plazo. Los resultados a los 3 y a los 6 años del estudio BRAT [51,52] muestran un mal resultado clínico en el 35% del grupo endovascular frente al 41% del grupo quirúrgico ($p=0,24$).

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis, con 8 ensayos clínicos y 20 estudios de cohortes prospectivos, se analizaron un total de 7.391 casos [55]. En este estudio se describe un riesgo de mal resultado clínico al alta de 1,22 veces más alto en el grupo quirúrgico (RR 1,22; IC 95% 1-1,47, $p=0,04$). Tras estratificar la muestra por gravedad clínica al ingreso según la escala WFNS, la diferencia de resultado observada solamente fue aplicable a los pacientes ingresaron con buena situación clínica (WFNS 1-3), resultados comparables a los obtenidos en el estudio ISAT. No se encontraron diferencias en la mortalidad al alta ni al año de la hemorragia entre ambos grupos. En otra revisión sistemática reciente que analiza un total de 16.130 casos [54] se observa un mayor riesgo de mortalidad en el grupo endovascular (OR 1,17; IC95% 1,04-1,32) aunque este grupo precisó menos rehabilitación. A pesar de los resultados de mortalidad, también reportan una mayor probabilidad de buen resultado funcional en el grupo endovascular. De forma similar, Ikawa et al. no encuentran diferencias significativas en resultado funcional entre ambos tratamientos en el momento del alta hospitalaria, siendo la mortalidad menor en el grupo quirúrgico (7,1% vs 12,2%; $p<0,001$). En la revisión sistemática realizada por la Colaboración Cochrane en 2018 [53], se describen unos resultados funcionales al año de la HSA muy similares al estudio ISAT, del que obtienen la mayor parte de su evidencia. No se encontraron diferencias en cuanto a la mortalidad al año. La diferencia en resultado funcional no se mantuvo en el análisis a 5 años (RR 0,87; IC95% 0,75-1,01).

En el estudio retrospectivo de 583 casos de Wang et al. [57], se observó que el tratamiento quirúrgico fue un factor asociado a un buen resultado clínico al alta. De forma similar, en el estudio retrospectivo de Kurogi et al., se reporta un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria en el grupo endovascular (OR 1,3; IC95% 1,06-1,59; $p=0,013$), sin diferencias en mRS al alta (OR 0,98; IC95% 0,85-1,14; $p=0,76$). Deutsch et al. [58] encuentran un mayor riesgo de mortalidad en el grupo endovascular. En un reciente estudio retrospectivo de 658 casos [59], se obtuvo un peor resultado funcional al alta en el grupo quirúrgico (46,5% vs 33,1%, $p<0,001$) y a los 90 días (19,6% vs 13,8%, $p=0,046$).

6.2. Efectividad del tratamiento quirúrgico y endovascular: oclusión aneurismática

En nuestro estudio se ha observado una superioridad del tratamiento quirúrgico sobre el endovascular en oclusión aneurismática completa (87% frente a 62,3%; $p=0,001$). En el estudio BRAT [52] se demuestra una superioridad de la cirugía frente al tratamiento endovascular con una tasa de oclusión completa del 96% frente al 48% ($p<0,0001$). El grupo endovascular precisó retratamiento por repermeabilización del aneurisma en un 16,4% frente al 4,6% del grupo quirúrgico ($p<0,0001$). En la revisión sistemática y metaanálisis de Zhu et al. [55], se describe una superioridad de la cirugía en oclusión aneurismática (RR 1,21; IC95% 1,15-1,28; $p<0,001$) manteniéndose esta superioridad al año de la hemorragia. Esto se traduce en un riesgo un 48% menor de resangrado tras el tratamiento en el grupo quirúrgico (RR 0,52; IC95% 0,29-0,94; $p=0,03$). Resultados similares se obtuvieron en la revisión sistemática de Ahmed et al. [54], con un riesgo de resangrado en grupo endovascular (OR 2,87; IC95% 1,67-4,93). En esta revisión, la probabilidad de necesitar re-tratamiento por oclusión incompleta o recurrencia del aneurisma fue mayor en el grupo endovascular (OR 4,64; IC95% 2,31-9,29). En la revisión Cochrane [53], el RR de resangrado tras la embolización fue 1,83 (IC95% 1,04-3,23) a un año y de 2,69 (IC95% 1,5-4,8) a 10 años, presumiblemente por deficiencias del tratamiento para conseguir una oclusión aneurismática completa. En el estudio retrospectivo de un solo centro de alto volumen realizado por Natarajan et al. [60], se describe una tasa de oclusión incompleta de 21,7% y 7,6% en el grupo

endovascular y quirúrgico, respectivamente. La mayor parte de los aneurismas tratados con embolización y que presenta una oclusión incompleta o recurrencia precisan tratamiento microquirúrgico. La presencia de coils en el interior del saco aneurismático hace que la cirugía sea de una complejidad técnica mayor y con más riesgos [61,62]. Por ello consideramos que la oclusión aneurismática es un factor crítico para tener en cuenta a la hora de indicar la técnica a aplicar en cada caso.

6.3. Complicaciones de la técnica

El tratamiento endovascular se ha considerado tradicionalmente más seguro por ser menos invasivo, comparado con la microcirugía, que requiere la realización de una craneotomía y un abordaje a la base del cráneo. En la revisión sistemática de Ahmed et al. [54], se describe un menor riesgo de complicaciones en el grupo endovascular (OR 0,36; IC95% 0,24-0,56). Sin embargo, en la revisión Cochrane no se encontraron diferencias entre ambos tratamientos (RR 1,05; IC95% 0,44-2.53). Se ha descrito un mayor riesgo de infección, anemia, hipoproteïnemia y neumonía en el grupo quirúrgico [59]. Sin embargo, en el estudio retrospectivo de 21.905 pacientes de Deutsch et al. [58] no se demuestran diferencias en el riesgo de complicaciones entre ambos grupos. En nuestro estudio, el número de complicaciones fue bajo en ambos grupos y no se encontraron diferencias significativas entre ambos. Por ello, se puede afirmar que el clipaje quirúrgico es una técnica segura cuando es realizada por un equipo con un adecuado entrenamiento y experiencia.

6.4. Aplicabilidad y utilidad de los resultados

La evidencia científica actual ha situado como principal al tratamiento endovascular en la HSA aneurismática, dejando al clipaje microquirúrgico en un segundo lugar. Dados los resultados preliminares de este estudio en vida real, consideramos que es crucial confirmarlos ya que se está exponiendo a estos pacientes a una técnica de tratamiento con una menor capacidad de cierre aneurismático, con un potencial riesgo de resangrados y de re-tratamientos. La expansión a nivel mundial del tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales se produce en detrimento del

entrenamiento y experiencia en microneurocirugía vascular. Esta experiencia es fundamental a la hora de afrontar casos complejos como son la recurrencia de aneurismas previamente embolizados. Consideramos que ambos tratamientos podrían ser equivalentes en resultados funcionales y supervivencia, siendo superior el quirúrgico en oclusión aneurismática. Nuestros resultados pueden ayudar a volver a situar al clipaje en el primer nivel y que la elección de un tratamiento u otro se haga en igualdad de condiciones, siempre pensando en el beneficio al paciente.

6.5. Limitaciones del estudio

Los resultados obtenidos en este estudio deben interpretarse con cautela dada su naturaleza retrospectiva y la posibilidad de que se hayan producido sesgos durante su diseño y realización. A pesar de que la asignación del tipo de tratamiento empleado no pudo ser aleatoria, las características basales estuvieron uniformemente distribuidas en ambos grupos. Los resultados proceden del análisis de pacientes de un solo centro con elevada experiencia en el manejo de la HSA aneurismática por lo que no se deben aplicar a otros centros con un menor volumen de casos. A pesar de la estrategia empleada de minimización de casos perdidos, se produjo una pérdida no despreciable del 16% (32/192). El resultado principal fue el estado funcional y de supervivencia al año de la HSA, lo que supone un tiempo de seguimiento relativamente corto. Se debe ampliar el seguimiento para conocer los efectos de ambos tratamientos a largo plazo. La herramienta utilizada para cuantificar el resultado funcional fue la escala mRS, lo que ha podido producir una falta de precisión para detectar cambios neuropsicológicos más sutiles. Se debe completar el estudio de las implicaciones de una oclusión aneurismática incompleta, en cuanto a la cantidad de retratamientos necesarios y el riesgo de resangrado de un aneurisma previamente tratado.

Este estudio sirve al grupo de trabajo como estudio piloto de un análisis más completo y amplio de toda la serie histórica de HSA aneurismática de nuestro centro, que está formada por 600 casos aproximadamente. Este estudio permitirá comparar los resultados en condiciones experimentales de los ensayos clínicos con los resultados en vida real.

7. CONCLUSIONES

1. La mortalidad tras la HSA aneurismática fue similar en los pacientes tratados con microcirugía y los tratados con embolización.
2. El estado funcional al año de sufrir la HSA fue similar en el grupo quirúrgico y endovascular.
3. El tratamiento quirúrgico consiguió una tasa de oclusión aneurismática completa significativamente mayor que el tratamiento endovascular.
4. El riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento fue similar en el grupo quirúrgico y endovascular.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. diciembre de 2007;78(12):1365-72.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 27 de enero de 2007;369(9558):306-18.
3. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. mayo de 2000;31(5):1054-61.
4. Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, Müller TB, Lindekleiv H, Ingebrigtsen T, et al. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology*. 15 de noviembre de 2011;77(20):1833-9.
5. Fischer T, Johnsen SP, Pedersen L, Gaist D, Sørensen HT, Rothman KJ. Seasonal variation in hospitalization and case fatality of subarachnoid hemorrhage - a nationwide danish study on 9,367 patients. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):32-7.
6. Alleyne CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: have outcomes really

- improved? *Neurology*. 11 de mayo de 2010;74(19):1486-7.
7. Rose MJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an update on the medical complications and treatments strategies seen in these patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. octubre de 2011;24(5):500-7.
 8. le Roux AA, Wallace MC. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. abril de 2010;21(2):235-46.
 9. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. julio de 2011;10(7):626-36.
 10. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, Adami J, Ekbom A, Rinkel GJE, et al. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 2008;79(3):294-9.
 11. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 31 de agosto de 2006;355(9):928-39.
 12. Bor ASE, Rinkel GJE, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain J Neurol*. octubre de 2008;131(Pt 10):2662-5.
 13. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet Lond Engl*. 12 de julio de 2003;362(9378):103-10.
 14. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. julio de 2015;27(3):222-40.
 15. Drake CG, Peerless SJ. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg*. agosto de 1997;87(2):141-62.
 16. Loewenstein JE, Gayle SC, Duffis EJ, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:898052.
 17. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of

- unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. abril de 2007;38(4):1404-10.
18. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 28 de junio de 2012;366(26):2474-82.
 19. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Lee JS, Eisenhauer M, et al. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ*. 28 de octubre de 2010;341:c5204.
 20. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 26 de enero de 2006;354(4):387-96.
 21. Park JH, Park SK, Kim TH, Shin JJ, Shin HS, Hwang YS. Anterior communicating artery aneurysm related to visual symptoms. *J Korean Neurosurg Soc*. septiembre de 2009;46(3):232-8.
 22. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*. septiembre de 1988;45(9):1019-20.
 23. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J, Gerlach R, Setzer M, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. noviembre de 2006;37(11):2733-7.
 24. Mashaly HA, Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage. *Cleve Clin J Med*. marzo de 2008;75 Suppl 2:S26-30.
 25. Mayer SA, Fink ME, Homma S, Sherman D, LiMandri G, Lennihan L, et al. Cardiac injury associated with neurogenic pulmonary edema following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. mayo de 1994;44(5):815-20.
 26. Sidman R, Connolly E, Lemke T. Subarachnoid hemorrhage diagnosis: lumbar puncture is still needed when the computed tomography scan is normal. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. septiembre de 1996;3(9):827-31.
 27. Giraldo EA, Mandrekar JN, Rubin MN, Dupont SA, Zhang Y, Lanzino G, et al. Timing of clinical grade assessment and poor outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. julio de 2012;117(1):15-9.
 28. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al.

- Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. julio de 2006;59(1):21-7; discussion 21-27.
29. Nomura Y, Kawaguchi M, Yoshitani K, Kurita N, Hayashi H, Tamura K, et al. Retrospective analysis of predictors of cerebral vasospasm after ruptured cerebral aneurysm surgery: influence of the location of subarachnoid blood. *J Anesth*. febrero de 2010;24(1):1-6.
30. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. julio de 1994;25(7):1342-7.
31. Debrun GM, Aletich VA, Kehrli P, Misra M, Ausman JI, Charbel F. Selection of cerebral aneurysms for treatment using Guglielmi detachable coils: the preliminary University of Illinois at Chicago experience. *Neurosurgery*. diciembre de 1998;43(6):1281-95; discussion 1296-1297.
32. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, et al. Long-Term Angiographic Recurrences After Selective Endovascular Treatment of Aneurysms With Detachable Coils. *Stroke* [Internet]. junio de 2003 [citado 8 de mayo de 2022];34(6):1398-403. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000073841.88563.E9>
33. Gory B, Turjman F. Endovascular treatment of 404 intracranial aneurysms treated with nexus detachable coils: short-term and mid-term results from a prospective, consecutive, European multicenter study. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. mayo de 2014 [citado 8 de mayo de 2022];156(5):831-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-014-2047-3>
34. Taschner CA, Chapot R, Costalat V, Machi P, Courthéoux P, Barreau X, et al. GREAT—a randomized controlled trial comparing HydroSoft/HydroFrame and bare platinum coils for endovascular aneurysm treatment: procedural safety and core-lab-assessed angiographic results. *Neuroradiology* [Internet]. agosto de 2016 [citado 8 de mayo de 2022];58(8):777-86. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00234-016-1693-y>
35. Jiang B, Paff M, Colby GP, Coon AL, Lin LM. Cerebral aneurysm treatment: modern neurovascular techniques. *BMJ* [Internet]. septiembre de 2016 [citado 8 de mayo de 2022];1(3):93-100. Disponible en:

<https://svn.bmj.com/lookup/doi/10.1136/svn-2016-000027>

36. Colby GP, Paul AR, Radvany MG, Gandhi D, Gailloud P, Huang J, et al. A single center comparison of coiling versus stent assisted coiling in 90 consecutive paraophthalmic region aneurysms. *J NeuroInterventional Surg* [Internet]. marzo de 2012 [citado 8 de mayo de 2022];4(2):116-20. Disponible en: <http://jnib.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnis.2011.004911>
37. Krishna C, Sonig A, Natarajan SK, Siddiqui AH. The Expanding Realm of Endovascular Neurosurgery: Flow Diversion for Cerebral Aneurysm Management. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 8 de mayo de 2022];10(4):214. Disponible en: <https://journal.houstonmethodist.org/article/10.14797/mdcj-10-4-214/>
38. Dandy WE. INTRACRANIAL ANEURYSM OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY CURED BY OPERATION: *Ann Surg* [Internet]. mayo de 1938 [citado 8 de mayo de 2022];107(5):654-9. Disponible en: <http://journals.lww.com/00000658-193805000-00003>
39. Yaşargil MG, Yaşargil MG. Clinical considerations, surgery of the intracranial aneurysms and results. Stuttgart New York: Thieme; 1984. 386 p. (Microneurosurgery / M. G. Yaşargil).
40. Rhoton AL. Rhoton Cranial anatomy and surgical approaches. New York: Oxford University Press; 2020. 746 p.
41. Kobayashi S, Matsushima T, Sakai T, Matsushima K, Bertalanffy H, Rutka JT. Evolution of microneurosurgical anatomy with special reference to the history of anatomy, surgical anatomy, and microsurgery: historical overview. *Neurosurg Rev*. febrero de 2022;45(1):253-61.
42. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke*. julio de 2011;42(7):1936-45.
43. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. febrero de 2002;50(2):336-40; discussion 340-342.
44. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MFK, Qureshi AI. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid

- hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery*. septiembre de 2012;71(3):670-7; discussion 677-678.
45. Molyneux AJ, Kerr RSC, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. mayo de 2009;8(5):427-33.
 46. Nobels-Janssen E, Postma EN, Abma IL, van Dijk JMC, Haeren R, Schenck H, et al. Inter-method reliability of the modified Rankin Scale in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. mayo de 2022;269(5):2734-42.
 47. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet Lond Engl*. 3 de septiembre de 2005;366(9488):809-17.
 48. Smith GA, Dagostino P, Maltenfort MG, Dumont AS, Ratliff JK. Geographic variation and regional trends in adoption of endovascular techniques for cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. junio de 2011;114(6):1768-77.
 49. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS, Raymond J. International Subarachnoid Aneurysm Trial - ISAT part II: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 29 de mayo de 2013;14:156.
 50. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. enero de 2012;116(1):135-44.
 51. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*. julio de 2013;119(1):146-57.
 52. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. septiembre de 2015;123(3):609-17.
 53. Lindgren A, Vergouwen MD, van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, Clarke MJ, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for people with

- aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Stroke Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 15 de agosto de 2018 [citado 13 de febrero de 2022];2018(8). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003085.pub3>
54. Ahmed SI, Javed G, Bareeqa SB, Samar SS, Shah A, Giani A, et al. Endovascular Coiling Versus Neurosurgical Clipping for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus*. 26 de marzo de 2019;11(3):e4320.
55. Zhu W, Ling X, Petersen JD, Liu J, Xiao A, Huang J. Clipping versus coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurosurg Rev*. abril de 2022;45(2):1291-302.
56. Ausman JI. ISAT study: is coiling better than clipping? *Surg Neurol*. marzo de 2003;59(3):162-5; discussion 165-173; author reply 173-175.
57. Wang HY, Song J, Gao F, Duan XD, Gao X, Wang Y, et al. Outcomes of microsurgical clipping vs coil embolization for ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter real-world analysis of 583 patients in China. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. agosto de 2019 [citado 14 de febrero de 2022];98(33):e16821. Disponible en: <https://journals.lww.com/00005792-201908160-00053>
58. Deutsch BC, Neifert SN, Caridi JM. No Disparity in Outcomes Between Surgical Clipping and Endovascular Coiling After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 14 de febrero de 2022];120:e318-25. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875018318436>
59. Li R, Lin F, Chen Y, Lu J, Han H, Yan D, et al. In-hospital complication–related risk factors for discharge and 90-day outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage after surgical clipping and endovascular coiling: a propensity score–matched analysis. *J Neurosurg* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 14 de febrero de 2022];1-12. Disponible en: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/aop/article-10.3171-2021.10.JNS211484/article-10.3171-2021.10.JNS211484.xml>
60. Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke B, Britz GW, Bhagawati D, Temkin N. Outcomes

- of Ruptured Intracranial Aneurysms Treated by Microsurgical Clipping and Endovascular Coiling in a High-Volume Center. *Am J Neuroradiol* [Internet]. abril de 2008 [citado 14 de febrero de 2022];29(4):753-9. Disponible en: <http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A0895>
61. Zheng Y, Zheng L, Sun Y, Lin D, Wang B, Sun Q, et al. Surgical Clipping of Previously Coiled Recurrent Intracranial Aneurysms: A Single-Center Experience. *Front Neurol* [Internet]. 21 de septiembre de 2021 [citado 9 de junio de 2022];12:680375. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.680375/full>
62. Nisson PL, Meybodi AT, Roussas A, James W, Berger GK, Benet A, et al. Surgical Clipping of Previously Ruptured, Coiled Aneurysms: Outcome Assessment in 53 Patients. *World Neurosurg.* diciembre de 2018;120:e203-11.



9. ANEXOS

9.1. Anexo 1: Aprobación del CEI del HCUVA



ÁREA DE SALUD 1
MURCIA-CESTE

Arrixaca

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 30/11/2021, acta 10/2021 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Antonio García López** referida al estudio:

Título: HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA: COMPLICACIONES, FACTORES PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA.

Código Interno: 2021-11-1-HCUVA
Versión Protocolo Evaluada: 1.0 08/10/2021

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio será realizado por el **Dr. Antonio García López** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 30 de noviembre de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca



9.2. Anexo 2: Informe de evaluación de investigación responsable de la UMH



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 03 de junio del 2022

Nombre del tutor/a	Rosa María Sánchez Pérez
Nombre del alumno/a	Antonio García López
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Efectividad y seguridad del tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática: embolización endovascular vs clipaje quirúrgico.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220525184914
Código de Investigación Responsable	TFM.MMC.RMSP.AGL.220525
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Efectividad y seguridad del tratamiento de la hemorragia subaracnoidea aneurismática: embolización endovascular vs clipaje quirúrgico**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se **autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de