

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY
“CARLOS J. FINLAY”

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO “CAMILO CIENFUEGOS”
SANCTI SPÍRITUS

HERRAMIENTA PREDICTIVA DIAGNÓSTICA DE ROTURA DE
ANEURISMAS INTRACRANEALES

(TESIS EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS)

AUTOR
DR. M.SC. JORGE FÉLIX COMPANIONI ROSILDO

SANCTI SPÍRITUS
2023

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY
“CARLOS J. FINLAY”

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO “CAMILO CIENFUEGOS”
SANCTI SPÍRITUS

HERRAMIENTA PREDICTIVA DIAGNÓSTICA DE ROTURA DE ANEURISMAS INTRACRANEALES

(TESIS EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS)

AUTOR

DR. M.SC. JORGE FÉLIX COMPANIONI ROSILDO

ESPECIALISTA DE SEGUNDO GRADO EN NEUROCIRUGÍA. MÁSTER EN URGENCIAS MÉDICAS.
PROFESOR AUXILIAR

TUTOR

DR.C. GRETTEL MOSQUERA BETANCOURT

DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS. ESPECIALISTA DE SEGUNDO GRADO EN NEUROCIRUGÍA.
MÁSTER EN LONGEVIDAD SATISFACTORIA. PROFESORA TITULAR. INVESTIGADORA TITULAR.
HOSPITAL UNIVERSITARIO “MANUEL ASCUNCE DOMENECH” DE CAMAGÜEY.

COTUTOR

DR. C. CARLOS RAFAEL SEBRANGO RODRÍGUEZ

DOCTOR EN CIENCIAS MATEMÁTICAS. PROFESOR TITULAR. CENTRO DE ESTUDIOS DE
ENERGÍA Y PROCESOS INDUSTRIALES. UNIVERSIDAD DE SANCTI SPÍRITUS.

SANCTI SPÍRITUS
2023

AGRADECIMIENTOS

Un sincero agradecimiento a todos aquellos que brindaron su cooperación para la realización de este trabajo.

Al Dr.C. Emilio Bustillo Solano por haberme apoyado, conducido en la presentación del tema y haber depositado su confianza en mí, desde el comienzo.

A la Dr.C. Gretel Mosquera Betancourt por su aceptación como tutora y ayuda incondicional.

Al Dr.C. Carlos Rafael Sebrango Rodríguez por su aceptación como cotutor y su apoyo incondicional para confeccionar el nomograma.

A los colegas de trabajo de los servicios de Neurocirugía de los hospitales: Arnaldo Milián Castro, de Villa Clara y Camilo Cienfuegos, de Sancti Spíritus, quienes me ayudaron, desde el comienzo como neurocirujano así como a los angolanos, mozambicanos, brasileños y portugueses, con los cuales tuve el honor de trabajar y aprender en el cumplimiento de las colaboraciones médicas; por haberme demostrado, proverbialmente, que: “no hay nadie que sepa todo, ni nadie que no sepa nada.”

A mis profesores de todos los niveles de enseñanza.

DEDICATORIA

A mis seres queridos fallecidos, mis guías espirituales.

A mi familia, la razón de mi ser.

A mis profesores, a quienes les debo mucho.

A mi país, al cual me debo.

SÍNTESIS

La hemorragia subaracnoidea presenta una mortalidad y morbilidad elevadas. El 85 % se debe a aneurismas intracraneales rotos. Muchos son un hallazgo y nunca se rompen, pero los procedimientos quirúrgicos para intervenirlos presentan una mortalidad y morbilidad preocupantes; por ello resulta importante establecer cuándo intervenirlos. Actualmente, no existe consenso acerca de cómo predecir el riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales para optimizar su diagnóstico. Por tal razón el objetivo de esta investigación es elaborar un nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales sustentado en un modelo de regresión logística binaria. Para ello, se realizó una investigación ex post facto, con alcance explicativo y diseño no experimental, de tipo transversal. El nomograma confeccionado relaciona un factor predictivo clínico (el sexo femenino) y cuatro factores predictivos morfológicos (el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, el ancho del domo, los diámetros transversales del domo y el cociente altura entre ancho del domo). Estas relaciones reflejan una contribución novedosa, al incorporar un factor predictivo nuevo, altamente significativo asociado a la rotura. La buena calibración y discriminación entre aneurismas intracraneales rotos y no rotos, del nomograma, evidencia su valor científico. Quedó demostrado que se puede estimar, luego de realizar la evaluación morfológica detallada de cada aneurisma, el alto riesgo de rotura a partir de valores igual o mayor que 0,9. De esta forma se logra optimizar el diagnóstico imagenológico, lo que destaca su repercusión clínica, económica y social.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA DE LA PREDICCIÓN DE ROTURA DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.	11
1.1 Características epidemiológicas de los pacientes con aneurismas intracraneales.	11
1.2 Formación, crecimiento y rotura de los aneurismas intracraneales.	16
1.3 Presentación clínica de los aneurismas intracraneales.	20
1.4 Diagnóstico de los aneurismas intracraneales.	22
1.5 Tratamiento de los aneurismas intracraneales.	23
1.6 Caracterización morfológica de los aneurismas intracraneales.	26
1.7 Estado del arte de la predicción de rotura de los aneurismas intracraneales.	33
1.8 Segmentación y medición de los aneurismas intracraneales a partir de las imágenes médicas.	35
1.9 Métodos estadísticos de regresión para la predicción del riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales.	35
1.10 Recuento histórico de las herramientas predictivas de rotura de aneurismas intracraneales basadas en modelos predictivos.	36
1.11 Caracterización de las herramientas predictivas de rotura de aneurismas intracraneales basadas en modelos predictivos de riesgo de rotura.	41
1.12 Validación de modelos predictivos.	41
1.13 Estado actual del conocimiento del problema de investigación.	43
1.14 Conclusiones del capítulo.	43
CAPÍTULO 2. DISEÑO DE UNA HERRAMIENTA PREDICTIVA DIAGNÓSTICA DE RIESGO DE ROTURA DE ANEURISMAS INTRACRANEALES.	45
2.1 Diseño metodológico del estudio.	45
2.2 Caracterización de la muestra de estudio a partir de los resultados del análisis de la regresión logística simple.	52
2.3 Diseño de la herramienta predictiva diagnóstica de riesgo de rotura de aneurismas intracraneales.	57

2.4	Confección del nomograma de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.	62
2.5	Conclusiones del capítulo.	65
CAPÍTULO 3. VALIDACIÓN DE LA HERRAMIENTA PREDICTIVA DIAGNÓSTICA DE ROTURA DE ANEURISMAS INTRACRANEALES.		66
3.1	Diseño metodológico del capítulo.	66
3.2	Validación estadística del nomograma.	68
3.3	Fundamentación clínico-patológica de los factores predictivos que integran el nomograma.	73
3.4	Valoración científica del nomograma según criterio de expertos.	83
3.5	Conclusiones del capítulo.	87
CONCLUSIONES GENERALES		88
RECOMENDACIONES		90
BIBLIOGRAFÍA		91
ANEXOS		127

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un sangramiento en el espacio subaracnoideo provocado por múltiples causas.¹ Constituye una enfermedad muy grave, con una mortalidad y morbilidad elevadas. Los casos fatales, en el primer mes, se estiman entre 30 % y 60 %.^{2,3} También se conoce que el 85 % de los casos de HSA, se debe a la rotura de un aneurisma intracraneal y su incidencia se estima, entre siete a diez por cada cien mil personas cada año.^{4,5}

Un aneurisma intracraneal (AIC) o aneurisma cerebral (AC) es una dilatación anormal y permanente, de más del 50 % del lumen de una arteria cerebral,⁶ que puede continuar ensanchándose, fisurarse o estallar y ocasionar la hemorragia subaracnoidea. Cerca del 12 % de los pacientes con aneurismas intracraneales rotos y HSA, mueren antes de ser trasladados a algún centro hospitalario.⁷

Las muertes por hemorragia subaracnoidea aneurismática oscilan entre el 45 % y el 60 % durante los primeros 30 días. De los pacientes, que sobreviven a esta grave enfermedad, más de la mitad, quedan con una discapacidad severa.⁷ No obstante, muchos aneurismas intracraneales, en el momento de ser diagnósticados, aún no están rotos y muchos nunca llegan a romperse.

A las dilataciones aneurismáticas no rotas, diagnosticadas de manera casual, se les denomina aneurismas intracraneales no rotos o incidentales. Un aneurisma intracraneal incidental es un hallazgo fortuito, durante la realización de un estudio neurorradiológico, como la angiografía cerebral, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética nuclear (RMN), indicado por otras enfermedades, o un estudio contrastado como la coronariografía, indicada por alguna cardiopatía, donde el contraste se ha extendido más

allá de los vasos coronarios y hasta las arterias encefálicas, o durante la realización de las autopsias en enfermos fallecidos por otras enfermedades.⁸

Su prevalencia varía de una población a otra.^{9, 10} Los pacientes con dilataciones múltiples tienen una susceptibilidad particular a la formación de una nueva.^{11,12} Cuando en un estudio de seguimiento se observa una nueva dilatación vascular, sin manifestaciones clínicas, se le denomina aneurisma intracraneal asintomático.¹³

Según algunas investigaciones en familias con dos o más parientes de primer grado, con dilataciones aneurismáticas, el riesgo de otro miembro presente uno o más de estas malformaciones es de 4,2 % a 8 %^{14, 15} Cuando un paciente con este tipo de dilatación tiene antecedentes de dos o más familiares de primer o segundo grado con este tipo de lesiones se le denomina Síndrome de aneurisma intracraneal familiar.^{13, 16}

Las variantes en las técnicas quirúrgicas, para tratar los aneurismas intracraneales, se dividen en dos grupos:

- A.** Cirugía convencional, mediante la craneotomía y la colocación de presillas metálicas. Algunas series reportan una moderada mortalidad y morbilidad. Sin embargo, es la modalidad que logra aislar de forma definitiva la lesión de la circulación.^{17, 18}
- B.** Técnicas de mínima invasión, mediante la colocación por vía intravascular de bobinas para la embolización dentro del saco o dispositivos para el redireccionamiento del flujo aneurismático, a la entrada del cuello de la lesión.^{17, 18}

Las técnicas de mínima invasión presentan una menor morbilidad y poseen menos complejidad técnica. Sin embargo, no están disponibles en todos los hospitales que cuentan con servicio de Neurocirugía, pues demandan de alta tecnología de imágenes y recursos específicos.

En la actualidad las técnicas de mínima invasión constituyen el tratamiento de elección más recurrente. Pero, los resultados a largo plazo, han generado controversias ya que no logran aislar permanentemente el aneurisma de la circulación que es el objetivo fundamental del tratamiento.¹⁹

Existen dos factores morfológicos principales que favorecen la indicación de colocación de bobinas desmontables.²⁰ Estos factores son:

- La razón de aspecto (RA) mayor de 2 mm.
- El diámetro del cuello mayor o igual que 10 mm.

La mortalidad por el tratamiento quirúrgico reportado en diferentes series varía de 1 % a 11 %, y la oclusión incompleta del cuello por el método endovascular es del 32 % al 48 %.^{21, 22}

También existen otras complicaciones comprendidas entre 4 % y 15 %.²³⁻²⁵

Dentro del grupo de los aneurismas intracraneales incidentales, unos permanecen, sin modificaciones o síntomas cuantificables, durante un período variable y otros crecen y se fisuran con el tiempo. La capacidad de predecir los que se ensancharán, sin llegar a fisurarse o estallar y cuáles se volverán inestables y se romperán con el paso del tiempo, podría permitir una intervención quirúrgica oportuna.

Debido a la escasa evidencia científica sobre el riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales incidentales no existe consenso en relación a qué parámetros emplear para efectuar el tratamiento quirúrgico. Por tanto, decidir la intervención quirúrgica y el momento oportuno, ante pacientes con aneurismas intracraneales sin rotura, es un desafío para líderes clínicos y quirúrgicos.

Para intentar resolver esta situación se han descrito diferentes factores predictivos aislados como los responsables del crecimiento y la rotura de los aneurismas intracraneales.^{26,27}

Dentro de estos, los factores demográficos, clínicos, morfológicos y hemodinámicos son los más mencionados.^{28, 29}

En la literatura médica se describe la mayor dimensión del domo del aneurisma como un factor predictivo morfológico muy importante relacionado con la rotura de este. En tal sentido, se consideran los aneurismas como microaneurismas, pequeños, medianos, grandes y gigantes³⁰:

- Microaneurismas, menores de 3 mm.
- Aneurismas pequeños, aquellos menores de 7 mm.
- Aneurismas medianos, entre 7 mm y 10 mm.
- Aneurismas grandes, entre 11 mm y 25 mm.
- Aneurismas gigantes, los mayores de 25 mm.

La mayoría de los aneurismas son asintomáticos antes de romperse.³¹ Se plantea que los síntomas y signos no se presentan hasta que estos se convierten en medianos o grandes, y el diámetro de ellos ha alcanzado unos seis a doce milímetros.³² Debido al desarrollo de los métodos de diagnóstico por imágenes, el número de aneurismas intracraneales no rotos detectados tiende a aumentar cada vez más.³³

Por tal razón, la estimación de la probabilidad de rotura de los aneurismas intracraneales constituye una prioridad para poder estratificar el riesgo, decidir el tipo de tratamiento y el momento quirúrgico. Es por ello, que la introducción de herramientas conformadas por una combinación de factores predictivos es una vía para lograrlo.

Al profundizar en este tema se pudo conocer que en la práctica clínica se han diseñado e implementado herramientas basadas en modelos estadísticos para realizar predicciones individuales. Se prefieren utilizar estas y no los denominados grupos de riesgo ya que ellas

permiten realizar estratificaciones de riesgo de gravedad y aportan información que puede ser aprovechada por el equipo médico de asistencia para asumir decisiones terapéuticas.³⁴

La introducción de una herramienta predictiva en la práctica clínica, depende de la evidencia, de una validación adecuada y de su utilidad cuando se aplica.³⁵ En la actualidad no existe consenso sobre la forma de estimar el riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales. Tampoco existe un tratamiento único orientado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca del momento óptimo para efectuar el tratamiento quirúrgico de un aneurisma intracraneal no roto.

En Cuba, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) no se ha pronunciado al respecto. Por esta razón la decisión de una intervención quirúrgica preventiva, usada en la actualidad, para evitar que el aneurisma se rompa y sangre, debe ser colocada en la balanza riesgo-beneficio, de forma personalizada, para cada paciente y aneurisma.^{36, 37} Esta decisión con mucha frecuencia se apoya en factores predictivos aislados que por sí solos, no han demostrado tener valores predictivos elevados.^{36, 38} Este hecho se ha visto reflejado en pacientes que con sospecha de rotura aneurismática, al ser intervenidos, los aneurismas no estaban rotos; mientras que otros pacientes con aneurismas sin sospechas de rotura, no fueron intervenidos a tiempo y fallecieron, lo cual quedó demostrado en las autopsias.

En Cuba, y más específico, en la provincia Sancti Spíritus, existe una alta mortalidad y morbilidad debido a la hemorragia subaracnoidea aneurismática. Su detección se obtuvo mediante la observación directa, por pruebas documentales como investigaciones médicas, estudios de autopsias y cirugías de aneurismas. Los resultados de estos estudios han sido publicados en revistas nacionales.^{39, 40} Es recomendable trabajar en la elaboración de algún tipo de herramienta que permita realizar la estratificación del riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales para poder clasificarlos en alto y bajo riesgo.

Cuando se profundiza en esta temática aparecen criterios generalizados que aseguran que los aneurismas pequeños y regulares raras veces se fisuran y los grandes irregulares la mayoría de las veces se rompen. Sin embargo, también existen series de aneurismas pequeños como causa de HSA y otras de aneurismas grandes que nunca se rompieron lo cual indica que la rotura de los aneurismas intracraneales incidentales no depende solo del gran tamaño.

Por la circunstancia declarada, la toma de decisión sobre cual aneurisma intervenir quirúrgicamente y cual tratar de forma conservadora continúa siendo un dilema y un desafío para los neurocirujanos. La síntesis de estas problemáticas permite formular el siguiente **problema científico**: ¿Cómo predecir el riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales para optimizar su diagnóstico?

El problema planteado pudiera ser estudiado desde diversas aristas. Sin embargo, cuando se valoran sus palabras claves, se puede deducir que su génesis subyace en el proceso de optimización diagnóstica del tratamiento clínico quirúrgico de los aneurismas intracraneales, lo cual quedó identificado como **objeto de estudio**.

También se analizó que ese proceso de optimización diagnóstica requiere de un abordaje integral y contextualizado de cada paciente, de modo que permita su atención y tratamiento de forma segura teniendo en cuenta los factores de riesgos asociados a este padecimiento. En tal sentido, se decidió continuar el abordaje teórico y práctico del tema desde los procesos que inciden en la predicción diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales, lo cual quedó identificado como **campo de acción**.

En correspondencia con lo anterior, se precisó como **objetivo general de la investigación**: elaborar un nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales sustentado en un modelo de regresión logística binaria.

Se plantean como **objetivos específicos**:

1. Establecer los fundamentos teóricos de la predicción de rotura de los aneurismas intracraneales.
2. Elaborar modelos predictivos diagnósticos de rotura de aneurismas intracraneales, mediante la combinación multivariante de las variables explicativas, siguiendo el método de regresión paso a paso hacia atrás.
3. Diseñar el nomograma sustentado en un modelo predictivo diagnóstico de rotura de aneurismas intracraneales seleccionado a partir de su adecuada calibración.
4. Validar el nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.

El estudio se sustentó en la siguiente **hipótesis de investigación**: si se implementa una herramienta predictiva diagnóstica, materializada en un nomograma que permita la clasificación del riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales, entonces se podrá optimizar el proceso diagnóstico de los pacientes con tal padecimiento y, por ende, el proceso de toma de decisiones médicas en cuanto al tratamiento clínico quirúrgico que se puede seguir.

Para la comprobación de la hipótesis se estableció como **diseño metodológico general** la realización de una investigación ex post facto, con alcance explicativo y diseño no experimental, de tipo transversal estructurada en tres etapas. La primera de ellas se centró en la revisión bibliográfica para el establecimiento de los fundamentos teóricos de la predicción de rotura de los aneurismas intracraneales. Para ello, se caracterizó la enfermedad aneurismática intracraneal, la predicción diagnóstica de riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales y los modelos predictivos de rotura existentes.

En la segunda etapa se trabajó en la confección de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales a partir de la discriminación de varios modelos de regresión logística. Se utilizó la combinación multivariada y eliminación retrógrada de factores predictivos para seleccionar el más calibrado. Luego, se confeccionó un nomograma que permitiera estimar, a partir de un valor determinado, la probabilidad o riesgo de rotura del aneurisma intracraneal.

En la tercera etapa se trabajó en la validación estadística del nomograma y se complementó su análisis con una valoración sustentada en el criterio de expertos. Para la consecución de cada etapa se utilizaron **métodos y técnicas de investigación**. Del nivel teórico se destacan:

- Método de inducción por simple enumeración o conclusión probable. Se evidenció en el estudio de las variables clínicas y morfológicas en una población de pacientes diagnosticados con aneurismas intracraneales.
- Método lógico deductivo indirecto de conclusión mediata. Se evidenció en el análisis de investigaciones que fundamentan y explican los modelos de predicción de riesgo de rotura de aneurismas intracraneales.

Del nivel empírico sobresalen la revisión documental, la observación científica, la medición y la encuesta a expertos. Para el aseguramiento de la objetividad científica se precisaron las siglas y abreviaturas empleadas en la investigación (Anexo 1). Se confeccionó una hoja de observación para caracterizar a los pacientes y los aneurismas (Anexo 2). También se confeccionó una hoja de medición para caracterizar la estructura morfológica de los aneurismas (Anexo 3). Esto facilitó el proceso de estimación, de forma numérica, de las estructuras anatómicas y características clínicas y morfológicas de los aneurismas.

De igual modo se precisaron las etapas para la segmentación y medición de los aneurismas intracraneales con el programa 3D Slicer (Anexo 4). Se confeccionó y aplicó una encuesta a expertos (Anexo 5). Se determinó además, el coeficiente de competencia de los expertos (Anexo 6), y se presentó el procesamiento estadístico de la encuesta a expertos (Anexo 7).

Se utilizaron métodos y procedimientos de la estadística descriptiva, como el análisis porcentual, para el procesamiento e interpretación de la información; así como recursos de la estadística inferencial en los cálculos de los intervalos de confianza y niveles de significación estadística para la discriminación de modelos de regresión logística que relacionan la combinación multivariada de factores predictivos clínicos y morfológicos que permiten estimar la probabilidad o riesgo de rotura del aneurisma intracraneal. Se aplicó también la prueba de Hosmer y Lemeshow y la curva ROC.

El proceso de investigación científica contó con la aprobación del Comité de Ética Médica del Hospital General Universitario “Camilo Cienfuegos” de la provincia Sancti Spiritus. Se tuvo presente lo estipulado desde una perspectiva bioética en la declaración de Helsinki.⁴¹

No fue necesario solicitar consentimiento informado, pues no se hicieron intervenciones directas sobre los pacientes. En tal sentido, se garantizó el cuidado y protección de toda la información extraída de las historias clínicas.

La investigación desarrollada aporta como **contribución a la teoría** una herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales que relaciona, a través de un modelo de regresión logística binaria, un factor predictivo clínico (el sexo femenino) y cuatro factores predictivos morfológicos (el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, el ancho del domo, los diámetros transversales del domo y el cociente altura entre ancho del domo). Se reconoce como principal **aporte práctico**, el nomograma que facilita el proceso de valoración

diagnóstica de riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales, después de realizar la evaluación detallada de su morfología. A la vez, se identifica que su **significación social** está dada en la optimización del diagnóstico imaginológico de estas lesiones, ya que el valor de probabilidad que indica el nomograma, hace posible clasificar el aneurisma en alto y bajo riesgo de rotura, lo cual facilita el proceso de toma de decisiones médicas en cuanto al tratamiento clínico quirúrgico a seguir con los pacientes que presentan tal padecimiento. Por tanto, esto conduce a una mejora de los niveles de satisfacción con los servicios de neurocirugía.

Estos resultados científicos se destacan al develar como **novedad científica** de la investigación las relaciones que se establecen del área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, como factor predictivo morfológico nuevo, altamente significativo asociado a la rotura de aneurismas intracraneales incidentales.

Finalmente, la tesis se estructuró de la siguiente forma: Introducción, tres capítulos, que abordan en sentido general la fundamentación teórica de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con aneurismas intracraneales; así como una descripción de los principales factores de riesgos que se han empleado en diversos estudios para establecer pronósticos de rotura de los aneurismas intracraneales. Se presenta la metodología seguida para la elaboración de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de los aneurismas intracraneales, que se materializa en un nomograma que permite clasificar el aneurisma en alto y bajo riesgo de rotura y se explican las relaciones entre los factores predictivos, destacando su validación estadística y por criterio de expertos. Tiene además, conclusiones generales, recomendaciones, referencias bibliográficas y anexos.

Capítulo 1. Fundamentación teórica de la predicción de rotura de los aneurismas intracraneales.

En este capítulo se realiza una sistematización teórica de los procesos relacionados con la predicción diagnóstica de rotura de los aneurismas intracraneales. Estos abarcan desde las características epidemiológicas, demográficas y clínicas de los pacientes con tal padecimiento hasta los aspectos morfológicos de los aneurismas intracraneales incidentales. Se establecen aspectos fundamentales relacionados con el crecimiento y la rotura de los aneurismas.

1.1 Características epidemiológicas de los pacientes con aneurismas intracraneales.

La prevalencia de los pacientes con aneurismas intracraneales incidentales es variable según el tipo de investigación realizada, de las poblaciones estudiadas, así como de las características de los aneurismas. La incidencia se estima entre 0.4 % y 6 %, según los estudios angiográficos y de autopsias.^{8, 42} En el sexo femenino presenta el doble del valor que en el sexo masculino.⁴³

La prevalencia es mayor en pacientes con una predisposición familiar, con enfermedad renal poliquística autosómica dominante, o aterosclerosis.⁴² A su vez, la prevalencia es muy baja antes de los 30 años de edad y tiende a aumentar con la edad.⁴³ Se ha planteado que la mayor prevalencia de aneurismas es entre los 50 y 60 años de edad.^{44, 45} Otros factores de riesgo para el desarrollo de los aneurismas intracraneales son la hipertensión arterial y el hábito de fumar.^{46, 47}

Los aneurismas intracraneales se pueden clasificar de acuerdo a la causa que los provocan, al tamaño, a la morfología de ellos, a la posición de los mismos respecto a la arteria que lleva la sangre hacia el interior de ellos (la arteria aferente, o arteria alimentadora) y a la localización a nivel de las arterias del polígono de Willis.³⁰

Basado en la etiología, existen aneurismas intracraneales de varios tipos:

- Aneurismas traumáticos.
- Aneurismas micóticos.
- Aneurismas por flujo sanguíneo.
- Aneurismas atero escleróticos.
- Aneurismas degenerativos.

El tamaño de los aneurismas intracraneales también ha sido empleado para clasificarlos. Se identifican tres grupos según la mayor dimensión del domo, en el plano bidimensional:

- Microaneurismas < 3 mm.
- Aneurismas pequeños de 3 a 6 mm.
- Aneurismas medianos de 7 a 11 mm.

Existen tres tipos fundamentales de aneurismas intracraneales, de acuerdo a su aspecto morfológico:⁴⁸

- A. Aneurismas saculares.
- B. Aneurismas fusiformes.
- C. Aneurismas disecantes.

A. Aneurismas intracraneales saculares.

Los aneurismas intracraneales saculares constituyen el tipo más común. Ellos representan entre el 80 % y 90 % de todos los aneurismas intracraneales.⁴⁹ Cuando se mencionan los aneurismas intracraneales por lo general, se hace referencia a los saculares. Su apariencia es la de un saco que sobresale de la pared de un vaso sanguíneo que, con mayor frecuencia, es una arteria.

Estos presentan un cuello, zona en que se observa el saco aneurismático unido a la pared arterial y un domo en el plano, donde se visualiza el aneurisma, que comienza a ensancharse, a partir del cuello (ver Figura 2). Los aneurismas intracraneales saculares se forman en puntos débiles de la pared de la arteria cerebral.⁴⁹

B. Aneurismas intracraneales fusiformes.

Los aneurismas intracraneales fusiformes representan una dilatación y de la cavidad de las arterias cerebrales.⁵⁰ Ellos constituyen del 1 % a 13 % de todos los aneurismas intracraneales⁵¹ y poseen una historia natural, una hemodinámica y un tratamiento diferentes a los del tipo sacular.⁵²

C. Aneurismas intracraneales disecantes.

Los aneurismas intracraneales disecantes se conocen también como pseudoaneurismas o falsos aneurismas porque no involucran todas las capas de la pared arterial. Por lo general, abarcan sólo las capas más externas de esta estructura. Este tipo de aneurisma, con mayor frecuencia, es ocasionado por lesiones traumáticas, aunque también pueden formarse de manera espontánea.⁴⁸

Existen otras clasificaciones para estudiar los aneurismas intracraneales. Estas lesiones también pueden ser clasificadas en virtud de la posición que ocupan respecto a la arteria aferente o de origen en^{48, 53}:

- Aneurismas laterales a la pared arterial.
- Aneurismas de las bifurcaciones arteriales.
- Aneurismas terminales.

Los aneurismas de tipo lateral sobresalen por uno de los lados de un segmento recto de la arteria aferente. Los de tipo bifurcación se forma en la proximidad de una bifurcación de la

arteria aferente. Los de tipo terminal aparecen en un punto de la arteria aferente, donde coincide con la terminación de otro segmento arterial (ver Figura 1).

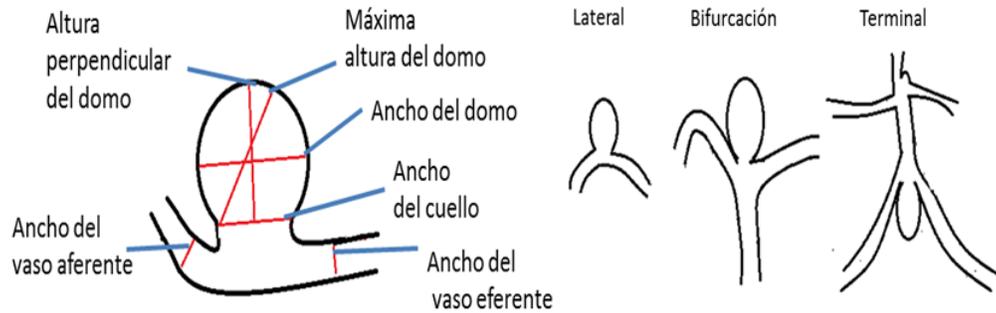


Figura 1. Anatomía de un aneurisma y tipos de aneurismas con relación a la arteria aferente.

Otra forma de clasificar los aneurismas intracraneales es en dos grandes grupos de acuerdo con su localización, a nivel de los territorios arteriales anterior y posterior del polígono de Willis.^{53,54} (Figura 2):

- A.** Aneurismas de la circulación anterior.
- B.** Aneurismas de la circulación posterior.

Dentro de los aneurismas de la circulación anterior se encuentran:

- De la pared anterior de arteria carótida interna (ACI).
- De la pared posterior de la ACI.
- De la bifurcación de la ACI.
- De la Arteria cerebral media (ACM).
- De la Arteria comunicante anterior (ACoA).

Los aneurismas de la circulación posterior se encuentran a nivel de:

- Arteria vertebral.
- Arteria cerebelosa anteroinferior.
- Arteria cerebelosa posteroinferior.
- Apex basilar.

- Arteria cerebral posterior.

La sangre alcanza el polígono de Willis, a través de ambas arterias carótidas internas derecha e izquierda (circulación anterior) y ambas arterias vertebrales, derecha e izquierda (circulación posterior). Las arterias alrededor del polígono de Willis están dispuestas en forma de una red anastomótica. Si alguna de las arterias que lo conforman estuvieran obstruidas las demás arterias de él, recibirían un aporte sanguíneo, en alguna medida.⁵⁴

Existen ocho tipos principales de variantes anatómicas y anomalías o alteraciones a nivel del polígono de Willis o sus ramas. Cuando estas están presentes, la predisposición a la formación de los aneurismas intracraneales es mucho mayor.^{55, 56} Algunas de estas variantes se presentan con mayor frecuencia que las otras. Estas variantes se presentan en forma de: asimetrías, fenestraciones, hipoplasias, triplicaciones y ausencia de arterias y ramas.

Las principales variantes son: ^{55, 56}

- Forma asimétrica del polígono con un lado de menor calibre que el otro. Simetría del polígono pero todos sus componentes muestran un calibre reducido,
- Hipoplasia unilateral del segmento A1 de la arteria cerebral anterior, Hipoplasia unilateral del segmento P1 de la arteria cerebral posterior, Hipoplasia bilateral del segmento P1 de la arteria cerebral posterior, Hipoplasia unilateral del segmento A1 de la arteria cerebral anterior con Hipoplasia unilateral del segmento P1 de la arteria cerebral posterior, Hipoplasia unilateral del segmento P1 de la arteria cerebral posterior con hipoplasia contralateral del segmento A1 de la arteria cerebral anterior.
- Hipoplasia bilateral del segmento P1 de la arteria cerebral posterior con hipoplasia del segmento a1 de la arteria cerebral anterior.

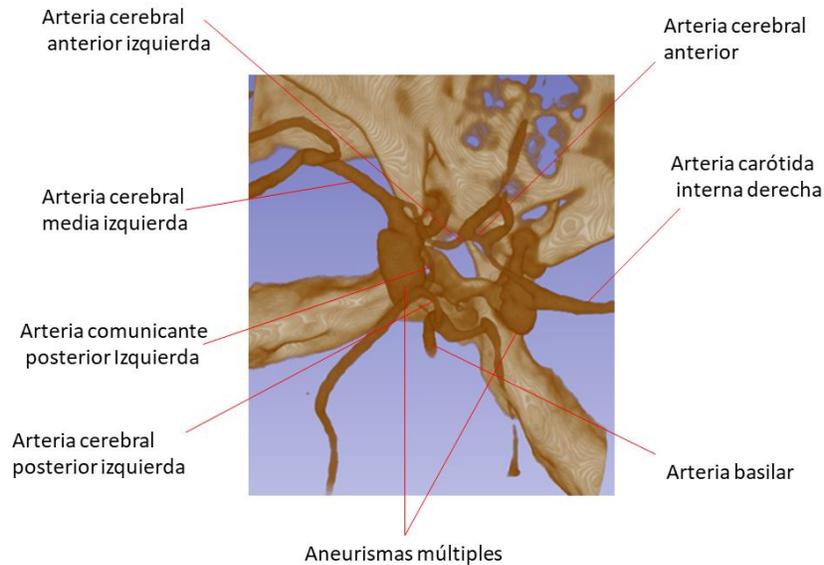


Figura 2. Polígono de Willis, arterias que lo conforman y presencia de aneurismas.

Por orden de frecuencia entre el 30 % y 35 % de las lesiones se desarrollan, a nivel de la arteria comunicante anterior; un 30 %, se forma a nivel de la arteria carótida interna y el 20 %, a nivel de la arteria cerebral media. El 10 % restante, se forma a nivel de la circulación posterior.⁶

1.2 Formación, crecimiento y rotura de los aneurismas intracraneales.

Los vasos arteriales intracerebrales presentan una túnica media y una lámina elástica externa muy reducidas. Estos están compuestos por tres capas o túnicas, que del exterior hacia el interior del vaso son las siguientes (ver Figura 3):

- Túnica externa que diferencia de los vasos sanguíneos del resto del organismo, es muy delgada, y con ausencia de membrana elástica externa.
- Túnica media compuesta por fibras musculares con una densidad reducida de fibras elásticas.
- Túnica íntima. Está compuesta por una capa endotelial más interna, una fina capa de colágeno y una lámina interna elástica.

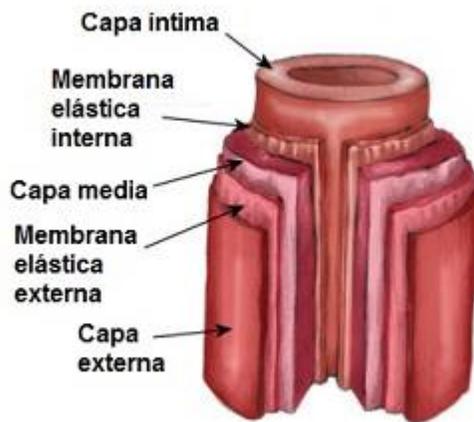


Figura 3. Representación de las capas de las arterias cerebrales⁵⁷

Esta característica de las paredes arteriales encefálicas las hacen más propensas al desarrollo de los aneurismas. El desarrollo de los aneurismas intracraneales en el tiempo acontece en tres etapas fundamentales:^{31, 32}

- A. Formación
- B. Crecimiento o ensanchamiento
- C. Rotura.

A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento de estas lesiones, no existe una comprensión clara sobre los mecanismos de la formación, el crecimiento y la rotura.^{26, 31} Luego de su formación, algunos pueden continuar su evolución hacia las etapas siguientes. La hemodinámica, la biomecánica en el interior de la pared arterial, y el entorno intracraneal alrededor del aneurisma, se han identificado como factores importantes involucrados en el proceso de la evolución de ellos hacia la estabilidad o la rotura.⁵⁸

A. Formación:

La historia natural o la evolución hasta la rotura, de un aneurisma intracraneal, es un proceso difícil de predecir. Se ha planteado que la formación de un aneurisma intracraneal está relacionada con la interacción entre las fuerzas hemodinámicas de altos flujos y la

resistencia de la pared arterial cerebral.⁵⁹ Esto se basa en que los aneurismas intracraneales, aparecen en las uniones arteriales, bifurcaciones, o ángulos abruptos de las arterias, donde existe aumento de los esfuerzos hemodinámicos ejercidos sobre la pared arterial.^{58, 59}

Este proceso de formación se plantea como un remodelamiento vascular sostenido y localizado. Mientras que el remodelamiento vascular de expansión, ocurrido como respuesta a un aumento del flujo sanguíneo intraluminal, representa un proceso adaptativo para regular la presión transmural: presión a nivel de la pared, la aparición de un aneurisma intracraneal es una manifestación patológica de una falla en el intento de mantener este equilibrio homeostático, bajo una exigencia hemodinámica.^{59, 60}

El impacto sostenido de la presión transmural, elevada en la pared arterial cerebral, a nivel de los segmentos arteriales susceptibles, como las bifurcaciones arteriales o los vasos sanguíneos con vasculopatías, genera la activación de las células endoteliales de la capa íntima de la arteria.⁵⁹ Este hecho se traduce en una disfunción endotelial, la cual consiste en el cambio de las propiedades del endotelio, hacia un estado caracterizado por una vasodilatación alterada, un efecto proinflamatorio y protrombótico.

De forma simultánea, las células musculares lisas, experimentan una modulación que también las hacen evolucionar hacia un estado proinflamatorio.⁶⁰ La respuesta inflamatoria total provoca la degradación patológica de la membrana elástica interna de la arteria, que es la estructura responsable, en mayor grado, de la resistencia mecánica y de la integridad del vaso sanguíneo desencadenándose así, una evolución a estado preaneurismático.⁶¹

Como resultado de todos estos procesos, aparecen la fibrosis, la digestión de la matriz extracelular, la síntesis anormal del colágeno y la apoptosis de las células musculares lisas vasculares cerebrales. Desde el punto de vista histológico, los aneurismas intracraneales no rotos, carecen de la capa endotelial, poseen una membrana elástica interna desorganizada y

una capa media disminuida con apoptosis de células musculares lisas. El incipiente aneurisma se forma y crece hasta alcanzar un eventual estado de estabilización.⁶²

B. Crecimiento y rotura:

A pesar, de que existe un consenso con relación al mecanismo de formación de los aneurismas intracraneales, no ocurre de igual forma con las etapas del crecimiento o ensanchamiento y la rotura.⁶⁰ Los mecanismos que intervienen en el crecimiento y de la rotura de los aneurismas intracraneales han sido explicados, según dos hipótesis principales:^{63,64}

- Una plantea que los factores hemodinámicos son determinantes de la morfología del aneurisma.
- La otra enuncia, que los factores geométricos son los determinantes de la hemodinámica, dentro del aneurisma.

Existen los defensores de ambas hipótesis.^{63, 64} Estos coinciden en que el proceso del crecimiento y la rotura es el mecanismo responsable del debilitamiento de la pared y plantean que tanto el crecimiento como la rotura, se deben a un proceso de debilitamiento de la pared del aneurisma intracraneal, provocado por la interacción de las células de la pared del saco con el entorno hemodinámico que puede ocurrir por dos mecanismos:^{64, 65}

- Luego de formarse una zona de recirculación al interior del aneurisma intracraneal quedando expuesto a niveles bajos y oscilatorios de esfuerzo de corte en la pared lo que propicia una respuesta inflamatoria del endotelio. Lo anterior resulta en la degradación de la matriz extracelular, lo cual conduce al crecimiento y la rotura.
- Por otra parte, luego de formarse la protuberancia incipiente, esta puede permanecer sometida al impacto del flujo sanguíneo. De este modo, el saco aneurismal queda

expuesto a esfuerzos de corte elevados a nivel de la pared. En este ambiente se genera una respuesta en las células musculares lisas que estimula la degradación de la matriz extracelular, ocasionado así el crecimiento y la rotura.

Los factores geométricos como la forma esférica, la forma irregular, los sacos multilobulados, los sacos secundarios, la altura del domo, el ancho del domo, el ancho del cuello, la inclinación del aneurisma, provocan determinadas condiciones de flujo, dentro de él. A su vez, el flujo hacia el interior de la dilatación desencadena un remodelamiento y un crecimiento por medio, de los mecanismos patogénicos, determinando así una nueva geometría.^{62, 64}

De esta forma los factores morfológicos y hemodinámicos del aneurisma intracraneal son mutuamente causales. El mecanismo final por el cual ocurre la rotura se presenta, cuando la tensión que se ejerce sobre la pared del aneurisma intracraneal, producto de las fuerzas hemodinámicas internas resultantes, superan a la resistencia que le permite a la pared de este aneurisma, soportar las tracciones ejercidas sobre ella.^{60, 65}

1.3 Presentación clínica de los aneurismas intracraneales.

La mayoría de los aneurismas son asintomáticos, antes de que se rompan.^{64, 66} Cuando se rompen, ocasionan la muerte o una discapacidad severa, permanente. Se ha planteado, que los pacientes no presentan síntomas, hasta que el aneurisma alcanza una condición de riesgo muy elevada.³¹ Por ese motivo, determinar cuál tiene mayor probabilidad de rotura, constituye una prioridad para optimizar el tratamiento.

I. Aneurismas rotos y hemorragia subaracnoidea:

La mayoría de los aneurismas intracraneales se presentan en forma de una hemorragia subaracnoidea, acompañada de una cefalea intensa y súbita.^{64, 67} Esta cefalea es seguida de una pérdida de conciencia, también súbita. En ocasiones, semanas antes de este episodio, el

paciente comienza a presentar, una cefalea ligera, que ha sido definida en la literatura médica⁶⁶ como una “cefalea centinela o de aviso”, pues se plantea que es debido a extravasación de sangre, por un proceso microscópico de rotura, que ha progresado.⁶⁸

Sin embargo, también existen casos, en que este dolor de cabeza, aparece en pacientes, que presentan aneurismas intracraneales que aún no están rotos y sin evidencia de hemorragia subaracnoidea previa. Se ha planteado, en estos casos, que la cefalea, se debe a diversos trastornos.^{66, 68}

La HSA aneurismática constituye del 2 % al 5 % de todos los ictus.⁶⁹ La incidencia de HSA, a nivel mundial, es de 9 a 10 por 100 000 personas, con variaciones regionales. En América Central y América de Sur es más baja (4,2/100 000) que en Japón (22,7/100 000) y Finlandia (19,7/100 000), donde existe una incidencia mayor.⁷⁰ La incidencia es mayor en las mujeres que en los hombres y aumenta con la edad del paciente.^{5,71}

Entre los factores de riesgo de la hemorragia subaracnoidea se encuentran, la edad mayor de 60 años, el sexo femenino, el historial previo de este tipo de hemorragia, los antecedentes patológicos familiares de aneurismas, la hipertensión arterial,^{71, 72} un tamaño grande del aneurisma. y la ubicación en la circulación posterior, como los factores con significación estadística.^{73,74}

Los casos fatales por la propia hemorragia subaracnoidea, dentro de los primeros 28 días, se estiman, entre el 30 % y el 60 %. A eso se añade que la intervención quirúrgica de los aneurismas intracraneales con frecuencia es riesgosa y en muchos casos, no es conveniente;⁷⁵ lo cual es motivo para estudiar su historia natural con el fin de identificar y tratar, solo, aquellos con mayor riesgo de rotura.

Otras formas clínicas de presentación, después de una rotura aneurismática son: las convulsiones, la agitación, el estado confusional, la toma progresiva de conciencia, por el

aumento de la presión intracraneal, los déficits neurológicos focales, como las parálisis del tercer par craneal, la rigidez de nuca; las náuseas, los vómitos, las alteraciones psíquicas e hidroelectrolíticas y las electrocardiográficas como las torceduras de puntas los verdaderos infartos y edema pulmonar neurogénico ^{76,77}

II. Aneurismas no rotos:

Luego de la formación de los aneurismas intracraneales un porcentaje de ellos puede continuar su crecimiento, sin llegar a fisurarse o estallar. Estos son detectados de forma casual, la mayoría de las veces, al realizar estudios de neuroimagen por otras enfermedades o pesquizajes, en individuos, donde se sospecha su existencia por presentar el síndrome de aneurisma intracraneal familiar.¹³ Este síndrome se plantea cuando existen pacientes con varios familiares de primer grado, que han presentado aneurismas intracraneales.

El riesgo de rotura se incrementa con el aumento de las dimensiones del aneurisma, ocasionando una compresión de estructuras nerviosas vecinas que provoca déficits neurológicos focales como anisocorias, defectos del campo visual y defectos sensitivos o motores. Las condiciones más frecuentes, que guían hacia el diagnóstico de aneurismas intracraneales no rotos son: la cefalea, la enfermedad cerebrovascular isquémica por émbolos, a partir del aneurisma y las alteraciones de pares craneales.⁷⁸

1.4 Diagnóstico de los aneurismas intracraneales.

Los estudios diagnósticos por imágenes más empleados, a nivel mundial, para el diagnóstico de los aneurismas intracraneales y sus formas de presentación son:

- La tomografía computarizada (TC), sin administración de contraste para detectar la hemorragia subaracnoidea.⁷⁹
- La angiografía por sustracción digital (ASD) ⁸⁰

- La angiografía por resonancia magnética nuclear (angio-rmn).⁸¹
- La angiografía por tomografía computarizada (angiotac).⁸²

Pero es la angiografía cerebral, el método diagnóstico de elección para la detección de los aneurismas intracraneales.⁸⁰

1.5 Tratamiento de los aneurismas intracraneales.

La selección de la técnica quirúrgica, depende de factores relacionados con el paciente, su enfermedad y las disponibilidades de los diferentes recursos. El tratamiento quirúrgico de los aneurismas intracraneales tiene los siguientes objetivos:⁸³

- Aislar el aneurisma de la circulación, mediante el presillamiento del cuello, o mediante el uso de la electrotrombosis.
- El desvío del flujo de la circulación del aneurisma para evitar el resangramiento, conservándose la integridad de la arteria aferente y las arterias perforantes, en la mayor medida posible.

En caso de ser, un aneurisma incidental, con alto riesgo de rotura, evitar que esta ocurra. Cuando se trate de un aneurisma, que esté comprimiendo estructuras neurológicas vecinas y ocasione la aparición de síntomas, descomprimir la región afectada.^{84, 85}

A. Tratamiento endovascular:

El tratamiento actual de los aneurismas intracraneales, puede hacerse por vía intravascular colocando dispositivos biocompatibles, dentro del saco del aneurisma para facilitar la trombosis en el interior (ver Figura 4). También puede hacerse con con la finalidad de colocar dispositivos, a nivel del vaso aferente, a la entrada del cuello del aneurisma, para desviar el flujo sanguíneo y provocar una trombosis progresiva del aneurisma.⁸⁶

Otra opción de tratamiento es la combinación de ambos métodos.^{83, 85} Han sido descritos algunos factores favorables para la embolización con bobinas desmontables. Dentro de estos factores se encuentran los siguientes.⁸⁷⁻⁸⁹

- Los aneurismas rotos inaccesibles.
- Los pacientes mayores de 75 años de edad.
- Los Aneurismas de la circulación posterior.
- Razón de aspecto menor de 2.
- Diámetro de cuello menor o igual a 4 mm.
- Pacientes con mal estado clínico.
- Aneurismas difíciles de presillar.
- Aneurismas con fallos en el intento de presillamiento.
- Enfermos en tratamiento con clopidogrel.

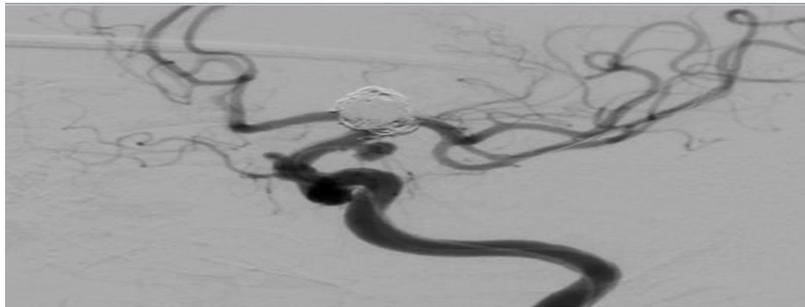


Figura 4. Embolización del aneurisma, con bobinas metálicas desmontables.

B. Colocación de presillas metálicas:

El tratamiento quirúrgico de los aneurismas intracraneales se puede realizar por cirugía convencional, mediante una craniotomía para colocar presillas metálicas, a nivel del cuello del mismo y aislarlo de la circulación (ver Figura 5). Este es el tratamiento habitual, desde hace más de 30 años y se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad, que el tratamiento

endovascular. Sin embargo esta variante de tratamiento quirúrgico posee una menor tasa de resangramiento y de reaparición de aneurismas.^{88, 89}

La endoscopia transoperatoria puede usarse como coadyuvante en la microcirugía con la siguiente finalidad⁹⁰:

- Para aumentar la visibilidad de la región de interés quirúrgico.
- Para reevaluar el presillamiento del cuello.
- Para reevaluar los vasos aferentes y eferentes, así como las arterias perforantes.
- Para la colocación de presillas.
- Para la recolocación de presillas.

Los factores que favorecen la selección del presillamiento quirúrgico son los siguientes⁸³:

- Aneurisma de cuello ancho, mayor de 4 mm.
- Aneurismas gigantes mayores de 20 mm de diámetro.
- Aneurismas en la bifurcación de la cerebral media.
- Pacientes jóvenes con riesgo quirúrgico, bajo riesgo de recurrencia y con llenado residual del aneurisma, después del presillamiento debido al riesgo de resangrado.

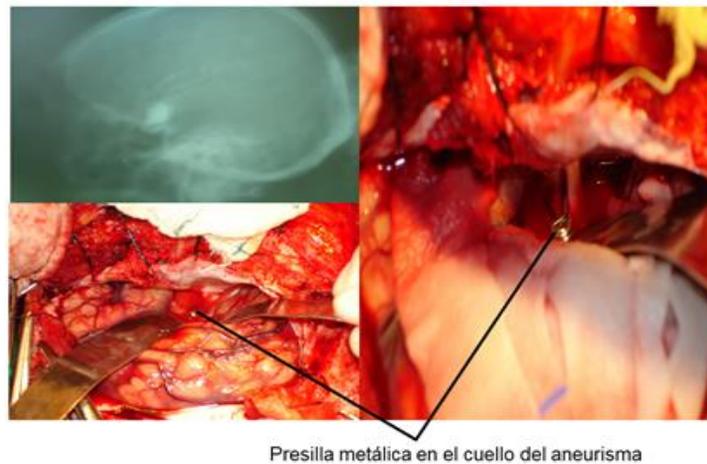


Figura 5. Colocación de presilla metálica en el cuello del aneurisma.

1.6 Caracterización morfológica de los aneurismas intracraneales.

Los factores pronósticos, que han sido empleados como variables predictivas de rotura aneurismática, pueden ser agrupados en dos tipos: no morfológicos y morfológicos.

A. Factores no morfológicos:

Son aquellos que no tienen relación con la dimensión y la forma del aneurisma. Dentro de los factores no morfológicos, los factores clínicos son los más relevantes.⁴⁴ Dentro de estos los más estudiados se incluyen: la edad,⁹⁰ el sexo⁹, el consumo de alcohol,⁹² el hábito de fumar,⁹³ hipertensión arterial,^{94, 95} el antecedente de parientes de primer grado con aneurismas intracraneales,⁹⁶ y el sitio de localización del aneurisma.^{95, 96}

B. Factores morfológicos:

Son aquellos factores que están relacionados con la forma y las dimensiones del aneurisma (ver Figura 5). Los factores morfológicos pueden ser obtenidos en tres planos principales⁹⁷:

- Plano unidimensional (1D).
- Plano bidimensional (2D).
- Plano tridimensional (3D).

Estos factores han mostrado diferentes grados de significación estadística (significativos o muy significativos), en dependencia del plano donde fueron medidos,⁹⁷ Son muy variados los factores predictivos morfológicos descritos con significación estadística para la rotura de un aneurisma intracraneal, medidos en el plano unidimensional. Dentro de estos factores se encuentran:

- La altura perpendicular del domo.
- La máxima altura del domo.
- El ancho del domo.

- El ancho del cuello.
- El ancho del vaso aferente.
- El ancho del vaso eferente.
- La forma irregular de los aneurismas (como los sacos bilobulados, trilobulados, los sacos secundarios, las deformidades como depresiones y prominencias).

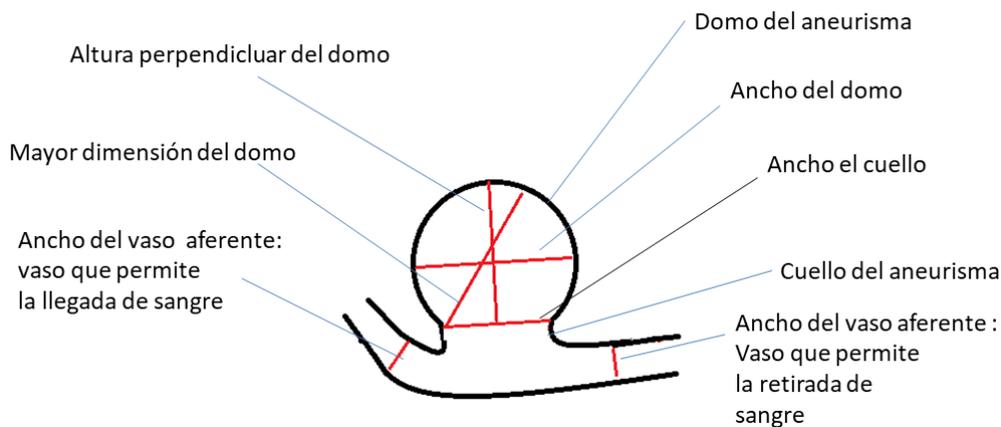


Figura 6. Factores morfológicos obtenidos a partir de las mediciones de los aneurismas intracraneales.

El tamaño del aneurisma se ha usado muchas veces para la toma de decisiones, debido a la alta significación estadística mostrada en algunos estudios.⁹⁸ Este se define como la altura máxima desde el domo hasta el plano transversal del cuello.^{98, 99} Sin embargo, la ocurrencia de la rotura es multifactorial y no puede ser evaluada, solo por el tamaño. Una muestra de ello son las cifras elevadas de HSA causadas por aneurismas pequeños.^{100, 101}

Dentro de los predictivos morfológicos, obtenidos en el plano bidimensional, se encuentran, el cociente razón de aspecto (RA) descrito por Ujiie y colaboradores¹⁰¹ en el año 1999. Este es uno de los más factores predictivos más empleados para cuantificar la forma de los aneurismas intracraneales, a partir de los angiogramas bidimensionales. Este predictor es el

valor resultante de la división de la altura perpendicular del domo o distancia perpendicular desde el fondo del domo hasta el punto medio del plano transversal del cuello, entre el mayor ancho del cuello.

Otro factor predictivo, obtenido en el plano bidimensional, que también ha sido descrito como un predictor de rotura significativo, es el cociente denominado la razón de tamaño (RT), definido como la altura máxima (altmaxd) del domo o distancia máxima, desde el domo hasta el plano del cuello, dividido por el ancho del vaso aferente.¹⁰³

El factor cuello de botella es otro de los cocientes descritos como predictor significativo asociado a la rotura de los aneurismas intracraneales. Éste es el resultado de la división del diámetro máximo del domo entre el diámetro máximo del cuello aneurismático. Este predictor refleja, cuánto se asemeja la forma del cuello del aneurisma a la del cuello de una botella; lo cual influye en la entrada del flujo de sangre al interior del aneurisma y en el entorno hemodinámico del lumen de la lesión.¹⁰⁴

Las bifurcaciones y la convexidad o ángulo del vaso, soportan un impacto mucho mayor del flujo sanguíneo que en el resto de la pared vascular. La capa íntima en esta zona es la estructura que inicialmente se afecta. Varios factores predictivos, relacionados con los ángulos, como son el ángulo de inclinación del vaso aferente y el ángulo de inclinación del aneurisma, y el ángulo del cuello del aneurisma han sido descritos (ver Figura 7).

El ángulo de inclinación del vaso aferente es definido, como el ángulo entre el eje central del vaso y el cuello del aneurisma. Este influye en el flujo hacia el interior del aneurisma.¹⁰⁵

El ángulo de inclinación del aneurisma es definido como el ángulo de inclinación entre el aneurisma y el plano del cuello. Este ángulo determina la disposición del aneurisma respecto al flujo de la entrada o la línea media, lo cual influye en la hemodinámica dentro

del saco. La definición de la línea media del aneurisma es el punto de unión entre los centroides del cuello y la región más distante hasta el domo.

El ángulo del cuello del aneurisma es un factor geométrico nuevo. Este es usado para cuantificar la inclinación del cuello. Este ángulo se mide en los cortes de la sección transversal del cuello del aneurisma, por lo que depende del plano 3D del mismo.^{106, 107}

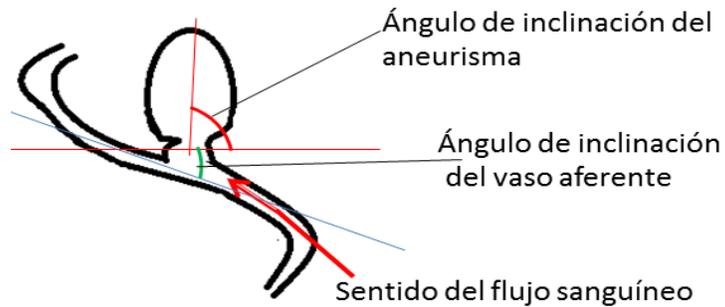


Figura 7. Factores morfológicos predictivos de rotura de los aneurismas intracraneales relacionados con los ángulos.

Varios factores predictivos de curvaturas, han sido descritos como condicionantes de cambios hemodinámicos y de crecimiento y rotura de aneurismas intracraneales. Entre estos se encuentran: la máxima curvatura, la envolvente convexa y el volumen isoperimétrico⁹⁶ (ver Figura 8). Las curvaturas causan fuerzas centrífugas que movilizan el flujo laminar hacia las paredes del aneurisma. Este movimiento produce altos rangos de presión transmural y como consecuencia, presión elevada en las paredes.^{96, 108}

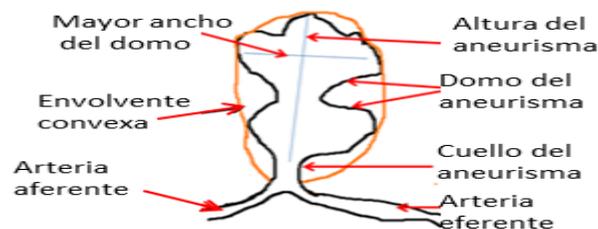


Figura 8. Factores morfológicos predictivos de rotura relacionados con curvaturas del aneurisma.

Se le denomina hemodinámica al flujo hidrodinámico de la sangre a través de los vasos sanguíneos. La hemodinámica es el estudio del movimiento y flujo sanguíneo en el cuerpo

humano y todas las estructuras sólidas, a través de las cuales fluya la sangre.^{10, 109} Los factores hemodinámicos relacionados con el crecimiento y rotura de los aneurismas intracraneales deben ser comprendidos en términos de vasos sanguíneos, morfología y hemodinamia.¹⁰⁹

El esfuerzo de corte denominado stress mecánico a la pared aneurismática ha sido identificado como el parámetro hemodinámico clave, que vincula la presión con la vasodilatación y la constricción de los vasos sanguíneos. Los aneurismas se presentan la mayoría de las veces en los sitios de las bifurcaciones del árbol vascular cerebral del polígono de Willis donde existe un esfuerzo de corte anormal (alto o bajo).¹⁰⁹⁻¹¹¹

Otros factores hemodinámicos mencionados como predictores de rotura son:

- El gradiente de esfuerzo de corte.¹¹²
- El índice de esfuerzo oscilatorio.¹¹³
- El esfuerzo de corte transverso.¹¹⁴
- El índice de velocidad de oscilación.¹¹⁵
- El número de gradiente oscilatorio.¹¹⁶
- El tiempo de residencia relativo.¹¹⁷

En las últimas tres décadas, se han implementado factores predictivos de rotura de aneurismas intracraneales, basado en estos parámetros hemodinámicos.¹¹⁸⁻¹²⁰ No obstante, se necesitan más investigaciones para validar estos factores.

El uso de factores, obtenidos un plano (unidimensional), como son el ancho del cuello, el ancho del domo, la altura perpendicular del domo, la altura máxima del domo y el ancho del vaso aferente, no presentan el mismo valor predictivo en presencia de otros factores que abarcan la estructura tridimensional compleja de los aneurismas.^{96, 120}

Con el avance de los programas para procesamiento de imágenes médicas, el desarrollo de los programas asistidos por computación, así como el desarrollo de programas estadísticos para el procesamiento, los ajustes y la representación gráfica de los modelos se han incorporado cada vez más los índices tridimensionales a la predicción de la rotura de los aneurismas intracraneales.¹²¹⁻¹²³

Algunos de los factores predictivos en forma de medidas tridimensionales que han sido incorporados en los últimos años son:

- El volumen del aneurisma.^{124, 125}
- El área superficial (AS).⁹⁶
- El área transversal del cuello y del domo.¹²⁶
- El índice de no esfericidad (INE).⁹⁶
- El índice de elipticidad.⁹⁶
- El índice de ondulación.⁹⁶

El volumen de un cuerpo es la cantidad de espacio que ocupa dicho cuerpo expresado en unidades cúbicas.¹²⁵ El área superficial de un objeto sólido es una medida del área total que ocupa la superficie del objeto expresada en unidades cuadradas y se calcula multiplicando el ancho total del aneurisma por la altura total.⁹⁸

Estos cálculos en la actualidad son realizados por programas matemáticos integrados en paquetes de programas computacionales para procesamiento de matrices de imágenes como los del programa 3D Slicer. El plano transversal, o plano axial en anatomía es el plano anatómico perpendicular al eje longitudinal de una estructura, que define las partes proximal y distal.¹²⁶ Las mediciones en este plano transversal han sido relacionadas con la rotura aneurismática en forma de área transversal del cuello y del domo del aneurisma.^{98, 126}

El índice de no esfericidad, es uno de los índices morfológicos descritos con mucha frecuencia. Este predictor, está determinado por el área de superficie y el volumen. Su definición se basa en la fórmula: $NSI= 1-[(18\pi)^{(1/3)} \times V^{(2/3)}/A]$. Donde V, es el volumen del aneurisma y A, es el área del mismo. Este factor predictivo constituye una cuantificación de la desviación de la forma del aneurisma de la de una esfera perfecta. Se plantea que cuanto más se desvía la superficie del aneurisma de las características de la superficie de una esfera perfecta, más inestable se torna y mayor es la probabilidad de rotura que presentará.⁹⁸

Se parte del principio, de que si el aneurisma estable y de bajo riesgo de rotura es aquel que presenta una distribución más homogénea de las tensiones sobre su paredes, entonces, el que presente forma esférica, debe resultar el más estable. El INE varía de 0 a 1. Es igual a cero para una hemiesfera y se incrementa con la desviación de su forma esférica debido a la elipticidad u ondulación. Es por ese motivo que los índices de elipticidad y de ondulación son considerados substitutos del INE.

Existen otros índices morfológicos que han sido descritos como predictivos de rotura como son: el perímetro y el área de la envolvente convexa. A diferencia de los factores hemodinámicos, el tamaño y la forma de los aneurismas son factores más estacionarios y un mínimo cambio en ellos, tienden a mudar de manera significativa el flujo dentro de este.^{127, 128} Por esta razón, los predictores morfológicos son muy importantes para estimar la probabilidad y riesgo de rotura, así como para discriminar entre aneurismas rotos y no rotos.^{129,130}

Varios factores, descritos como predictivos de rotura de los aneurismas intracraneales, han sido combinados mediante análisis multivariante, para obtener una mayor significación estadística y agruparlos en modelos o escalas de riesgo.^{131,132} Los factores predictivos de

rotura de los aneurismas intracraneales, cuando son agrupados y procesados, mediante análisis multivariante, permiten confeccionar modelos estadísticos, a partir del cálculo de las probabilidades para cada una de las clases o sujetos(aneurismas) analizados.

Estos modelos pueden representarse mediante el empleo de diferentes gráficos, que facilitan el cálculo de las probabilidades de cada uno de los aneurismas de la muestra. Uno de los gráficos empleados es el nomograma.¹³² Este funciona como un diagrama de alineación o una regla de cálculo.

1.7 Estado del arte de la predicción de rotura de los aneurismas intracraneales.

En la actualidad la secuencia de métodos para prevenir la rotura de un aneurisma intracraneal incidental es la siguiente:

- Detección precoz.
- Monitoreo de su crecimiento por RMN y angiotac.
- Intervención quirúrgica temprana.

En presencia de sacos aneurismáticos intracraneales múltiples, es de vital importancia realizar una predicción en relación a la evolución futura; de acuerdo con los cambios de las características morfológicas de cada uno de ellos de forma individualizada,^{104 133} para aportar información que contribuya a detectar el alto y el bajo riesgo de rotura. Y, apoyado en ello, adoptar decisiones terapéuticas que ayuden a disminuir la mortalidad y la morbilidad por los sangramientos, resangramientos y procedimientos quirúrgicos, que no siempre son necesarios. Esto constituye un gran desafío en la actualidad.

Una predicción o pronóstico, es una estimación cuantitativa o cualitativa de uno o varios factores o variables, que conforman un evento futuro, basada en una información actual o del pasado.¹³⁴ Un factor pronóstico o factor predictivo, es cualquier medida efectuada en

una población, con una condición de salud previa, el cual se asocia, con un desenlace o resultado de salud posterior.¹³⁴ Varios factores pronósticos pueden determinar un resultado final y estos pueden ser conductas, marcadores, síntomas o signos.^{134, 135}

La combinación de factores es de gran importancia para diseñar los modelos, que ayudan a predecir condiciones de salud y adoptar conductas o tratamientos. También permite orientar a pacientes y familiares en la toma de decisiones (biopsias, estudios invasivos y otros).¹³⁶

La detección de los aneurismas intracraneales sin rotura, se ha incrementado en las últimas décadas, debido a los avances de los medios diagnósticos en neuroimagenología como la angiografía cerebral y las técnicas mediante resonancia magnética nuclear. El hecho de que no todos los aneurismas lleguen a romperse, indica que no todos requieren ser tratados mediante técnicas quirúrgicas.

Tanto en la provincia Sancti Spiritus, como a nivel nacional, existen algunas publicaciones sobre aneurismas intracraneales rotos y no rotos.¹³⁷⁻¹³⁹ Sin embargo, existen muy pocas investigaciones sobre factores y herramientas predictivas de rotura en la población cubana.^{140,141} La estimación del riesgo de rotura en la práctica médica habitual está basada en factores predictivos aislados reportados como significativos de rotura en la literatura médica, los cuales no constituyen una evidencia fuerte.

A nivel mundial, desde hace más de 20 años, se han desarrollado y publicado modelos predictivos de rotura de aneurismas intracraneales.^{142,143} Esto se ha realizado con el objetivo de implementar herramientas de predicción que permitan discriminar entre aneurismas intracraneales rotos y no rotos, para estratificar el riesgo de rotura de cada aneurisma intracraneal de forma individualizada.

Un mismo paciente puede tener varios aneurismas y cada uno de ellos puede presentar una probabilidad de rotura y un riesgo quirúrgico diferentes.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ No sería

beneficioso para el paciente, ni sería correcta la estrategia de operarlos todos para prevenir un sangramiento, o no operar ninguno de los aneurismas para evitar complicaciones quirúrgicas.

1.8 Segmentación y medición de los aneurismas intracraneales a partir de las imágenes médicas.

La segmentación es el proceso de dividir una imagen digital en varias partes, conjunto de píxeles, las cuales se denominan segmentos. Uno de los programas computacionales útiles en el proceso de segmentación de imágenes médicas es el programa 3D Slicer. Este es una plataforma de código abierto, de aplicación, para visualización, de registro de segmentación, cuantificación, análisis y transformación de imágenes médicas de bases de datos computarizadas de tipo 2D, 3D y 4D con visualizaciones disponibles en escritorio y en realidad virtual. En la página oficial se muestra el manejo de la herramienta, aplicado a estudios médicos.¹⁴⁷

Para obtener los modelos usando el programa 3D Slicer, se realiza una segmentación de tipo manual, semiautomática o automática del órgano o porción de órgano, según convenga. El proceso de segmentación mediante este programa se compone de una serie de pasos empleando herramientas como paint o drawing para delimitar el área de trabajo, asignarle sus propiedades y crear el modelo para su futuro análisis.^{148,149} En el anexo 4 se muestra un resumen de las etapas requeridas para el proceso de segmentación y medición de los aneurismas con el programa 3D Slicer.

1.9 Métodos estadísticos de regresión para la predicción del riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales.

La regresión logística es un modelo de probabilidad directa que fue desarrollado por el estadístico Cox DR¹⁵⁰ en 1958. Muchos de los resultados que se evalúan en salud, se

expresan de manera dicotómica y la técnica estadística que más se utiliza para resolver este tipo de problemas es la regresión logística. Esta explica o predice un fenómeno definido por una variable que actúa como variable dependiente o resultante, en función de una serie de factores que se relacionan con ella, los cuales actúan como variables independientes o explicativas.^{150,151}

1.10 Recuento histórico de las herramientas predictivas de rotura de aneurismas intracraneales basadas en modelos predictivos.

El desarrollo de modelos predictivos de rotura de aneurismas intracraneales basados en la morfología de los aneurismas, se hizo relevante a partir de los trabajos de Ujiie y colaboradores,¹⁰¹ en 1999, Hademenos y colaboradores,¹⁵² en 1998, así como Parlea y colaboradores,¹⁵³ en 2001. La investigación de Hademenos y colaboradores,¹⁵² tenía como objetivo identificar factores clínicos y morfológicos con significación estadística para la ocurrencia de rotura. El estudio fue retrospectivo; realizaron un análisis discriminante y de regresión logística y encontraron la morfología del aneurisma (unilobulado vs multilobulado), así como la localización en la circulación intracraneal (anterior vs posterior) como significativos según el análisis discriminante. De acuerdo con el análisis de regresión logística multivariado la morfología del aneurisma y el tamaño del cuello resultaron predictores significativos. Sin embargo, esta investigación tiene una fuente potencial de sesgo ya que la forma regular o irregular del aneurisma no siempre es un factor tan evidente y puede tener variaciones entre los observadores.

Parlea y colaboradores,¹⁵³ declararon como objetivo caracterizar la geometría de los aneurismas unilobulados usando medidas unidimensionales y bidimensionales (ratio o razones) a partir de mediciones en estudios angiográficos. Los índices fueron divididos en subgrupos y se realizó validación de las estimaciones usando marcadores angiográficos.

Como conclusión de este estudio, se describió la utilidad de la investigación como marco de trabajo para desarrollar un método de evaluación de opción de tratamiento y resultado basado en la lesión geométrica.

Es opinión del autor que la anatomía del aneurisma no es bidimensional, sino que presenta una naturaleza tridimensional e irregular muchas veces compleja; por lo que las mediciones sin los elementos 3D es menos realista, pues no abarcan las dimensiones reales del fenómeno, ni las deformidades (sacos secundarios, depresiones) que pueden estar presentes en los planos no analizados, lo cual puede ser una fuente potencial de error.

Ujiie y colaboradores,¹⁰¹ realizaron una investigación con el objetivo de demostrar la confiabilidad de la razón de aspecto, descrita por ellos mismos, para predecir la rotura aneurismática. Desarrollaron un modelo para lo cual dividieron los aneurismas en grupos, realizaron análisis estadísticos multivariados de los rotos y los no rotos y corroboraron lo descrito en su investigación anterior. Nader-Sepahi y colaboradores,¹⁵⁴ encontraron otro valor de corte diferente al encontrado por Ujiie y colaboradores¹⁰¹ para la razón de aspecto en aneurismas rotos y no rotos. Beck y colaboradores,¹⁵⁵ en el año 2003 realizaron una investigación que consistió en el desarrollo de un modelo estadístico, sustentado en el análisis multivariado y validado mediante la curva ROC para determinar si la razón de aspecto propuesta por Ujiie y colaboradores¹⁰² era un predictor útil para discriminar entre aneurismas rotos y no rotos. Ellos analizaron también factores pronósticos como el sexo, la edad, la localización y encontraron que existía mayor número de aneurismas rotos con razón de aspecto superior a 1,6 que inferior a ese valor. Así corroboraron lo descrito por Ujiie y colaboradores.¹⁰¹

El desarrollo de las ciencias computacionales, permitió una reconstrucción más precisa de la anatomía tridimensional irregular de los aneurismas.¹⁵⁶ Se desarrollaron otros modelos

mediante la combinación de factores y análisis de la influencia mutua entre la forma, las dimensiones y el flujo dentro del aneurisma que también son de difícil aplicación en el escenario clínico por el inconveniente del cálculo de los parámetros hemodinámicos y la resolución de las ecuaciones en la práctica clínica habitual.^{156,157}

Raghavan y colaboradores,⁹⁶ desarrollaron un modelo usando la prueba two tale -t Student y curvas ROC para investigar si la cuantificación de los índices de forma podían discriminar mejor que los índices dimensionales entre aneurismas rotos y no rotos e introdujeron predictores nuevos como el índice de elipticidad (IE), el índice de ondulación (IO) y la envolvente convexa. Ellos llegaron a la conclusión que los predictores de forma discriminaban mejor. La investigación de Raghavan y colaboradores⁹⁶ presenta el inconveniente de que el modelo es muy complejo para aplicar en la práctica clínica habitual.

Lauric y colaboradores,¹⁵⁸ en el año 2011, diseñaron un modelo para describir los aneurismas y discriminar entre aneurismas rotos y no rotos empleando un conjunto de parámetros morfológicos basado en el análisis estadístico de la distribución de números Writhe en la superficie de los aneurismas como un discriminante de la rotura. Este modelo aunque resulta interesante, por la metodología que en él se propone, para caracterizar la compleja superficie de los aneurismas es de difícil aplicación práctica por la complejidad de los cálculos y por la ausencia de una validación adecuada.

Sánchez y colaboradores,¹⁵⁹ en el año 2014, desarrollaron un modelo basado en la biomecánica de la pared del aneurisma y en un estudio numérico de la variación entre los volúmenes de los aneurismas rotos y no rotos. El estudio se realizó para identificar mediante simulaciones numéricas, la relación de la pulsatilidad del saco, con la rotura del aneurisma a través de la biomecánica de la pared del aneurisma y encontraron diferencias

en la pulsatilidad de aneurismas rotos y no rotos. Este modelo no debe ser aplicado de manera directa en la práctica clínica, pues es un modelo experimental que no tiene en cuenta características reales del entorno de los aneurismas como: la presión real dentro del cráneo, la no homogeneidad de la pared del aneurisma, el contacto del mismo con otras superficies como hueso y meninges; todo lo cual puede haber sesgado los resultados ^{160, 161}

En el año 2017, se publicó el estudio: population, hypertension, age, sex, earlier subarachnoid haemorrhage and site (PHASES),¹⁶² para la clasificación binaria del riesgo de rotura de aneurismas intracraneales. Esta investigación solo pudiera usarse como guía de referencia general a tener en cuenta porque el estudio mostró una baja especificidad. Por otra parte existen factores intrínsecos de los aneurismas, como los morfológicos y los hemodinámicos, que no fueron contemplados en el estudio.

Jiang y colaboradores,¹⁶³ en el año 2018, realizaron un estudio basado en la morfología y la hemodinámica de los aneurismas. Se trazaron el objetivo de investigar los factores de riesgos morfológicos y hemodinámicos potenciales de rotura aneurismática, e implementar una estratificación del riesgo de rotura para ayudar a la toma de decisiones clínicas. Encontraron con significación estadística: el tamaño del aneurisma, la altura perpendicular del domo, la razón de aspecto, la razón de tamaño y el ángulo de desviación del aneurisma. Desde el punto de vista práctico el modelo tiene el inconveniente que es complejo para aplicar en la práctica clínica por lo difícil que se hace la aplicación de la dinámica computacional de fluido en el medio clínico habitual.

Tominari y colaboradores,¹⁴² en el año 2019, construyeron un modelo predictivo de rotura de aneurismas intracraneales pequeños en una población japonesa. Consideraron cada aneurisma como una unidad de análisis, pero el estudio mostró un valor bajo de discriminación con un área bajo a curva de 0,6.

En el año 2021 fueron publicadas dos investigaciones. Una fue realizada por Feng y colaboradores¹⁶⁴ y la otra, por Zhu y colaboradores¹⁶⁵. Ambas fueron sustentadas por modelos estadísticos, probabilísticos multidimensionales para la predicción del riesgo de rotura de aneurismas intracraneales y apoyadas en combinaciones de factores clínicos y morfológicos. Estos modelos fueron representados mediante nomogramas. Por tanto, resultan de fácil reproducción y aplicación. No obstante, ambos fueron desarrollados para un único grupo poblacional asiático (Beijin, China).

El modelo de Feng y colaboradores,¹⁶⁴ solo fue desarrollado para los aneurismas múltiples. Se debe tener presente que existen diferencias demográficas entre los pacientes con aneurismas múltiples y los pacientes con aneurismas únicos. También debe tenerse en cuenta el comportamiento de los aneurismas en los diferentes miembros de familias con el “síndrome de aneurisma intracraneal familiar”.^{11,13,15}

El modelo de Zhu y colaboradores,¹⁶⁵ tuvo como objetivo el estudio de la inestabilidad en aneurismas pequeños. Sin embargo, la inestabilidad en aneurismas pequeños parece más dependiente de factores como la forma y las características anatómicas de la localización de los aneurismas¹⁰⁰ a diferencia de los aneurismas de mediano y gran tamaño que parecen más dependientes de factores dimensionales^{122,132} y los cuales no fueron incluidos en ese modelo.

En el año 2022, Lou y colaboradores,¹³¹ desarrollaron un modelo representado por un nomograma predictivo de rotura de aneurismas intracraneales igual o menores que 5 mm en una población de Asia del Este. Este modelo presentó una mejor discriminación que el modelo PHASES. Sin embargo, el modelo tiene las limitaciones de los estudios transversales retrospectivos. También la muestra es de un único grupo poblacional y el nomograma requiere de validación externa futura.

1.11 Caracterización de las herramientas predictivas de rotura de aneurismas intracraneales basadas en modelos predictivos de riesgo de rotura.

Una herramienta predictiva, basada en modelos predictivos, es la combinación formal de múltiples factores pronósticos, con diferentes magnitudes de riesgo, relacionados con un resultado final, que puede ser estimado para cada paciente de manera individual.^{136, 167} El empleo de herramientas predictivas para realizar pronósticos en pacientes individuales tiene mayor precisión y son preferibles a los llamados grupos de riesgo, porque permiten realizar estratificaciones de riesgo de gravedad.^{135, 136} El uso de una herramienta predictiva, en la práctica médica, depende de la evidencia de una validación adecuada y de la utilidad cuando se aplican en la práctica clínica.^{135, 167}

1.12 Validación de modelos predictivos.

I. Validación estadística:

A. Prueba de Hosmer y Lemeshow:¹⁶⁸

Siempre que se desarrolla un modelo de regresión es muy importante, antes de extraer conclusiones, corroborar, que el modelo calculado, se ajuste bien a los datos usados para desarrollarlo (evaluar la bondad de ajuste o calibración). Esto, se puede realizar mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow,¹⁶⁸ y se le denomina validación interna.

B. Curva ROC y área bajo la curva (ABC).

Obtenido, el modelo final y realizada la prueba de Hosmer y Lemeshow,¹⁶⁸ se procede a realizar la validación externa del modelo mediante los indicadores para evaluar la capacidad discriminatoria del modelo predictivo: sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y representarlo mediante el gráfico de la curva Receiver Operating Characteristic (ROC). Las curvas ROC son útiles para evaluar, estadísticamente, las características de uno o más índices predictivos y se

utilizan, de manera usual, para investigar su exactitud al discriminar entre los estados del paciente: enfermedad y no enfermedad.¹⁶⁹ La curva ROC se construye mediante la unión de los puntos de corte calculados para cada clase de la muestra según sensibilidad (eje de las ordenadas), 1-especificidad (eje de las abscisas).¹⁷⁰

II. Validación según criterio de expertos:

La validez es un criterio que permite comprobar la calidad de una herramienta, verificando si esta evalúa lo que pretende medir. Existen varios tipos de validez y entre los de mayor uso se encuentran: validez de constructo, de criterio y contenido.¹⁷¹ Algunos expertos señalan que para validar el contenido de una herramienta son fundamentales: la revisión de las investigaciones, los incidentes críticos, la observación directa de la herramienta aplicada, el juicio de expertos y los objetivos instruccionales.¹⁷² El comité de expertos permite determinar la validez de la herramienta, por medio de un panel de jueces expertos, para cada uno de los ítems a considerar en la evaluación, quienes deben analizar la coherencia con los objetivos y la complejidad de los acápites.¹⁷³

Escobar y Cuervo,¹⁷⁴ en el año 2008, elaboraron cuatro categorías: claridad, coherencia relevancia y suficiencia y definieron la validez de contenido por juicio de expertos como “una opinión informada de personas con trayectoria en el tema, que son reconocidas por otros como expertos cualificados en éste, y que pueden dar información, evidencia, juicios y valoraciones”. Según Urrutia y colaboradores,¹⁷⁵ la validez de contenido mediante expertos se efectúa en cuatro fases: la realización de una definición del universo de observaciones admisibles, la determinación de quiénes son los expertos en el universo, la exposición del juicio, por parte de los expertos, mediante un procedimiento concreto y estructurado sobre la validez del contenido y la elaboración de un documento donde se resumen los datos recopilados.

1.13 Estado actual del conocimiento del problema de investigación.

En la actualidad los aneurismas no rotos, encontrados de forma incidental, con tamaño mayor de siete milímetros, son los elegidos para el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en varias investigaciones ha sido demostrado que el tamaño del aneurisma, por sí solo, no es un predictor confiable de rotura.^{67, 176} Aún no se ha llegado a un consenso respecto a los parámetros relevantes que determinan la rotura de los aneurismas intracraneales.

También existe cierta tendencia en la comunidad médica a considerar que aquellos aneurismas de tamaño menor de siete milímetros no deben ser intervenidos quirúrgicamente. No obstante, se han reportado casos de cinco milímetros y menores de 5 milímetros que sí sufrieron rotura,^{100, 177} lo cual complejiza aún más el proceso de selección para el tratamiento. Las herramientas predictivas, publicadas hasta la fecha, demuestran, como su utilización mejora la detección de inestabilidad y rotura, información que bien aprovechada, evita tratamientos quirúrgicos innecesarios y por tanto, son superiores al método convencional de operarlos todos.

1.14 Conclusiones del capítulo.

- El conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con aneurismas intracraneales, y de los aspectos relacionados con la etiopatogenia de ellos, es importante para desarrollar las herramientas predictivas de rotura de los aneurismas intracraneales incidentales.
- No existe consenso relacionado con la predicción del riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales incidentales y la decisión de intervenirlos.

- Ninguna de las herramientas predictivas diagnósticas de rotura de aneurismas intracraneales, disponibles hasta la fecha, han sido implementada en Cuba y no ha sido elaborada una herramienta propia y contextualizada.

CAPÍTULO 2. Diseño de una herramienta predictiva diagnóstica de riesgo de rotura de aneurismas intracraneales incidentales.

En el presente capítulo se desarrollaron varios modelos predictivos de rotura de aneurisma intracraneales, mediante la combinación multivariante de todas las variables explicativas, según el método de regresión paso a paso hacia atrás. Se seleccionó el modelo más ajustado de acuerdo al menor índice de Akaike.¹⁷⁸

2.1 Diseño metodológico del estudio.

El estudio se realizó en el Servicio de Neurocirugía del Hospital General Universitario Camilo Cienfuegos de la provincia Sancti Spíritus. Se clasificó, según su temporalidad como una investigación ex post facto, con alcance explicativo. Su propósito estuvo en establecer la posible relación (causa-efecto) observando hechos ya ocurridos y buscando los factores o situaciones que lo habían podido provocar. En otras palabras, se valoró la probabilidad de que ocurra un evento en función de ciertas condicionantes.

Resulta válido señalar que en ningún momento se manipularon las variables de estudio. Por tanto, respondió a un diseño no experimental, de tipo transversal. Esto significó que se hizo un corte en el tiempo y se estudiaron las variables independientes (causas) y la variable dependiente (efecto) simultáneamente.

La población objeto de estudio estuvo conformada por 153 pacientes con diagnóstico de aneurismas intracraneales. Todos atendidos en el Servicio de Neurocirugía del referido hospital espirituario en el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2020.

La selección de este período de tiempo estuvo condicionada por la necesidad de incluir un tamaño de muestra representativo (n) pues en la bibliografía¹⁷⁹ se sugiere, que para hacer análisis empleando modelos de regresión logística se requiere un tamaño de muestra grande de, al menos, 10 sujetos por cada variable independiente para lograr estimaciones

adecuadas. Entonces, en esta investigación como el número de variables independientes estuvo asociado a 15 posibles factores predictivos, éstos se multiplicaron por 10. De ahí que, la muestra de estudio coincidió con la población (n = 153 sujetos de investigación).

La variable dependiente o resultante (y) es la rotura aneurismática (rotan). Es una variable cualitativa nominal dicotómica. Dada sus características, la codificación asignada fue 0 para los aneurismas no rotos y 1 para los rotos.

En el cuadro 1 que aparece a continuación se muestran las 15 variables independientes o explicativas seleccionadas para efectuar los análisis. En su composición hay variables cualitativas y cuantitativas. Todas se midieron en una escala dicotómica porque esto resulta una ventaja con respecto a las politómicas, ya que pueden ser analizadas sin necesidad de ninguna transformación.

Cuadro 1. Operacionalización de las variables independientes o explicativas.

Variable	Clasificación	Escala	Código
Edad	cuantitativa	< 60 años ≥ 60 años	(0) para < 60 años (1) para ≥ 60 años
Sexo	cualitativa	Masculino Femenino	(0) para Masculino (1) para Femenino
Antecedentes patológicos familiares (APF) de aneurismas	cualitativa	Ausente Presente	(0) para Ausente (1) para Presente
Hipertensión arterial (HTA)	cualitativa	No hipertenso Hipertenso	(0) para No hipertenso (1) para Hipertenso
Hábito de fumar	cualitativa	No fumador Fumador	(0) para No fumador (1) para Fumador
Consumo de alcohol	cualitativa	No bebedor Bebedor	(0) para No bebedor (1) para Bebedor

Altura del domo (altd)	cuantitativa	< 10 mm ≥ 10 mm	(0) para < 10 mm (1) para ≥ 10 mm
Ancho del domo (anchd)	cuantitativa	< 6,8 mm ≥ 6,8 mm	(0) para < 6,8 mm (1) para ≥ 6,8 mm
Altura entre ancho del domo (altanchd)	cuantitativa	< 0,8 ≥ 0,8	(0) para < 0,8 (1) para ≥ 0,8
Razón de aspecto (RA)	cuantitativa	< 1,7 ≥ 1,7	(0) para < 1,7 (1) para ≥ 1,7
Área superficial (as) del aneurisma	cuantitativa	< 556 mm ² ≥ 556 mm ²	(0) para < 556 mm ² (1) para ≥ 556 mm ²
Diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (dt)	cuantitativa	< 107 ≥ 107	(0) para < 107 (1) para ≥ 107
Área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (as/dt)	cuantitativa	< 28 ≥ 28	(1) para < 28 (0) para ≥ 28
Volumen del aneurisma (Vol)	cuantitativa	< 511 mm ³ ≥ 511 mm ³	(0) para < 511 mm ³ (1) para ≥ 511 mm ³
Índice de no esfericidad (INE)	cuantitativa	< 0,4 ≥ 0,4	(0) para < 0,4 (1) para ≥ 0,4

Los datos de cada variable se extrajeron de las historias clínicas de los sujetos de investigación y de 160 imágenes de angiografía por tomografía computarizada (angiotacs) de aneurismas intracraneales, tomadas a cada paciente durante su proceso diagnóstico. Por tanto, hubo imágenes repetidas de 7 pacientes.

Se puntualiza que las imágenes presentaban buena visualización del domo del aneurisma, de los vasos aferentes y eferentes. Esto resultó útil para hacer las segmentaciones de tipo

automática, las reconstrucciones para la obtención de un modelo tridimensional de cada aneurisma y las mediciones para obtener los índices o factores morfológicos de cada una.

Los datos obtenidos inicialmente se registraron en una base de datos creada en la aplicación Excel del paquete office 2010. Esto se hizo a través de un proceso de codificación de las variables en el que se empleó siempre el 1 para la categoría que representa –teóricamente– la peor situación pronóstico y, 0 para el caso contrario (ver cuadro 1). Luego, se exportó la base de datos al paquete de programas para estadística por programación R Studio.

Para efectuar los análisis estadísticos se tuvieron en cuenta las condicionantes que aseguran los requisitos que deben cumplir las variables a incluir o excluir del modelo de regresión logística. En primer lugar, se valoraron todos los aspectos relacionados con la pregunta de investigación y cualquier variable que, potencialmente, pudiera afectar la relación entre las variables y el desenlace. O sea, variables confusoras y modificadoras del efecto.

Posteriormente, previo a la construcción del modelo se aplicaron técnicas bivariadas para estudiar las posibles asociaciones entre las variables y la variable dependiente. En este caso, mediante la combinación de cada uno de los posibles factores predictores (6 clínicos y 9 morfológicos) se exploró la significación de cada variable explicativa del modelo con la variable dependiente; para ello se empleó el análisis de regresión logística simple.

Se precisa que se acordó incluir para la segunda fase del análisis estadístico aquellas variables que –en el análisis bivariado– demostraran una relación “suficiente” con la variable dependiente. En tal sentido, la literatura científica¹⁸⁰ sugiere emplear el valor p, como medida de significación estadística, inferior a 0,25. Esta decisión se adoptó porque pueden existir variables clínicas y morfológicas importantes que, aparentemente en solitario, no demuestren significación estadística de la asociación. Sin embargo, pudieran ser fuertes predictoras al analizarlas en conjunto con el resto de las variables.

También se calculó el odds ratio (OR) con la finalidad de valorar el grado de asociación entre el factor de riesgo y la rotura aneurismática. Su información es fundamentalmente descriptiva, aunque si su intervalo de confianza (IC) no incluye al 1 se concluye que la asociación es estadísticamente significativa. Para la interpretación del OR se tuvo en cuenta además, la magnitud del efecto (ME). Esta se asumió de la siguiente forma: si el OR es menor que 1,68 se considera su magnitud como insignificante; si está entre 1,68 y 3,47, pequeña; entre 3,48 y 6,71, moderada; y si es mayor que 6,71, grande.^{181, 182}

Las variables a excluir del análisis son las que, definitivamente, no están en la vía causal que se está analizando, las que sean redundantes o estrechamente relacionadas, para evitar la multicolinealidad,¹⁸³ o las que sean intervinientes. Es decir, que se encuentran en la vía causal del desenlace, pero son desencadenadas o causadas directamente por el mismo factor de riesgo o pronóstico en estudio.

Una vez depuradas las variables independientes se dividió la muestra de estudio en dos grupos: uno de desarrollo y otro de validación o prueba. Esta fragmentación se hizo con el propósito de utilizar los datos aportados por los sujetos que integran el grupo de desarrollo para la confección de la herramienta predictiva; y luego comprobar, la capacidad diagnóstica de la herramienta, a través de una validación estadística en el otro grupo.

En tal sentido, se aplicó un muestreo por conglomerados. Esto solo puede ser posible si al depurar las variables se garantiza nuevamente un tamaño de muestra grande, de al menos 10 sujetos por cada variable independiente para lograr estimaciones adecuadas. Si esto no se logra entonces no se puede hacer porque ocasionaría errores estándar grandes y la estimación de coeficientes falsamente elevados, conocidos como sobreajuste.

En esencia, los datos aportados por el grupo de desarrollo se usaron para la confección de varios modelos estadísticos combinando los factores predictivos resultantes. Se empleó

como método de análisis la regresión logística binaria y el procedimiento backward elimination o paso a paso hacia atrás. Para decidir sobre la presencia de una asociación significativa entre las variables se tuvo en cuenta un nivel de significación $\alpha = 0,05$. Por tanto, el nivel de significación asociado al estadígrafo p (probabilidad) calculado debía ser menor que ese valor ($p < 0,05$). Los cálculos se efectuaron en el programa R Studio.

Como dato adicional se comenta que el modelo de regresión logística utiliza una ecuación para calcular la probabilidad (p) de que un sujeto pertenezca a la categoría de interés de estudio. Su ecuación se define de la siguiente forma:^{182,184}

$$P_{(y=1)} = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6 + b_7x_7)}}$$

Donde p es la probabilidad de la ocurrencia del evento de interés, que en esta investigación es la rotura aneurismática, e es el número exponencial (exp), alfa es el nivel de decisión. Las letras b_n representan los coeficientes de las variables predictoras x_n .

Luego se seleccionó uno de los modelos de acuerdo a su desempeño general según el que presentara el menor criterio de información de Akaike (AIC, por sus siglas en inglés).¹⁷⁸ Sobre este aspecto resulta válido señalar que el Akaike Information Criterion (AIC) es una medida de bondad de ajuste de una prueba estadística. No es una prueba del modelo en el sentido de prueba de hipótesis. Más bien, proporciona una vía para comparar modelos y seleccionarlos.

En otras palabras, dado un conjunto de modelos candidatos el modelo que tiene el menor AIC es el mejor. Este índice se define como: $AIC = 2K - 2 \ln(L)$, donde K es el número de parámetros del modelo y $\ln(L)$ es la función del logaritmo de verosimilitud para el modelo

estadístico.¹⁷⁸ En esta investigación el AIC se calculó mediante la función de selección de modelos del programa R cmdr de R Studio.

Posteriormente, se evaluó la multicolinealidad entre las variables integrantes del modelo seleccionado a través del cálculo del factor de inflación de la varianza.¹⁸³ Seguidamente se realizó una valoración de la calibración del modelo seleccionado mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.¹⁶⁸ Esto permite comparar lo observado con lo esperado (mediante el cálculo de la matriz de confusión) y en la que el resultado no significativo demuestra la buena bondad de ajuste del modelo.^{168,184} O sea, un modelo con el valor de p no significativo ($p \geq 0,05$) evidencia una buena calibración. Expresado de otro modo: el modelo está bien calibrado pues no existe significación estadística.

Este resultado se complementó con el cálculo de los estadígrafos:

- Sensibilidad del modelo, se refiere a la capacidad que tiene éste para detectar como positivos los casos que poseen la característica. O sea, que presentan rotura aneurismática. Se calcula determinando el cociente de verdaderos positivos entre la suma de verdaderos positivos y falsos negativos.
- Especificidad del modelo, se refiere a la capacidad para discriminar correctamente los casos que no poseen la característica. O sea, que no presentan rotura aneurismática. Se calcula determinando el cociente de verdaderos negativos entre la suma de verdaderos negativos y falsos positivos.
- Valor predictivo positivo (VPP), se identifica como la proporción de positivos que, en este caso, presentaron rotura de aneurismas intracraneales.
- Valor predictivo negativo (VPN), se identifica como la proporción de negativos que, en este caso, no presentaron rotura de aneurismas intracraneales.

Un modelo con buena capacidad predictiva debe tener valores altos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). En este estudio estos resultados se expresaron en términos porcentuales.

Luego, se hizo la discriminación del modelo mediante la determinación de los puntos de cortes de cada factor predictivo para cada aneurisma. A continuación, se realizó la unión de los puntos para confeccionar una curva denominada ROC, para analizar el área bajo la curva (ABC) asumiendo un intervalo de confianza del 95 %. Finalmente, se determinó el punto de corte óptimo, que es, de todos los puntos de cortes que conforman la curva ROC, donde mejor funciona el modelo. Este proceso se hizo calculando el índice de Youden.¹⁸⁵

Una vez seleccionado el modelo que sustenta la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales se procedió a la confección de un nomograma. Esta forma de representación gráfica del modelo permite realizar cálculos numéricos aproximados con rapidez. Su proceso de confección se hizo utilizando el programa R Studio.

2.2 Caracterización de la muestra de estudio a partir de los resultados del análisis de la regresión logística simple.

De los 153 sujetos de investigación que integraron la muestra de estudio, 123 pertenecieron al sexo femenino, lo que representó el 80,4 %. El resto, 30 hombres, indicó que el 19,6 % eran del sexo masculino. O sea, la razón de mujeres respecto a hombres fue de 41/10. Esto significó que por cada 41 sujetos del sexo femenino hubo 10 del sexo masculino.

La edad promedio fue de 58 años con una desviación estándar de 1,41. Se agrupaban alrededor de la media aritmética, prevaleciendo las inferiores a los 60 años en ambos sexos. También se conoció que 57 sujetos tenían diagnóstico de hipertensión arterial, lo que representa el 37,3 % del total. Se identificaron 30 casos, para un 19,6 % con antecedentes

patológicos familiares de aneurisma intracraneal. De igual modo, se detectó que 73 sujetos, o sea el 47,7 % eran fumadores activos y 109 tenían hábitos de ingestión de bebidas alcohólicas, lo cual marca un 71,2 % del total.

Cuando se procesaron las 160 imágenes de angiotacs se comprobó la existencia de 138 aneurismas rotos y 22 no rotos. Las roturas aneurismáticas se presentaron en 132 sujetos, o sea el 86,3 % de la muestra de estudio. De ellos, 6 del sexo femenino tenían diagnóstico de aneurismas múltiples, cada una con 2 roturas de aneurismas. El 13,7 % restante no sufrió rotura de aneurisma. Como dato interesante se observó que 18 pertenecían al sexo masculino y 3 al femenino. Un hallazgo importante resultó que estas 3 mujeres presentaban antecedentes patológicos familiares de aneurisma y adicciones al cigarro y alcohol. Una de ellas tenía además diagnóstico de aneurismas múltiples e hipertensión arterial.

El estudio de posibles asociaciones entre estos factores clínicos y la rotura aneurismática, por medio del análisis de regresión logística simple, no evidenció relaciones en la mayoría de los casos. Solo se reportó asociación estadísticamente significativa en la variable “sexo”, específicamente en la categoría “femenino” que presentó además, un odds ratio (OR) que indicó que el sexo femenino presenta más posibilidades de rotura aneurismática.

En la tabla 1, que se presenta a continuación se resumen los resultados de los sujetos que poseen las categorías de interés del estudio. Es decir, categorías codificadas con el valor 1. Esto se sustenta por el hecho de que el algoritmo empleado en el procesamiento de los datos analiza únicamente las variables codificadas con 1. Nunca se identifican los factores de buen pronóstico que pudieran existir.

Tabla 1. Análisis de factores predictores clínicos por medio de la regresión logística simple.

Factor predictivo clínico	Rotura aneurismática	valor p	OR	IC 95 %	ME
------------------------------	-------------------------	------------	----	---------	----

	Sí	No				
Edad (≥ 60 años)	46	7	0,90	0,96	(0,29–3,97)	Insignificante
Sexo (femenino)	120	3	0,0003	47,25	(42,85–54,23)	Grande
HTA (hipertenso)	47	10	0,31	0,59	(0,31–2,71)	Insignificante
APF de aneurismas	23	7	0,42	0,45	(0,25–3,13)	Insignificante
Fumador	64	9	0,33	1,36	(0,62–5,87)	Insignificante
Bebedor (alcohol)	97	12	0,52	2,19	(0,22–4,43)	Pequeña

OR: odds ratio.

Fuente: Elaboración propia.

IC: intervalo de confianza.

ME: magnitud del efecto.

Con respecto a los factores predictores morfológicos resultaron muy significativos a la rotura aneurismática: el área superficial de los aneurismas (as) y el cociente del área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (as/dt). Presentaron un *odds ratio* (OR) que advertía acerca de la gran magnitud del efecto asociada a la rotura aneurismática.

También se comprobó que la altura entre ancho del domo (altanchd), los diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (dt) y, el índice de no esfericidad (INE) presentaron una asociación estadísticamente significativa a la rotura aneurismática. El cálculo del *odds ratio* (OR) los clasificó, en el caso de los dos primeros, como factores predictivos morfológicos con gran magnitud del efecto para rotura aneurismática. Y, el índice de no esfericidad (INE) incidía con una moderada magnitud del efecto de rotura.

El ancho del domo (anchd) y la razón de aspecto (RA) presentaron una relación “suficiente” con la variable dependiente ($p = 0,10$ y $p = 0,21$ respectivamente). En contraposición a ello, el cálculo del *odds ratio* (OR), para la razón de aspecto (RA) lo clasificó como un factor predictivo morfológico con gran magnitud del efecto para rotura aneurismática. Y, para el ancho del domo (anchd) se indicó una insignificante magnitud del

efecto para rotura. Sobre estos factores se planteó que al presentar una relación suficiente para la rotura y ser factores considerados en la literatura científica entre los más aceptados como predictores de rotura^{96,102} se decidió considerarlos para la segunda fase del estudio porque pudieran ser fuertes predictores al analizarlos en conjunto con el resto de las variables.

De los 9 factores predictivos morfológicos analizados, 2 no mostraron asociaciones con la variable dependiente: altura del domo (altd) y volumen del aneurisma (Vol). Por tanto, fueron descartados para la siguiente etapa. Los resultados se reflejan en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis de factores predictores morfológicos según regresión logística simple.

Factor predictivo morfológico	Rotura aneurismática		valor p	OR	IC 95 %	ME
	Sí	No				
altd (≥ 10 mm)	72	16	0,55	0,36	(0,23–1,04)	Insignificante
anchd ($\geq 6,8$ mm)	41	13	0,10	0,35	(0,23–0,4)	Insignificante
RA ($\geq 1,7$)	89	5	0,21	7,26	(2,96–9,94)	Grande
altanchd ($\geq 0,8$)	95	4	0,03	11,84	(10,82–13,5)	Grande
dt (≥ 107)	77	3	0,02	9,00	(1,08–25,78)	Grande
Vol (≥ 511 mm ³)	86	5	0,30	4,41	(2,25–6,56)	Moderada
as (≥ 556 mm ²)	97	6	0,0001	7,02	(4,35–12,19)	Grande
as/dt (< 28)	126	3	0,0001	102,92	(83,7–142,8)	Grande
INE ($\geq 0,4$)	73	4	0,03	5,85	(1,07–17,39)	Moderada

OR: odds ratio.

Fuente: Elaboración propia.

IC: intervalo de confianza.

ME: magnitud del efecto.

Esta primera etapa del estudio arrojó como principales resultados que se podían analizar en conjunto 8 factores predictivos: 1 clínico y 7 morfológicos. La reducción en el número de variables independientes o explicativas brindó la posibilidad de hacer ajustes en la muestra

de estudio. Por tanto, se pudo conformar los dos grupos. El de desarrollo para la confección de la herramienta predictiva y, el de validación o prueba para comprobar, posteriormente, la capacidad diagnóstica de la herramienta a través de su validación estadística.

Al aplicar el muestreo por conglomerados se distribuyó aleatoriamente a los 153 sujetos de investigación. La organización se hizo a una razón de 2/1. O sea, por cada dos sujetos del grupo de desarrollo se presenta un sujeto del grupo de validación o prueba. Este tipo de muestreo probabilístico aseguró que en ambos grupos existiera la misma variabilidad.

El grupo de desarrollo quedó conformado por 102 sujetos de investigación, aproximadamente el 66,7 % de la muestra de estudio. Este grupo incluyó 104 imágenes de angiotacs de aneurismas intracraneales. El 33,3 % restante se ubicó en el grupo de validación o prueba, el cual estuvo integrado por 51 sujetos de investigación que aportaron 56 imágenes de angiotacs de aneurismas intracraneales.

Sobre este aspecto resulta válido mencionar que la formación de los conglomerados fue aceptable. En el grupo de desarrollo se garantizó un tamaño de muestra lo suficientemente grande que sobrepasaba la relación de al menos, 10 sujetos por cada variable independiente para lograr estimaciones adecuadas. Y, en el grupo de validación o prueba se logró un tamaño superior al 30 % de la muestra de estudio. En la tabla 3 se puede observar cómo quedó la distribución de los conglomerados.

Tabla 3. Composición de los conglomerados según estado de las aneurismas intracraneales.

Conglomerados	Aneurismas intracraneales		Total
	Rotos	No rotos	
Grupo de desarrollo	93 (95 imágenes de angiotacs)	9 (9 imágenes de angiotacs)	102 (104 imágenes de angiotacs)
Grupo de validación	39 (43 imágenes de	12 (13 imágenes	51 (56 imágenes de

o prueba	angiotacs)	de angiotacs)	angiotacs)
Total	132 (138 imágenes de angiotacs)	21 (22 imágenes de angiotacs)	153 (160 imágenes de angiotacs)

Fuente: Elaboración propia.

Quedó conformado un modelo tipo dos, según lo descrito por las normas Transparent Reporting of multivariate prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD).¹⁷⁹ De este modo, quedaban creadas las condiciones para el análisis de posibles modelos estadísticos que permitieran estimar el riesgo de rotura aneurismática por medio de la regresión logística binaria.

2.3 Diseño de la herramienta predictiva diagnóstica de riesgo de rotura de aneurismas intracraneales.

La regresión logística binaria múltiple estima como indicadores básicos los odds ratio o razón de probabilidades, dados por la exponencial del coeficiente de regresión (β) que acompaña a cada variable independiente, el valor p para probar la significación de estos y sus intervalos de confianza.^{186,187}

Empleando la transformación logit se obtiene un modelo lineal que permite un mejor manejo de los datos e interpretación de los resultados, quedando la expresión siguiente:

$$\text{logit}(p) = \ln[p/(1-p)] = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

Donde p representa la probabilidad de ocurrencia del evento o desenlace dicotómico estudiado, X_1, X_2, \dots, X_k son las variables independientes y $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ son los coeficientes de regresión asociados a cada variable independiente.

Teniendo en cuenta lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados en cada paso:

Paso 1:

$$\text{logit}(p) = - 12,1692 - (2,144 X_1) + (2,7531 X_2) + (3,7526 X_3) + (5,0083 X_4) + (2,6210 X_5) + (2,8285 X_6) + (0,1176 X_7) + (0,1767 X_8)$$

Fueron procesados 8 factores predictores: 7 morfológicos y 1 clínico (ver tabla 4). El AIC para este modelo fue de 33,39.

Tabla 4. Resumen estadístico de la combinación de ocho factores predictivos de rotura aneurismática.

Factor predictivo	tipología	valor p	OR	IC 95 %
anchd ($\geq 6,8$ mm)	morfológico	0,03	3,9	(3,1–4,6)
RA ($\geq 1,7$)	morfológico	0,06	5,5	(3,6–7,5)
altanchd ($\geq 0,8$)	morfológico	0,02	4,2	1,6–11,0
dt (≥ 107)	morfológico	0,01	16	12–18
as (≥ 556 mm ²)	morfológico	0,01	3,91	(1,35–5,19)
as/dt (< 28)	morfológico	0,01	4,9	(3,2–6,9)
INE ($\geq 0,4$)	morfológico	0,04	6,31	(4,07–9,3)
Sexo (femenino)	clínico	0,02	3,41	(2,85–5,23)

Fuente: salidas del programa R Studio.

Anchd: ancho del domo; RA: relación o razón de aspecto; altanchd: altura entre el ancho del domo; dt: diámetros transversal del domo; as: área de superficie; as/dt: área de superficie entre el resultado de la multiplicación de los diámetros transversales del domo; INE: Índice de no esfericidad o índice no esférico.

Paso 2:

$$\text{logit}(p) = - 8,5884 - (1,337 X_1) + (2,7376 X_2) + (3,4513 X_3) + (1,5306 X_4) + (2,2267 X_5) + (0,0848 X_6) + (1,4668 X_7)$$

Fueron procesados 7 factores predictores: 6 morfológicos y 1 clínico (ver tabla 4.1). El AIC para este modelo fue de 31,64.

Tabla 4.1. Resumen estadístico de la combinación de siete factores predictivos de rotura aneurismática.

Factor predictivo	tipología	valor p	OR	IC 95 %
anchd ($\geq 6,8$ mm)	morfológico	0,02	3,92	(1,5–7,1)
altanchd ($\geq 0,8$)	morfológico	0,02	1,5	(1,4–1,7)
dt (≥ 107)	morfológico	0,02	3,5	(2,4–4,6)
as (≥ 556 mm ²)	morfológico	0,07	2,1	(1,1–3,1)
as/dt (< 28)	morfológico	0,008	3,15	(2,4–4,8)
INE ($\geq 0,4$)	morfológico	0,04	8,8	(4,5–12,04)
Sexo (femenino)	clínico	0,03	3,2	(1,1–5,2)

Fuente: salidas del programa R Studio.

Paso 3:

$$\text{logit}(p) = - 4,9964 - (0,263 X_1) + (2,5870 X_2) + (3,4114 X_3) + (1,1594 X_4) + (0,0403 X_5) + (1,7272 X_6)$$

Fueron procesados 6 factores predictores: 5 morfológicos y 1 clínico (ver tabla 4.2). El AIC para este modelo fue de 30,37.

Tabla 4.2. Resumen estadístico de la combinación de seis factores predictivos de rotura aneurismática.

Factor predictivo	tipología	valor p	OR	IC 95 %
anchd ($\geq 6,8$ mm)	morfológico	0,01	13,28	(11,6–14,5)
altanchd ($\geq 0,8$)	morfológico	0,03	5,2	(3,6–8,0)
dt (≥ 107)	morfológico	0,03	6,6	(4,5–8,5)
as/dt (< 28)	morfológico	0,005	30,3	(26,9–34,1)
INE ($\geq 0,4$)	morfológico	0,05	1,97	(0,94–2,8)
Sexo (femenino)	clínico	0,04	3,1	(1,1–5,0)

Fuente: salidas del programa R Studio.

Paso 4:

$$\text{logit}(p) = - 1,3724 + (0,7466 X_1) + (2,1535 X_2) - (0,473 X_3) + (3,0236 X_4) + (1,3884 X_5)$$

Fueron procesados 5 factores predictores: 4 morfológicos y 1 clínico. Todos resultaron estadísticamente significativos a la rotura aneurismática (ver tabla 4.3). El AIC para este modelo fue de 28,87 (el más bajo).

Tabla 4.3. Resumen estadístico de la combinación de cinco factores predictivos de rotura aneurismática.

Factor predictivo	tipología	valor p	OR	IC 95 %
anchd ($\geq 6,8$ mm)	morfológico	0,004	0,92	(0,86–0,98)
altanchd ($\geq 0,8$)	morfológico	0,003	3,27	(1,02–6,20)
as/dt (< 28)	morfológico	0,002	11,2	(10,5–12,5)
dt (≥ 107)	morfológico	0,004	0,99	(0,98–1,00)
Sexo (femenino)	clínico	0,003	2,1	(1,1–2,7)

Fuente: salidas del programa R Studio.

El modelo obtenido en el paso 4 presentó mayor número de factores predictivos con mayor significación estadística. Fue el que obtuvo mayor cantidad de casos clasificados de forma correcta según la matriz de confusión o la tabla de clasificación (ver tabla 5). También, cumplió dos aspectos fundamentales: el principio de parsimonia, que aboga por la menor cantidad de variables que expliquen los datos, y que sea clínicamente congruente e interpretable.¹⁸⁸ Por estas razones se eligió como el mejor modelo y más calibrado para elaborar la herramienta predictiva.

Tabla 5. Resumen de modelos confeccionados en el grupo de desarrollo.

Pasos	Número de	AIC	Clasificación correcta (no rotos: 9; rotos: 93)

	predictores		No rotos clasificados de forma correcta por el modelo	Rotos clasificados de forma correcta por el modelo
Modelo 1	8	33,39	8	92
Modelo 2	7	31,64	9	91
Modelo 3	6	30,37	9	92
Modelo 4	5	28,87	9	92

Fuente: salidas del programa R Studio.

A medida que se retiraban niveles de información de los modelos se determinaba si mejoraba su capacidad predictiva. La premisa estaba en elegir modelos simples a complejos, en tanto tengan similar capacidad predictiva, se excluyeron variables.¹⁸⁸

Para determinar si existía una relación lineal (multicolinealidad) entre las variables del modelo –lo cual podía sesgar el resultado– se calculó el factor de inflación de la varianza. En este sentido, se obtuvo un resultado menor que dos ($VIF < 2$) para todas las variables. De esta forma quedó demostrado que no existía multicolinealidad en la combinación de predictores seleccionados para la asociación multivariante.¹⁸³

Los resultados que demuestran una buena calibración y discriminación del modelo se observan en la tabla 6. El resultado de la prueba de Hosmer y Lemeshow¹⁶⁸ (no significativa: $p > 0,05$), así como los estadígrafos sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), usados para la evaluación del desempeño de un modelo, demostraron una buena calibración. Según la curva ROC: puntos de cortes (sensibilidad, 1-especificidad) y el área bajo la curva (ABC) $ROC > 0,70$. El modelo presenta una buena discriminación.

Tabla 6. Resultado de los estadígrafos para la evaluación de la calibración y la discriminación del modelo seleccionado.

Factor predictivo	Valor p	OR (IC 95 %)	H-L	ABC	Sen	Esp	VPP	VPN	Youden
Sexf	0,003	2 (1,1–2,7)	0,59	0,99 (0,96–1,02)	91	99	98	97	0,51
Anchd	0,004	0,92 (0,86–0,98)							
Altanchd	0,003	3,27 (1,02–6,20)							
Dt	0,004	0,99 (0,98–1,00)							
as/dt	0,002	11,2 (10,5–12,5)							

H-L: Prueba de Hosmer y Lemeshow; ABC: Área bajo la curva; Sen: Sensibilidad; Esp: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo.

Sexf: Sexo femenino; anchd: Ancho del domo; altanchd: Altura entre ancho del domo; dt: Diámetros transversales; as/dt: Área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí; OR: odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

La curva ROC representativa del modelo seleccionado; así como el área bajo la curva (ABC) ROC, el intervalo de confianza y el mejor punto de corte (punto de corte óptimo donde mejor funciona el modelo) se muestran en la figura 9.

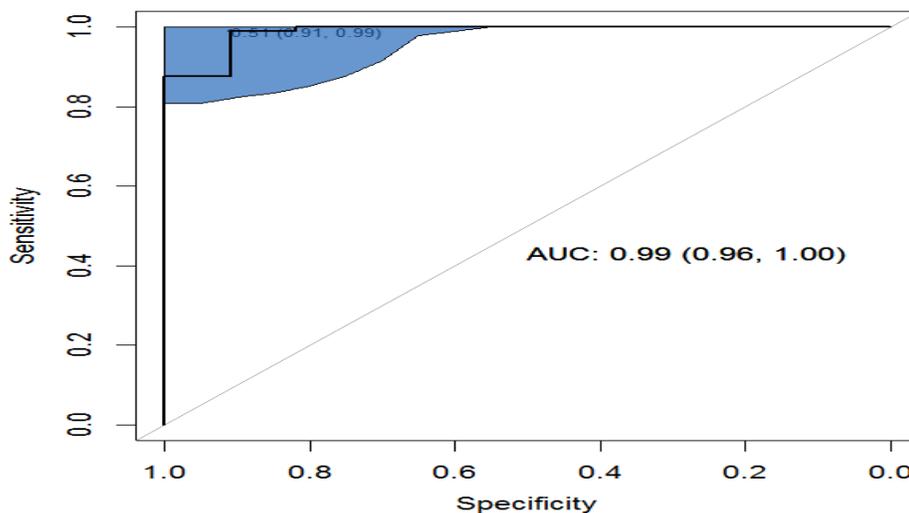


Figura 9. Curva ROC representativa del modelo seleccionado, mostrando área bajo la curva e intervalo de confianza.

2.4 Confección del nomograma de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales incidentales.

El nomograma es una representación gráfica o una forma de visualización del modelo que permite realizar cálculos numéricos aproximados con rapidez. Se basa en un método matemático para pronosticar eventos de interés, mediante la función logística: $p = 1 / (1 + \exp^{-x})$. La **p** es objeto que contiene las probabilidades p, de rotura en el intervalo [0,1] que serán transformadas a la línea real. La expresión **exp** es el exponencial y **x** es el objeto que contiene valores reales que serán transformados al intervalo [0, 1]. Dicha función permite transformar el logaritmo de la razón de probabilidades (odds) en intervalo [0,1].¹⁸⁹

Los argumentos y salidas empleados para la confección del nomograma en el paquete risk model strategies (rms) de R Studio fueron los siguientes:

```
<-library(rms)
<-ddist <- datadist(datos)
<-options(datadist='ddist')
<-f <- lrm(rotan~ sexf+anchd +altanchd + asdt, data= datos )
<-nom <- nomogram(f, fun=plogis, fun.at=c(0.0,seq(.1,.9,
  by=.2),.95,.99,.999), <-funlabel="Probabilidad de rotura")
<-plot(nom, xfrac=.65, cex.axis=.7)
<-print(nom)
<-plot(nom, xfrac=.65,cex.axis=.7
```

Por medio de la función library(rms) se localiza el paquete rms (risk model strategy) de R Studio el cual es empleado para ajustar el modelo de regresión y visualizar su nomograma.

Por medio de las funciones `datadist` y `option ddist` se realizó la distribución de variables categóricas y continuas incluyendo los valores para ajustar y los rangos generales. El objeto creado por `datadist` le fue asignado a la función `option()` la cual permite trabajar con los datos sin tener que acceder a los datos iniciales.

El modelo binario `f` fue creado mediante la función `lineal regresion model (lrm)`: `function (lrm)` y sus argumentos. La función `nomogram()` y sus argumentos casi siempre vectores de valores numéricos como `lp.at` el cual toma valores desde -3 hasta 4 con intervalos de 0,5 que son visualizados en los ejes lineales predictores los cuales son confeccionados mediante la combinación de los coeficientes con las variables explicativas.

La función `fun.at` o `fun. side`, es para que, a partir del objeto creado, se pueda asignar las etiquetas a los ejes `c`. Mediante la función `plogis` se realiza la inversión del logit del modelo de regresión logística, para alinear los valores de los ejes de puntuaciones de cada predictor y al eje predictor lineal total. Por medio de la función `nomogram` se visualiza el gráfico del nomograma. En la figura 10 se muestra el nomograma representativo del modelo resultante.

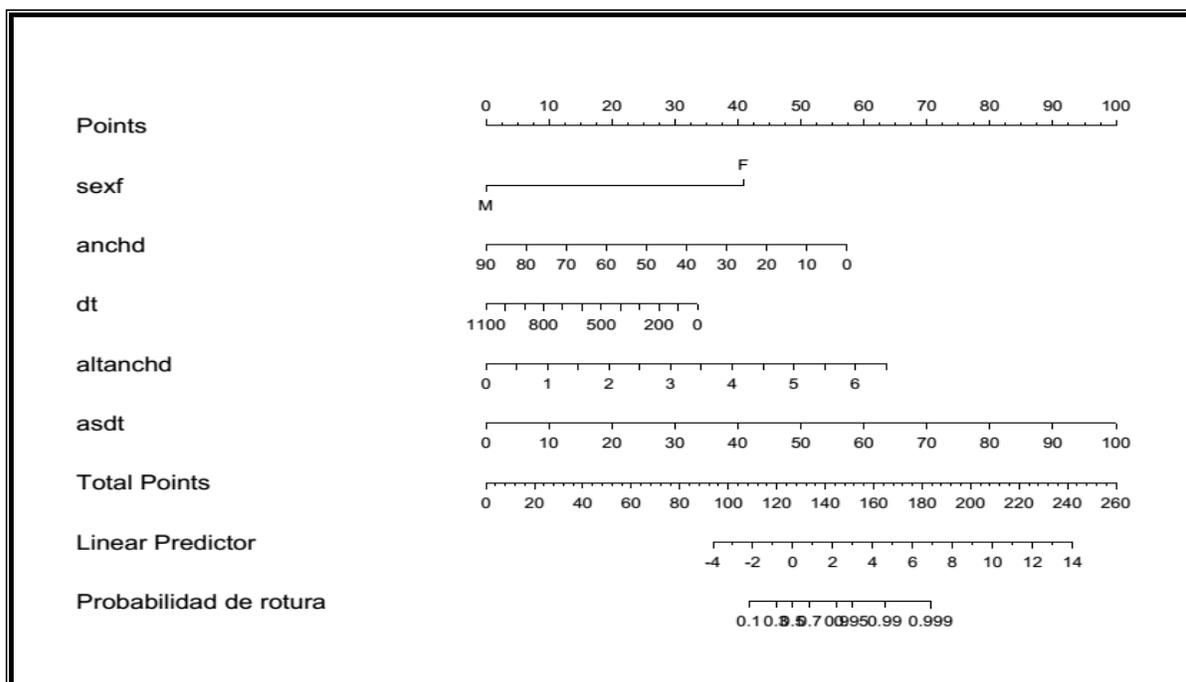


Figura 10. Nomograma para el diagnóstico de riesgo de rotura de aneurisma intracraneal.

Según el nomograma representativo del modelo la probabilidad de rotura de 0,9 (90 % de probabilidad) se corresponde con la puntuación 125, en el eje del total de puntos, constituido por la suma de puntos de todos los predictores. A continuación, en el cuadro 2 se muestran las cifras de probabilidades según la puntuación del nomograma.

Cuadro 2. Total de puntos y cifras de probabilidades de rotura según el nomograma.

Total de puntos	Probabilidad de rotura
89	0,100
100	0,300
107	0,500
114	0,700
125	0,900
131	0,950
145	0,990
164	0,999

2.5 Conclusiones del capítulo.

- Se desarrollaron varios modelos predictivos de rotura de aneurisma intracraneales mediante la combinación multivariante de las variables explicativas, según el método de regresión paso a paso hacia atrás. Se seleccionó el modelo más ajustado de acuerdo al menor índice de Akaike.¹⁷⁸
- La herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales incidentales seleccionada se materializó en un nomograma de un modelo estadístico para su posible implementación en la práctica médica.

- El nomograma quedó conformado por un factor predictivo clínico (el sexo femenino) y cuatro factores predictores morfológicos (el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, el ancho del domo, los diámetros transversales del domo y el cociente altura entre ancho del domo).

CAPÍTULO 3. Validación de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.

En este capítulo se realiza una validación estadística del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales. Se presenta además, una explicación de los factores predictores que integran el nomograma. Por último, se muestran los resultados del criterio de expertos que develan la correspondencia entre la relevancia clínica y la estadística del nomograma.

3.1 Diseño metodológico del capítulo.

La validación estadística del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales se realizó—como se explicó en el capítulo anterior— en el grupo de validación o prueba. Respondió a un diseño observacional, de tipo transversal.

El grupo de validación estuvo conformado por 51 sujetos de investigación que aportaron 56 imágenes de angiotacs de aneurismas intracraneales. Todos pertenecientes a la provincia Sancti Spíritus. De estos sujetos 39 presentaron rotura aneurismática y 12 no presentaron rotura aneurismática.

El estudio se desarrolló haciendo una simulación de cómo se pudiera proceder en cuanto al uso del nomograma desde la práctica clínica. Para ello, se determinó como requisito básico: tener instalado el programa 3D Slicer en una computadora, ya sea del servicio médico del hospital o en una laptop. El 3D Slicer es un programa de código abierto que se puede descargar de la página web (<https://www.slicer.org>)

Una vez garantizado este requisito básico, se propone seguir el siguiente procedimiento para la implementación del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales en la práctica clínica:

1. Seleccionar las imágenes de angiotac o angiografías cerebrales y cargarlas en el programa 3D Slicer.
2. Realizar las segmentaciones de las imágenes de los aneurismas y las reconstrucciones tridimensionales para crear el modelo gráfico de cada aneurisma. La secuencia de los pasos seguidos en el proceso de segmentación de las imágenes y medición de índices se presenta en el anexo 4.
3. Realizar en cada modelo gráfico de aneurisma –creado mediante la segmentación– las mediciones de los cuatro factores predictores morfológicos: el ancho del domo del aneurisma ($anchd$), el cociente altura entre ancho del domo ($altanchd$), los diámetros transversales del domo (dt) y el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (as/dt).
4. Determinar la puntuación correspondiente a cada factor predictivo, incluyendo el sexo del paciente ($Sexf$) y luego sumarlos.
5. Ubicar en el eje total de puntos del nomograma el resultado de la suma de los puntos de todos los factores predictores. Ese valor es el que permite estimar la probabilidad de rotura correspondiente a ese aneurisma. En tal sentido, se deben tener en cuenta los siguientes parámetros:
 - Si el total de puntos se corresponde con la puntuación 125 o una superior, entonces se puede estimar que existe un riesgo de rotura de 0,9 o más. Esto significa una probabilidad de rotura del 90 % o más. Por tanto, sugiere un diagnóstico de que el aneurisma es inestable y presenta alto riesgo de rotura.
 - Si los valores calculados están por debajo de la puntuación 125 esto sugiere como diagnóstico que el aneurisma es de bajo riesgo de rotura (ver cuadro 2, del capítulo 2).

Para determinar la capacidad de discriminación del nomograma entre aneurismas rotos y no rotos, se calcularon los estadígrafos de sensibilidad y especificidad del nomograma; así como los valores predictivos positivos y negativos. Estos valores se expresaron en términos porcentuales para su mejor comprensión.

Paralelamente a este proceso y para una segunda confirmación, se volvió a realizar una comprobación de la capacidad diagnóstica del nomograma, pero esta vez, en otra muestra de estudio. Se trató de pacientes pertenecientes a otras áreas geográficas y otro período de tiempo. En tal sentido, se obtuvo una muestra de 43 pacientes de las provincias de Santa Clara y La Habana, atendidos clínicamente en el período comprendido del 1ro de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2022. De estos sujetos se obtuvieron 51 imágenes de angiotacs: 45 de aneurismas rotos y 6 de aneurismas no rotos.

Se siguió el mismo procedimiento aplicado en el grupo de validación o prueba. Luego, se compararon los resultados de ambos grupos para valorar su nivel de correspondencia. Finalmente, se estableció una comparación del nomograma con otros nomogramas descritos en la literatura médica, según lo orientado por las normas TRIPOD.¹⁷⁹ Esta comparación se basa en una valoración del modelo que sustenta la herramienta predictiva, con otros modelos publicados. La declaración TRIPOD (<https://www.tripod-statement.org>.) hace recomendaciones, basadas en la evidencia, para la confección, reporte y evaluación de estudios de modelos predictivos. Esta declaración establece que las técnicas de validación interna tienen que ser reportadas y el modelo debe ser comparado con otros modelos.

3.2 Validación estadística del nomograma.

Una vez estimadas las probabilidades de rotura de cada aneurisma intracraneal se logró clasificar correctamente, con diagnóstico de rotura aneurismática, 40 imágenes de angiotacs

de 36 sujetos de investigación. En este proceso de clasificación se presentaron 3 imágenes de angiotacs pertenecientes a 3 sujetos de investigación que, en realidad tuvieron rotura aneurismática; sin embargo, en la puntuación obtenida de las mediciones alcanzaron valores inferiores a 125 puntos. Este resultado no se correspondió con lo sucedido en la realidad. Por tanto, se consideraron como falsos negativos.

En cuanto a los casos que no presentaron realmente rotura aneurismática, a través del nomograma se lograron clasificar correctamente 12 imágenes de angiotacs pertenecientes a 11 sujetos de investigación. Solo se reportó un falso positivo al procesar una imagen de angiotacs. Los resultados descritos anteriormente se presentan en la tabla 7 que se muestra a continuación.

Tabla 7. Distribución de pacientes e imágenes de angiotacs según la capacidad predictiva diagnóstica del nomograma.

Aneurismas intracraneales	Resultado		Total
	Positivo	Negativo	
Rotos	36 (40 imágenes de angiotacs)	3 (3 imágenes de angiotacs)	39 (43 imágenes de angiotacs)
No rotos	1 (1 imagen de angiotacs)	11 (12 imágenes de angiotacs)	12 (13 imágenes de angiotacs)
Total	37 (41 imágenes de angiotacs)	14 (15 imágenes de angiotacs)	51 (56 imágenes de angiotacs)

Fuente: Elaboración propia.

Estos resultados permitieron calcular la sensibilidad del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales para clasificar correctamente los casos que presentan un alto riesgo de rotura aneurismática. La sensibilidad indicó que el nomograma presenta un 93 % de certeza en el diagnóstico de rotura de aneurismas

intracraneales. Este valor refleja una adecuada capacidad predictiva diagnóstica del nomograma para detectar casos verdaderos positivos.

Respecto a la capacidad del nomograma para descartar los casos que presentan bajo riesgo de rotura aneurismática se pudo conocer que la especificidad fue de 92,3 %. Este valor reflejó que el nomograma también presenta un adecuado nivel de certeza en el diagnóstico de aneurismas intracraneales con bajo riesgo de rotura.

El cálculo de los valores predictivos positivo y negativo indicaron que: la proporción de positivos que presentaron rotura aneurismática fue de 97,6 %. En tanto, la proporción de negativos que no presentaron rotura aneurismática es de 80 %.

Según estos resultados el nomograma logra una adecuada discriminación entre aneurismas rotos y no rotos. Esto hace evidente su valor científico para estimar, a partir del valor 0,9 la probabilidad o riesgo de rotura del aneurisma intracraneal para el paciente, después de realizar la evaluación detallada de su morfología.

No obstante, para reafirmar la veracidad de estas conclusiones se aplicó el nomograma en otra muestra de estudio. Esta vez de 43 sujetos de investigación. De ellos, 34 residentes en la provincia de Santa Clara y 9 en La Habana, y que fueron atendidos entre los años 2020 y 2022.

Esta vez el nomograma logró clasificar correctamente, con diagnóstico de rotura aneurismática, 42 imágenes de angiotacs de 36 sujetos de investigación. Coincidiendo con la muestra anterior, se presentaron 3 imágenes de angiotacs, esta vez pertenecientes a 2 sujetos de investigación que, a pesar de haber tenido rotura aneurismática, la puntuación obtenida de las mediciones fueron inferiores a los 125 puntos.

En el caso de los 5 pacientes que no presentaron rotura aneurismática, se clasificaron correctamente las 6 imágenes de angiotacs aportadas por estos sujetos de investigación.

Cifra que confirmó una alta capacidad de discriminación del nomograma. Lo descrito anteriormente se presenta en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución de pacientes e imágenes de angiotacs según la capacidad predictiva diagnóstica del nomograma. Período: enero de 2020 a diciembre de 2022.

Aneurismas intracraneales	Resultado		Total
	Positivo	Negativo	
Rotos	36 (42 imágenes de angiotacs)	2 (3 imágenes de angiotacs)	38 (45 imágenes de angiotacs)
No rotos	-	5 (6 imágenes de angiotacs)	5 (6 imágenes de angiotacs)
Total	36 (42 imágenes de angiotacs)	7 (9 imágenes de angiotacs)	43 (51 imágenes de angiotacs)

Fuente: Elaboración propia.

Al calcular la sensibilidad del nomograma se obtuvo un 93,3 % de certeza en el diagnóstico de rotura de aneurismas intracraneales. Por su parte, la especificidad fue de 100 %. Estos valores reflejan una adecuada capacidad predictiva diagnóstica del nomograma, tanto para detectar casos verdaderos positivos, como verdaderos negativos.

Respecto a los valores predictivos positivo y negativo se obtuvo que, la proporción de positivos que presentaron rotura aneurismática es de 100 %. En tanto, la proporción de negativos que no presentaron rotura aneurismática es de 66,7 %. Visto así, se reafirma la buena calibración y discriminación entre aneurismas rotos y no rotos que presenta el nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales. Por tanto, se puede afirmar que la implementación de esta herramienta predictiva optimiza el diagnóstico imagenológico de estas lesiones, lo que destaca su repercusión clínica, económica y social.

En el cuadro 3 que aparece a continuación se muestran algunos nomogramas publicados como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales. Se destaca la superioridad del nomograma obtenido en este estudio con respecto a sus semejantes.

Cuadro 3. Nomogramas para el diagnóstico de rotura de aneurismas intracraneales.

Autor y año de publicación	País	Factores predictores	H-L	ABC (95 % IC)
Zhu (enero 2021)	China	Localización, irregularidad, lateral vs bifurcación, ángulo de inclinación, altanchd	0,9	0,80 (0,76-0,84)
Feng (Febrero 2021)	China	HSA previa, forma irregular, Sexf, alcoholismo, RA>1,55, bifurcación, circulación posterior	0,543	0,75 (0,65-0,85)
Lou (Febrero 2022)	Asia del Este	TA sistólica, sacos secundarios, ACI, ACM, AComA, AComP	0,82	0,84 (0,8-0,89)
Companioni (septiembre 2022)	Cuba	Sexf, anchd, altanchd, dt, as/dt	0,59	0,99 (0,96-1)

H-L: Prueba de Hosmer y Lemeshow; ABC: Área bajo la curva; IC: Intervalo de confianza.

RA: razón de aspecto; TA: tensión arterial; ACB: Arteria carótida interna ; ACM: Arteria cerebral media; AComA: Arteria comunicante anterior; AComP: Arteria comunicante posterior.

Sexf: Sexo femenino; anchd: Ancho del domo; altanchd: Altura entre ancho del domo; dt: Diámetros transversales; as/dt: Área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí.

El nomograma propuesto en esta investigación se diferencia de los nomogramas que han sido publicados recientemente para el diagnóstico de rotura de aneurismas intracraneales en los siguientes aspectos:

- Presenta mayor área bajo la curva. Esto indica una mejor discriminación.

- Abarca todos los tipos de aneurismas, en relación al tamaño. Por tanto, tiene mayor aplicación.
- Presenta un intervalo de confianza más estrecho. Esta diferencia hace referencia a que el intervalo de confianza proporciona los valores del parámetro más compatibles con la información muestral. Cuantifican el conocimiento, tanto sobre el auténtico valor, como sobre la incertidumbre que sobre él se tiene. En otras palabras: mayor amplitud del intervalo, mayor imprecisión.^{186,187}
- Incorpora un predictor nuevo: área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí. Este factor predictivo morfológico discrimina bien entre aneurismas rotos y no rotos.
- Permite hacer la estimación del diagnóstico de rotura, tanto en pacientes que presentan un solo aneurisma o con aneurismas múltiples. Aspecto que resulta relevante porque existen diferencias demográficas, clínicas y constitucionales significativas entre estos casos.¹⁹⁰⁻¹⁹²

3.3 Fundamentación clínico-patológica de los factores predictivos que integran el nomograma.

La inflamación es una respuesta de reparación del sistema inmunológico a un daño ocasionado a los tejidos por agentes bacterianos. También puede ser causada por cualquier estímulo nociceptivo de naturaleza biológica, química, física o mecánica. Está constituida por inductores y mediadores.

Los inductores son señales que inician el proceso, activan sensores que provocan la producción de mediadores específicos. Estos alteran el funcionamiento de los efectores de

la inflamación que son las células, tejidos y órganos, los cuales son los que ocasionan la adaptación primero y la reparación posterior al daño provocado por el inductor.

La respuesta inflamatoria contiene reacciones tisulares ante una agresión que abarca procesos de activación y desactivación por el daño tisular debido a inductores exógenos o endógenos. En el caso específico de los aneurismas intracraneales los inductores suelen ser endógenos debido al flujo intraluminal multisegmentario alto bajo provocado por el stress mecánico ocasionado a la pared. Si por causas variables se alteran o bloquean algunas de las etapas de este organizado proceso de reacciones ante agresiones, la inflamación puede causar complicaciones.

La inflamación persistente puede provocar depósitos de proteínas amieloides, en principio protectoras pero a largo plazo pueden provocar lesiones oxidativas multiniveles. De forma general la respuesta tisular a la agresión, contempla, cuatro eventos interrelacionados:

- a) La estimulación de las terminaciones nerviosas libres lo cual provoca dolor y liberación de péptidos bioactivos: neuropéptidos.
- b) Las células lesionadas liberan proteínas intracelulares: HSP, factor nuclear HMGB1 y N-formil-péptidos (FP) mitocondriales.
- c) Los microorganismos y sus diferentes productos presentes en el sitio de la agresión provocan en combinación con los anteriores una respuesta inmunológica innata.
- d) Las señales provenientes del foco inflamatorio reclutan leucocitos en el lugar de la lesión.

Los mastocitos perivasculares responden a los neuropéptidos liberados por las terminaciones nerviosas dañadas y estimuladas liberando histamina, triptasa, otras proteasas, factor de necrosis tumoral alfa, eicosanoides prostaglandinas inflamatorias, tromboxano, leucotrienos y citoquinas que causan vasodilatación. A nivel del endotelio

vascular existen receptores activadores de prostaglandinas que convierten el endotelio en adherente para los leucocitos y permeables al fluido intravascular.

Todo este proceso provoca apoptosis, irregularidades endoteliales multisegmentarias, ensanchamientos vasculares, formación de sacos aneurismáticos, deformidades de los mismos, rotura de la pared aneurismática y sangramiento en forma de pequeñas o grandes hemorragias.¹⁹³ Según indicó el nomograma, el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (as/dt) y la altura entre ancho del domo (altanchd) fueron los más importantes entre los nueve factores predictivos morfológicos analizados para el riesgo de rotura aneurismática.

De estos dos predictores el primero es un predictor nuevo, conformado por la combinación de dos factores predictivos conocidos: área superficial (as) del aneurisma y los diámetros transversales del domo (dt). Estos predictores se han empleado para describir la forma y las dimensiones de los aneurismas y han sido descritos como condicionantes de la rotura de los aneurismas intracraneales.⁹⁶

- **Área superficial (as) del aneurisma:**

El área de la superficie del aneurisma combinado con el volumen del mismo influye en el estado de integridad de la pared del aneurisma por medio de varios índices, como son: el índice de no esfericidad, de ondulación y de elipticidad. Cuanto más se aleja la forma del aneurisma de la forma de una esfera perfecta, mayor riesgo de rotura se presenta. Por ese motivo los aneurismas con mayores volúmenes y áreas de superficie tienen mayor riesgo de rotura.

Desde el punto de vista clínico y fisiológico el flujo dentro del saco aneurismático es más estable y uniforme cuando el saco es más esférico y la distribución de las diferentes presiones causadas por el stress mecánico ejercido contra las paredes es más uniforme. De

manera opuesta, cuando el saco se comienza a tornar irregular y se aleja de la forma de una esfera, producto de las irregularidades del mismo, el flujo dentro del aneurisma adquiere varias direcciones y magnitudes en diferentes regiones de las paredes.

Esto provoca cambios inflamatorios multiniveles,¹⁹⁴ ateroscleróticos trombóticos, así como fallos de la remodelación.^{60, 195} Cuando se alcanza un estado en el cual la presión supera la resistencia a la tracción de la pared del saco, en aquellos puntos más debilitados, ocurre la hemorragia.^{60,108, 110}

- **Diámetros transversales del domo (dt):**

Los máximos diámetros transversales del domo y del cuello del aneurisma, así como el área transversal, que estos determinan, influyen en la modificación de los valores del esfuerzo de corte o stress mecánico ejercido contra las paredes del mismo.¹⁹⁶ Los cambios dinámicos desde el área de impacto a las áreas vecinas de la pared de la dilatación aneurismática, pueden ocasionar un daño físico directo y a través de la activación de la cascada inflamatoria con degeneración y rotura de la pared, provocando, de esta forma, una HSA.⁶⁰⁻

62

Es opinión del autor que el aumento de los diámetros transversales de forma simétrica o asimétrica es una expresión de ensanchamiento y deformidad del aneurisma que puede agravarse por diferencias de elasticidad, en sitios diferentes de la pared del saco. Esto provoca mayor deformidad, mayor trastorno del flujo intraluminal, mayor stress mecánico y rotura.

- **Ancho del domo (anchd):**

En la literatura médica se plantea que los aneurismas mayores son más peligrosos que los pequeños.¹²⁹ Sin embargo, también se han cuestionado acerca de si los aneurismas menores de siete milímetros casi nunca sangran. Sobre este asunto el debate está en cómo se explica

que en algunas series la mayoría de los aneurismas que provocaron la HSA eran pequeños.¹⁹⁷ En tal sentido, se ha planteado que los aneurismas irregulares presentan mayor riesgo de sangramiento sin depender de las dimensiones.⁹⁶

El proceso inflamatorio endovascular ocasiona cambios degenerativos y trombóticos responsables de la inestabilidad y rotura de la pared aneurismática.^{62,198, 199} En este proceso la enzima Cicloxigenasa-2 (COX-2), conocida también como prostaglandina-2 sintetasa, juega un importante papel al convertir el ácido araquidónico a prostaglandina H2 y luego a prostaglandina E2 isomerizada.

Es opinión del autor que el ensanchamiento del domo ocasiona éxtasis locales y pluralidad de flujos vorticiales a nivel de este. Esto origina desgaste y puntos débiles en la pared, los cuales son los sitios más propensos a la aterosclerosis y rigidez. Por este motivo son más susceptibles a la rotura en los sitios de menor resistencia del entorno cerebrovascular en la periferia del saco del aneurisma.

- **Altura entre ancho del domo (altanchd):**

Ryu y colaboradores,²⁰⁰ describieron que los aneurismas intracraneales rotos tenían un cociente entre la altura y el ancho del domo, mayor (aproximado a uno) que los aneurismas no rotos. Desde el punto de vista hemodinámico los aneurismas regulares, con cociente entre la altura y el ancho del domo, bajo, con flujos bajos, de dirección estable y menos complejos son los más estables.^{96, 201}

De forma opuesta, los aneurismas con un elevado cociente y una forma irregular presentan flujos elevados y complejos, con torrentes en varias direcciones. Estos flujos elevados provocan un aumento del esfuerzo de corte o stress mecánico y daño a la pared del saco aneurismático.⁹⁶

Es opinión del autor que esto conduce a una exacerbación de la cascada inflamatoria, a cambios en la respuesta inmunitaria e inflamación crónica que puede estar relacionada con la rotura de los aneurismas. Esto se debe al daño de la pared, caracterizado por los siguientes eventos: la degradación del tejido conectivo de la pared del vaso, una aceleración del proceso aterosclerosis, la rigidez y la pérdida de la elasticidad de la pared del aneurisma a la tracción y la rotura.

- **Sexo femenino (Sexf):**

Los aneurismas intracraneales, a partir de los 50 años son más frecuentes en el sexo femenino. Se ha descrito que existe un factor hormonal relacionado con la formación, el crecimiento y su rotura.⁹ Los estrógenos realizan un efecto inhibitorio en la formación de los aneurismas intracraneales, ya que mantienen los niveles de colágeno en las arterias cerebrales. Es por ello que, después de los 50 años, el sexo femenino es considerado como un factor de riesgo, tanto para el crecimiento, como para la rotura de los aneurismas intracraneales.^{44, 90} También se ha descrito que existe además una asociación entre la mala calidad del sueño y una reacción inflamatoria generalizada en las mujeres menopaúsicas. Se plantea que ambos factores inciden en el riesgo de rotura.²⁰²

Es opinión del autor que los hábitos sedentarios son más comunes en el sexo femenino después de los 50 años y están relacionados con la mayor frecuencia de rotura de los aneurismas. Esto pudiera estar agravado, en dependencia de cada paciente, enfermedades como la hipertensión arterial sistémica y la aterosclerosis; así como por factores genéticos como: el riñón poliquístico, el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV y enfermedades del colágeno.

Aunque las bases genéticas de los aneurismas aún no están definidas con claridad parece que la predisposición genética puede provocar defectos estructurales en los componentes de

las paredes arteriales. Por ejemplo, el colágeno y la elastina, conduciendo a anomalías estructurales mediante la síntesis o de dichos componentes.

- **Área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí (as/dt):**

Este factor es el cociente del área superficial del aneurisma, entre la multiplicación de los mayores diámetros transversales del domo del aneurisma multiplicados entre sí. Para calcular el área de una superficie se subdivide en regiones bastante pequeñas, como para suponer que son planas y aproximar el valor del área como la suma de esas regiones planas. El área superficial del aneurisma se calcula multiplicando el ancho total del aneurisma por la altura total del mismo.⁹⁶ Estos cálculos se realizan fácilmente, de manera automática, utilizando las herramientas que posee el programa 3D Slicer para realizar la cuantificación estadística. Estos cálculos solo se pueden realizar después del proceso de segmentación y reconstrucción del modelo tridimensional del aneurisma (ver Figura 11).

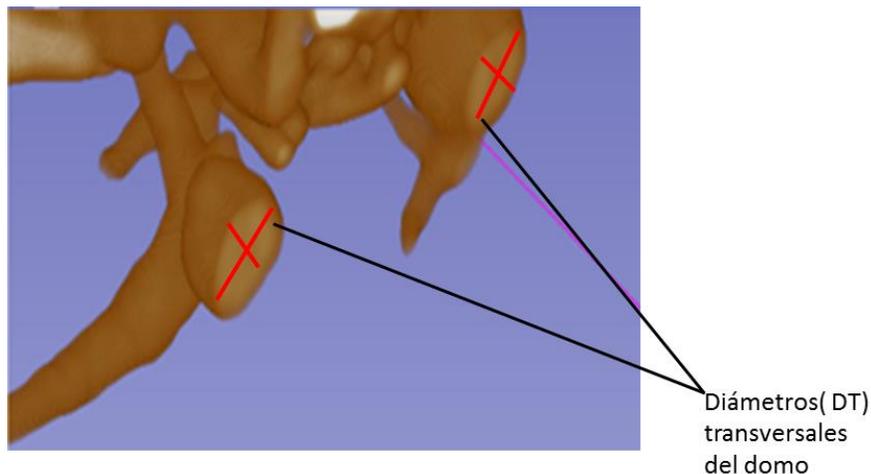


Figura 11. Diámetros transversales del domo de un aneurisma intracraneal.

Uno de los fenómenos que condiciona el comportamiento del fluido en el interior de los aneurismas, es el grado de distorsión con que penetra la sangre, debido a la deformación del

vaso arterial. Esto provoca que se ejerza una fuerte influencia en la distribución de velocidades en la entrada del saco. El nuevo flujo elevado deteriora aún más la membrana endotelial ya dañada y ocasiona la rotura de la pared del aneurisma.

Este factor predictivo morfológico –nunca antes descrito– constituye una cuantificación tridimensional de aspectos geométricos del aneurisma como el grado de ensanchamiento y deformidad. Su interrelación novedosa está dada en la combinación de múltiples y cocientes de varios índices tridimensionales conocidos, como son: el área superficial (as) del aneurisma, los diámetros transversales (dt) del domo, el ancho y la altura del aneurisma. Este factor predictivo también constituye una combinación de índices unidimensionales, bidimensionales y tridimensionales. Por medio de él se puede interpretar que cuanto más se aproxima la resultante de la multiplicación de ambos diámetros transversales al valor del área superficial (as) del aneurisma calculado, menor tiende a ser el resultado del cociente y mayor la probabilidad de rotura que presenta el aneurisma.

El cociente indica una modificación de las dimensiones (crecimiento) y de la forma (deformidad) del aneurisma. Mientras más estrecha es la diferencia entre los valores del área superficial del aneurisma y el valor de la multiplicación de los mayores diámetros transversales del domo, menor tiende a ser el valor del cociente y mayor es la probabilidad de rotura del aneurisma intracraneal (Figura 12).

La geometría del aneurisma es usada la mayoría de las veces como un indicador primario en el tratamiento de los aneurismas intracraneales. A diferencia de los factores hemodinámicos las dimensiones y la forma del aneurisma son factores estacionarios, por lo que una mínima variación en las dimensiones y la forma del mismo modifica, de forma intensa, el flujo dentro del saco aneurismático.^{96, 201}

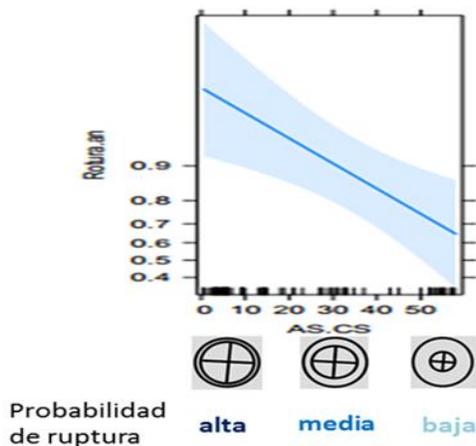


Figura 12. Probabilidad de rotura según el predictor área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí.

Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, la influencia de este cociente se puede explicar cómo que a medida que aumenta el área superficial que ocupa el aneurisma, y los diámetros transversales del mismo, ocurre un ensachamiento y deformidad del saco, lo cual conduce a una modificación del flujo sanguíneo dentro del mismo:

- Modificaciones de la velocidad del flujo sanguíneo.
- Modificaciones de la presión del flujo sanguíneo (perpendicular al vaso).
- Modificaciones de la fuerza de fricción mural (paralelo al vaso).

También ocurre una modificación de todos los tipos de stress hemodinámico que han sido descritos:^{196, 201}

1. El esfuerzo de corte o stress mecánico, que es la fuerza de fricción tangencial que se ejerce, a nivel de la pared del domo cuando una fuerza perpendicular actúa contra la pared del vaso aferente.
2. El esfuerzo normal debido a la presión hidrostática que es la presión que actúa ortogonalmente en la pared del vaso y se relaciona con la presión arterial sistémica
3. El esfuerzo tensil que es la fuerza que actúa contra la pared del vaso y actúa en dirección circunferencial.

El flujo dentro del saco aneurismático se convierte en turbulento y el esfuerzo de corte se eleva. Dependiendo de qué tan alto sea este esfuerzo de corte se provoca, por medio de estimulación (los estímulos mecánicos se convierten en señales biológicas) modificaciones de la cascada inflamatoria, a nivel endotelial y del mecanismo de remodelamiento que ocurre a este nivel como mecanismo de equilibrio.

En el caso de un remodelamiento adecuado, las células inflamatorias se posicionan de forma simétrica con respecto al eje longitudinal de la arteria aferente, provocando un aumento en el diámetro interno de ella. De esta forma el esfuerzo de corte general disminuye y se restablece el equilibrio.

Durante la formación de los aneurismas, el remodelamiento ocurre de forma asimétrica, producto de las concentraciones de varios esfuerzos de corte, o stress mecánico que provocan el agrupamiento de las células inflamatorias en una zona determinada. De esta forma muchas veces se alcanza un punto de equilibrio. Si esto no sucede, o sea, no se alcanza el equilibrio, la respuesta inflamatoria a través de las interluquinas proinflamatorias puede provocar quimiotaxis de células dendríticas, monocitos y células T, en la íntima.

También se estimula la unión de los inmunocomplejos a los receptores celulares del endotelio, activación de la cascada del complemento, infiltrado de macrófagos, en el espacio transmembranal, liberación de citoquinas y proteasas. La presencia de estas células provoca la inestabilidad iniciando la destrucción de la pared del aneurisma y, por ende, su rotura.^{200, 201}

Es opinión del autor, que este factor predictivo morfológico es importante porque constituye una cuantificación de la modificación de las dimensiones, del ensanchamiento y a la vez, de la deformidad (leve, moderada o severa) que presentan los aneurismas intracraneales durante su dilatación. Resulta válido resaltar que la diferencia de este factor

predictivo (as/dt) de otros predictores bidimensionales y tridimensionales es que, cuando se analiza en combinación multivariante junto con otros predictores descritos y aceptados por la comunidad médica, desde hace décadas, como son: la razón de aspecto (RA) y el índice de no esfericidad (INE), mantiene una alta significación estadística para la rotura.

Por otra parte, según este predictor en forma de cociente la mayoría de los aneurismas no rotos de la muestra empleada para la confección del modelo se encontraban con un valor superior a 28 y la mayoría de los rotos por debajo de ese valor. Esto demostró que el predictor (as/dt) presenta buena discriminación entre aneurismas intracraneales rotos y no rotos, en esta muestra, a partir de ese valor.

3.4 Valoración científica del nomograma según criterio de expertos.

Para comprobar si existe correspondencia entre la relevancia clínica y la estadística se realizó una consulta a expertos. La valoración estuvo enfocada en el análisis de la pertinencia, coherencia y posible factibilidad de aplicación práctica del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.

La selección de los posibles expertos se realizó de manera directa. Para ello se identificaron 65 doctores en medicina, especializados en su mayoría en Neurocirugía o Medicina Interna. Todos con categoría docente superior y experiencia demostrada en el tratamiento clínico de aneurismas intracraneales. A estos profesionales se les hizo llegar por medio del correo electrónico, un resumen del diseño de la investigación y los principales aportes de la misma, así como una encuesta (Anexo 5) para que pudieran expresar sus criterios al respecto.

Para ser considerado “experto” en esta investigación, se asumió como requisito de idoneidad, poseer un nivel de competencia alto en el tema que deben evaluar. Además, de una adecuada disposición de colaborar como experto en el estudio que se desarrollaba.

Por otra parte, para dar objetividad a los criterios se introdujeron escalas ordinales para cada planteamiento consultado. Se consideró un número impar de valores en la escala ya que en esta investigación no se buscaba de que concordaran los criterios, sino de utilizarlos y tratar de darles objetividad mediante un proceso de escalamiento.

La información obtenida, al aplicar la encuesta, se procesó estadísticamente de la siguiente forma:

1. Determinación del nivel de competencia del encuestado sobre el tema que va a evaluar, por mediación del coeficiente k , para su ratificación como experto. Este procedimiento se explica en el anexo 6.
2. Determinación de la categoría de cada planteamiento consultado, según la opinión del experto. Para ello se realizaron los siguientes pasos:
 - Construcción de la tabla de frecuencias (Tabla 1, Anexo 7).
 - Construcción de la tabla de frecuencias acumuladas (Tabla 2, Anexo 7).
 - Construcción de la tabla de frecuencias relativas acumuladas (Tabla 3, Anexo 7).
 - Búsqueda de las imágenes de los elementos de la tabla anterior por medio de la función distribución normal estándar inversa (Tabla 4, Anexo 7).
 - Determinación de puntos de corte y del valor promedio que otorgan los expertos en la consulta a cada planteamiento.
3. Valoración del nivel de aceptación de los expertos. (Tabla 5, Anexo 7).
4. Determinación del grado de concordancia de los expertos para el conjunto de todos los planteamientos, utilizando el coeficiente de concordancia de Kendall.

Análisis de los resultados:

De los 43 doctores que respondieron la encuesta que aparece en el anexo 5 se pudo identificar, en 32 de ellos, un coeficiente de competencia alto en el tema evaluado; o sea por encima de 0,8 según la escala asumida y explicada en el anexo 6. Por lo que valorando este indicador y la disposición positiva de los mismos de participar como expertos en la evaluación del tema, solo se consideraron las respuestas de los 32 expertos clasificados.

De estos expertos, 14 son doctores en Ciencias Médicas y 7 en Ciencias Pedagógicas. De ellos, 19 son profesores Titulares y 13 son profesores Auxiliares. El promedio de años de experiencia de trabajo en la medicina, es de aproximadamente 18,2 años.

En relación a la información aportada por cada experto, primero se identificaron las frecuencias absolutas en cada planteamiento, según las categorías en escala ordinal establecidas (Tabla 1, Anexo 7). Pero como lo importante de este análisis es pasar a probabilidades, se calculan las frecuencias relativas y como se utiliza la distribución normal estándar, fue conveniente calcular las frecuencias relativas sobre frecuencias acumuladas.

Así se calculó con la ayuda de la aplicación informática Microsoft Excel, la frecuencia acumulada por cada planteamiento (Tabla 2, Anexo 7). Luego, a partir de la matriz de frecuencias acumuladas se determinaron las frecuencias relativas acumuladas (Tabla 3, Anexo 7) que representan la medida empírica de la probabilidad de que cada planteamiento sea situado en esa categoría u otra inferior.

En esa tabla, la última categoría pierde interés porque es igual a 1,0 en todos los casos; es decir al valor máximo de la probabilidad. Estadísticamente eso significa que el valor del dominio se indefine, por lo que el mayor límite superior que se puede calcular corresponde a la categoría anterior; y a partir de él se extiende la última categoría para la que no hay límite superior, como no hay límite inferior para la primera categoría. Por último,

aprovechando la hipótesis de normalidad, se determinó el valor de la distribución normal estándar inversa (Tabla 4, Anexo 7), la que permitió determinar los puntos de corte y el valor promedio que otorgan los expertos a cada planteamiento (Tabla 5, Anexo 7).

Finalmente, el procesamiento estadístico que aparece en el anexo 7, devela como en el intercambio con los expertos, la categoría o grado de adecuación que resultó frecuente en los tres planteamientos consultados fue “**bastante adecuado**”, lo que permite comprobar la predisposición positiva por parte de los expertos hacia los resultados obtenidos de manera teórica en la investigación. De modo general, este análisis se puede resumir en las siguientes valoraciones:

- El nomograma responde a las expectativas y necesidades propias del proceso de predicción diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.
- Existe correspondencia o relación lógica entre los factores predictores clínico y morfológico que se relacionan en el nomograma.
- El nomograma propuesto como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales puede ser utilizado en la práctica clínica. Su aplicación debe conducir a resultados fiables de acuerdo con los fundamentos teóricos que lo sustentan.

Lo anterior hace evidente la correspondencia entre la relevancia estadística demostrada en el estudio no experimental, en las dos muestras de sujetos con diagnóstico de aneurismas intracraneales analizados, y la relevancia clínica avalada por los expertos. Sin embargo, al valorar los comentarios emitidos por los expertos en cada uno de los planteamientos consultados, se sugiere mantener el análisis y valoración colectiva del equipo médico a la hora de decidir la conducta a seguir con cada aneurisma, basado en el riesgo de cada uno de ellos así como las características y las comorbilidades de cada paciente.

3.5 Conclusiones del capítulo.

- El nomograma propuesto como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales presenta buena discriminación entre aneurismas de alto y bajo riesgo de rotura.
- Quedó demostrada la pertinencia del nomograma para su introducción en la práctica clínica. Hecho que resultó confirmado a través de la relevancia estadística verificada en el estudio no experimental, en las dos muestras de sujetos con diagnóstico de aneurismas intracraneales analizados, y la relevancia clínica avalada por los expertos.

CONCLUSIONES GENERALES

- La hemorragia subaracnoidea presenta una mortalidad y morbilidad elevadas. Por ello resulta importante establecer cuándo intervenirlos. Sin embargo, en la práctica clínica no existe consenso acerca de cómo predecir el riesgo de rotura de los aneurismas intracraneales para optimizar su diagnóstico.
- Se realizó una investigación ex post facto, con alcance explicativo y diseño no experimental, de tipo transversal mediante la cual se elaboró un nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales, sustentado en un modelo de regresión logística binaria.
- El nomograma confeccionado relaciona un factor predictivo clínico (el sexo femenino) y cuatro factores predictores morfológicos (el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, el ancho del domo, los diámetros transversales del domo y el cociente altura entre ancho del domo).
- Las relaciones obtenidas entre los factores predictores clínico y morfológicos reflejan una contribución novedosa para las ciencias médicas, al incorporar el área superficial del aneurisma entre los mayores diámetros transversales del domo multiplicados entre sí, como un factor predictivo morfológico nuevo, altamente significativo asociado a la rotura aneurismática.
- La buena calibración y discriminación entre aneurismas intracraneales rotos y no rotos, que presenta el nomograma, evidencia su alto valor científico. Éste quedó avalado a partir de la validación estadística que corroboró en una muestra de estudio de otra área geográfica y otro período de tiempo, la capacidad predictiva del nomograma a partir del punto de corte 0,9 que representa el 90 % de probabilidad de rotura aneurismática.

- La consulta a expertos reflejó el consenso en cuanto a la adecuada pertinencia, coherencia y factibilidad del nomograma, como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales. Su aplicación debe conducir a resultados fiables de acuerdo con los fundamentos teóricos que lo sustentan. Esto avala la significación clínica del nomograma.
- Existe correspondencia entre la validación estadística del nomograma y su significación clínica. Como resultado se puede optimizar el proceso diagnóstico de los pacientes con tal padecimiento y, por ende, el proceso de toma de decisiones médicas en cuanto al tratamiento clínico quirúrgico que se puede seguir. Esto sin lugar a dudas destaca la repercusión clínica, económica y social del nomograma. Por tanto, quedó demostrada la hipótesis de investigación.

RECOMENDACIONES

- Introducir el nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales en los servicios de Neurocirugía.
- Profundizar en el estudio de otras herramientas predictivas diagnósticas de rotura de aneurismas intracraneales, a partir de los aspectos conceptuales y metodológicos abordados en la investigación pero orientados a las particularidades del sexo masculino.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallard F. Subarachnoid haemorrhage. Reference article. Radiopaedia.org [Internet]. 2021 Nov 21 [cited 2023 Jun 14]. Available in: <https://radiopaedia.org/articles/subarachnoid-haemorrhage-grading-systems>
2. Chou SH. Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (Minneapolis, Minn). [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 2]; 27(5): 1201-1245. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34618758/>
3. Osgood ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Review of the pathophysiology and management Strategies. Curr Neurol Neurosci Rep [Internet]. 2021 Jul 26 [cited 2022 Jan 3]; 21(9):50. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308493/>
4. Schatlo B, Fung C, Stienen MN, Fathi AR, Fandino J, Smoll NR, et al. Incidence and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS). Stroke [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 4]; 52:344–347. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33272133/>
5. Sundstro J, Soderholm M, Soderberg S, Alfredsson L, Andersson M, Bellocco R, et al. Risk factors for subarachnoid haemorrhage: a nationwide cohort of 950 000 adults. International Journal of Epidemiology [Internet]. 2019 July 30 [cited 2022 July 21]; 48(6): 2018–2025. Available in: <https://doi.org/10.1093/ije/dyz163>
<https://academic.oup.com/ije/article/48/6/2018/5541045>
6. Mittenentzwei Z, Beuing O, Neyazi B, Sandalcioglu IE, Larsen N, Preim B, et al. Definition and extraction of 2D shape indices of intracranial aneurysm necks for rupture risk assessment. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery [Internet]. 2021 August 18 [cited 2023 August 12]; 16:1977–1984. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11548-021-02469-z>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s11548-021-02469-z>

7. Yang, Y. et al. Natural Course of Ruptured but Untreated Intracranial Aneurysms: A Multicenter 2-Year Follow-Up Study. *Stroke* [Internet]. 2023 aug [cited 2023 Sept]; 54(8):2087-113 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37306018/>
8. Nagawa, T. Prevalence of cerebral aneurysms in autopsy studies: a review of the literature. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2022 March 28 [cited 2023 January 21]; **45**: 2565–2582 Available in . <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01783-7>
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.* [Internet]. 2011 jul [cited 2019 ago 23]; 10: 626–36. Available in: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/S1474-4422(11)70109-0)
10. Li MH, Chen SW, Li YD, Chen YC, Cheng YS, Hu DJ, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Dec 3]; 159(8): 514–21. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00004>
11. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta analysis. *JAMA Neurol* [Internet]. 2019 [cited 2020 june 8]; 76(5): 588–97. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1001/jamaneurol.2019.0006>

12. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg* [Internet]. 1999 sep [cited 2020 jan 10]; 91(3):396–401. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3171/jns.1999.91.3.0396>
13. Milet LE. Historia natural de los aneurismas intracraneales: Aneurismas sin ruptura. *Rev Argent Neurocir* [Internet]. 2006 Mar [citado 23 Ago 2022]; 20(1): 19-24. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/ranc/v20n1/v20n1a05.pdf>
14. Hurford R, Wolters FJ, Li L, Lau KK, Küker W, Rothwell PM. Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020 May [cited 2021 january 10]; 19(5):413-421. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32333899/>
15. Tong X, Feng X, Peng F, Niu H, Zhang X, Li X, et al. Rupture discrimination of multiple small (< 7 mm) intracranial aneurysms based on machine learning-based cluster analysis *BMC Neurology* [Internet]; 23:45 Available in: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03088-8>
<https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-023-03088-8>
16. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* [Internet]. 1998 Feb [cited 2020 Feb 7]; 29(2): 359–362. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1161/01.str.29.2.359>
17. Zhou D, Wei D, Zhing W, Li T, Huang Y. Effects of craniotomy clipping and interventional embolization on treatment efficacy, cognitive function and recovery of

- patients complicated with subarachnoid hemorrhage Am J Transl Res[Internet].2021May 30 [cited 2023 February15]; 13(5):5117-5126
- <https://www.ajtr.org/ISSN:1943-8141/AJTR0125984>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8205842/pdf/ajtr0013-5117.pdf>
18. Lee KS, Zhang J Y J, Nguyen V, Han J, Johnson JN, Kirollos R, et al . The evolution of intracranial aneurysm treatment techniques and future directions .Neurosurgical Review.[Internet] .2022 [cited 2023 January 15]; 45:1–25. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01543-z>
19. Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, Gajjela H, Kela I, Kakarala CL, et al. Surgical Clipping Versus Endovascular Coiling in the Management of Intracranial Aneurysms. Cureus[Internet]. 2021 Dec 17[cited 2022 Dec 12]; 13(12):e20478. Available in <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8760002/pdf/cureus-0013-00000020478.pdf>
20. Jiang B, Paff M, Colby GP, Coon AL, Lin LM. Cerebral aneurysm treatment: modern neurovascular techniques. Stroke and Vascular Neurology [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 18]; 1: e000027. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959469/>
21. Adamou A, Alexandrou M, Roth C, Chatzioannou A, Papanagiotou P. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. Life [Internet]. 2021April 10[cited 2023 January 22];11(4), 335. Available in: <https://doi.org/10.3390/life11040335>
<https://www.mdpi.com/2075-1729/11/4/335>
22. Gudelj M, Bruyère P J, Tebache M, Collignon L, Lubicz B. Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms: Initial experience in a low-volume center. Journal of the Belgian Society of Radiology [Internet]. 2020 [cited 2023]; 104(1): 19, 1–5. Available

- in: <https://doi.org/10.5334/jbsr.1918>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207246/pdf/jbsr-104-1-1918.pdf>
23. Pierot L, Barbe C, Nguyen HA, Herbreteau D, Gauvrit JY, Januel AC, et al. Intraoperative Complications of Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms with Coiling or Balloon-assisted Coiling in a Prospective Multicenter Cohort of 1088 Participants: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2023 Jun 12]; 295:381–389. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191842>
<https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.2020191842>
24. Muirhead WR, Grover PJ, Toma AK, Stoyanov D, Marcus HJ, Murphy M, et al. Adverse intraoperative events during surgical repair of ruptured cerebral aneurysms: a systematic review. *Neurosurg Rev* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Jul];44(3):1273-1285. Available in : <https://doi.org/10.1007/s10143-020-01312-4>
25. Radhakrishna N, Khandelwal A, Chouhan RS, Pandia MP, Burman S, Mahapatra RR, et al. Complications and neurological outcome following Intraoperative aneurysm rupture in adult patients undergoing intracranial aneurysmal clipping: a retrospective study. *J Neurosci Rural Pract* [Internet]. 2021 Apr 13 [cited 2023 April 6]; 12(2):382-388. Available in: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1724228>
26. Ma J, Zheng Y, Li P, Zhou T, Sun Z, Ju T, Li A. Risk factors for the rupture of intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2023 Dec 11 [cited 2024 Jan 2];14:1268438. Available in. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1268438>.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38146438>

27. Cho KC, Yang H, Kim JJ, Oh JH, Kim Y B. Prediction of rupture risk in cerebral aneurysms by comparing clinical cases with fluid–structure interaction analyses. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [cited 2023]; 10:18237 Available in : <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75362-5>
28. Van der Kamp LT, Rinkel GJE, Verban D. Risk of Rupture After Intracranial Aneurysm Growth. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021[cited 2023]; 78(10):1228–1235. Available in: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2915>
29. Han, P, Jin, D, Wei, W, Song, C, Leng, X, Liu, L, et al. The prognostic effects of hemodynamic parameters on rupture of intracranial aneurysm: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* [Internet]. 2021 [cited 2023];86:15–23. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.12.012>
<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1268438/full>
30. Merritt WC , Berns HF, Ducruet A F , Becker TA. Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. *Surgical Neurology International* [Internet].2021 October 06 [cited 2023 July 09]; 12: 506. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571384/pdf/SNI-12-506.pdf>
31. Tawk RG, Hasan TF, D’Souza CE, Peel JB, Freeman WD. Diagnosis and Treatment of Unruptured intracranial aneurysms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Mayo Clin Proc*[Internet]. 2021 July[cited 2023 July];96(7):1970-2000.Available in: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.01.005>
[https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(21\)00041-0/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(21)00041-0/pdf)
32. Khan D, Cornelius JF, Muhammad S. The Role of NF-κB in Intracranial Aneurysm Pathogenesis: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2023 September 18[

- cited 2023 December 27]; 24, 14218. Available in:
<https://doi.org/10.3390/ijms241814218> <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/18/14218>
33. Maupu C, Lebas H, Boulaftali Y. Imaging modalities for intracranial aneurysm: more than meets the eye. *Front. Cardiovasc. Med* [Internet]. 2022 february 15[cited 2023 july 12]; 9:793072. Available in : <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.793072>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8885801/pdf/fcvm-09-793072.pdf>
34. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individuals patients: the need for risk stratification. *JAMA* [Internet]. 2007 Sept 12 [cited 2019 Feb 18]; 298(10): 1209-1212. Available in:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848656/>
35. Knottnerus JA. Diagnostic prediction rules: principles, requirements and pitfalls. *Prim Care* [Internet].1995 Jun [cited 2019 Nov]; 22(2): 341-363. Available in:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7617791/>
36. Volovici V, Verploegh IS, Satoer D, Vrancken Peeters NJMC , Sadigh Y, Vergouwen MDI , et al. Outcomes associated with Intracranial aneurysm treatments reported as safe, effective, or durable: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2023[cited 2023]; 6(9):e2331798. Available in:
<http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.31798>
https://watermark.silverchair.com/volovici_2023_oi_230921_1692980123.17416.pdf
37. Chandra RV, Maingard J, Slater LA, Cheung NK, Lai LT , Gall SL, et al. A Meta-Analysis of rupture risk for intracranial aneurysms 10 mm or less in size selected for conservative management without repair. *Front. Neurol* [Internet]. 2022 February 16

- [cited 2023 february 18]; 12:743023. Available in: |
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.743023>
38. Golnari P, Nazari P, Garcia R. M, Weiss H, Shaibani A. Volumes, outcomes, and complications after surgical versus endovascular treatment of aneurysms in the United States (1993–2015): continued evolution versus steady-state after more than 2 decades of practice J Neurosurg [Internet]. 2020[cited 2021 Dec7]. Available in: <https://doi.org/10.3171/2019.12.JNS192755>
39. Companioni Rosildo JF, Perez Ferreira MM, Álvarez Rodríguez A, Cristóbal Acuña J. Aneurismas intracraneales. Sancti Spíritus. 2005-2010. Gac méd espirit [Internet]. 2011 [citado 19 Jun 2023]; 13(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/377>
40. Sarduy Gutiérrez M, Núñez Garriga L. A. (marzo-junio, 2021). Hemorragia subaracnoidea espontánea y su evolución en el Hospital Provincial “Camilo Cienfuegos” de Sancti Spíritus. Pedagogía y Sociedad [Internet]. 2021 marzo [citado 2022 enero]; 24 (60):280-304. Disponible en: <http://revistas.uniss.edu.cu/index.php/pedagogia-y-sociedad/article/view/1195>
41. World Medical Association [Internet]. WMA 2011 World Medical Association Inc; [Updated 2011 Jan 16; cited 2011 March 16]. Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th WMA General Assembly. Seoul, October 2008. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
42. Ohnsen LH, Herder M, Vangberg T, Kloster R, Ingebrigtsen T, Isaksen JG, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms: impact of different definitions- the Tromsø Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 Sept];

- 93(8):902-907. Available in: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329270>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35688631/>
43. Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex differences in cerebral aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. [Internet] 2022 Feb [cited 2022 March 5]; 53(2): 624-633. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983239/>
44. Uhtakangas J, Numminen J, Pekkola J, Niemelä M, Korja M. Screening of unruptured intracranial aneurysms in 50 to 60-year-old female smokers: a pilot study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 December 09 [cited 2023 January 12]; 11: 23729 . Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02963-z>
<https://www.nature.com/articles/s41598-021-02963-z>
45. Galvao J, Delwing de Lima D, José HassL. Prevalence of incidental brain aneurysms between men and women .*Saúde e Pesqui*. [internet].2020 apr./june [cited 2022 june]; 13(2): 309-316. Available in: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/08/1117811/7445-outros-45051-1-10-20200612.pdf>
46. Kim J, Kim JH, Lee HS, Suh SH, Lee K-Y. Association between longitudinal bloodpressure and prognosis after treatment of cerebral aneurysm: A nation wide population-based cohort study. *PLoS* [internet].2021 May 27 [cited 2023 abril 12]; 16(5):e0252042. Available in: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252044>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158927/pdf/pone.0252042.pdf>
47. Slettebø H; Karic T. Sorteberg. Impact of smoking on course and outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* [Internet]. 2020 [cited2022];162:3117–3128.Available in:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7593300/pdf/701_2020_Article_450_6.pdf

48. Liang X, Peng F, Yao Y, Yang Y, Liu A, Chen D et al . Aneurysm wall enhancement, hemodynamics, and morphology of intracranial fusiform aneurysms. *Front. Aging Neurosci* [Internet].2023 March 13 [cited 2023 July 18]; 15:1145542. Available in: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.114554>
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2023.1145542/full>
49. Jersey AM, Foster DM. Cerebral Aneurysm StatPearls [Internet]. 2023 Apr 3[cited 2023 June 15] Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507902/>
50. Pierot L, Barbe C, Nguyen HA, Herbreteau D, Gauvrit JY, Ja.uel CH, et al: Intraoperative complications of endovascular treatment of Intracranial Aneurysms with Coiling or Balloon-assisted Coiling in a Prospective Multicenter Cohort of 1088 Participants: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study. 2020 Feb 25 [cited 2023 January 7]; 295:381–389. Available in: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191842>
<https://pubs.rsna.org/doi/epdf/10.1148/radiol.2020191842>
51. Oberman DZ, Batista S, Lopes O, Ribeiro LF, Rodrigues VB, Freitas DG, et al. Trombose Espontânea Completa em Aneurisma Intracraniano Fusiforme Não Roto Não Gigante Apresentando-se com Ataque Isquêmico Transitório *J Bras Neurocirur* [Internet].2022 Nov16 [cited 2023 Feb 12]; 33 (4): 529-532. Available in <https://doi.org/10.22290/jbnc.2022.330415>
52. Gao BL, Hao H, Hao W, Ren CF, Yang L, Han Y, et al. Cerebral aneurysm at major arterial bifurcations are associated with the arterial branch forming a smaller angle

- with the parent artery Sci Rep [Internet]. 2022 march 24 [cited june 2022 20]; 12(1):5106. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35332228/>
53. Moritake K, Hazama F. Variation of the Circle of Willis related to the pathogenesis of cerebral aneurysm. Neurologia Medico-Chirurgica[Internet].1976 [cited 2019 Dec 3]; 16, 5(2): 427-35. Available in: <https://www.semanticscholar.org>
- 54.Lazzaro MA, Ouyang B, Chen M. The role of circle of Willis anomalies in cerebral aneurysm rupture. J Neurointerv Surg [Internet]. 2012 Mar [cited 2021 Jan 7]; 14(1): 22-26. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990452/>
- 55.Hindenes LB, Ingebrigtsen T, Isaksen JG , Håberg A K, Johnsen L H, Herder M.et al. Anatomical variations in the circle of Willis are associated with increased odds of intracranial aneurysms: The Tromsø study. Journal of the Neurological Sciences[Internet].2023 September 15 [cited 2023 November 21]; 452. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120740>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X23002010>
- 56.Rosner J ; Reddy V; Lui F. Neuroanatomy, Circle of Willis. StatPearls [Internet]. 2023 July 24 [cited 2023 August 23]. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534861/>
- 57.Mike Walden. Arteries [Internet]. 2019 Julio 15 [citado 2020 3 de enero] Disponible en: <https://www.teachpe.com/anatomy/arteries.php> <https://www.teachpe.com/anatomy-physiology/arteries>
58. Rayz VL, Cohen-Gadol AA. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Connecting Medical Imaging and Biomechanical Analysis. Anual Review of Biomedical Engineering [Internet].2020 June 20 [cited 2023 October 12]; 22:231-256 Available in: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-092419-061429>

59. Frosen J, Cebal J, Robertson AM, Aoki T. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Jan 26]; 47(1): E21. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261126/>
60. Shimizu K, Kataoka H, Imai H, Yamamoto Y, Yamada T, Miyata H, et al. Hemodynamic force as a potential regulator of inflammation-mediated focal growth of saccular aneurysms in a rat model. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 3]; 80(1):79–88. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33212493/>
61. Tang H, Wang Q, Xu F, Zhang X, Zeng Z, Yan Y. Underlying mechanism of hemodynamics and intracranial aneurysm. *Chin Neurosurg J* [Internet]. 2021 December 01 [cited 2023 February 23]; 17: 44. Available: <https://doi.org/10.1186/s41016-021-00260-2>
<https://cnjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41016-021-00260-2>
62. Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A. High wss or low wss? complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: Toward a unifying hypothesis. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Nov 2019]; 35(7):1254–1262. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/10.3174/ajnr.A3558>.
63. Steiger HJ. Pathophysiology of the development and rupture of cerebral aneurysms. *Acta Neurochir Suppl* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jan 2]; 48:1-57. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
64. Rahma AG, Abdelhamid T. Hemodynamic and fluid flow analysis of a cerebral aneurysm: a CFD simulation SN Applied Sciences [Internet]. 2023 January 03 [cited

- july 2023]; 5:62 . Available: <https://doi.org/10.1007/s42452-023-05276-0>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-023-05276-0>
65. Cianfoni A, Pravatà E, De Blasi R, Tschuor CS, Bonaldi G. Clinical presentation of cerebral aneurysms. *European Journal of Radiology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 march 5]; 82(10):1618 – 1622. Available in:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.ejrad.2012.11.019>.
66. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: What is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Feb]; 23(10): 935–941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14984225/>
67. Páez Granda DJ. Hemorragia subaracnoidea angio negativa: diagnóstico, complicaciones y utilidad de las escalas clínico radiológicas para su valoración [tesis de doctorado]. Murcia: Universidad de Murcia; 2019 [citado 04/01/2020]. Disponible en:
<https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/72062>
68. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: the Last Decade. *Transl. Stroke Res*[Internet]. 2021 [cited 2022 jun]; 12: 428–446 .Available in: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12975-020-00867-0>
69. Dilmen ÖK, Bonhomme V. Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage and its Complications: A Clinical Guide. *Turk J Anaesthesiol Reanim* [internet]. 2023 February 11[cited 2023 July 11];51(3):170-178. Available in:
https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_60607/TJAR-51-170-En.pdf
70. Kim J, Kim J H, Lee HS , Suh S H, Lee KY . Association between longitudinal blood pressure and prognosis after treatment of cerebral aneurysm: A nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE* [Internet]. 2021[cited 2022]; 16(5): e0252042. Available in: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252042>

71. Huguenard AL, Gupta VP, Braverman AC, Dacey RG. Genetic and heritable Considerations in patients or families with both intracranial and extracranial aneurysms. JNeurosurg [Internet]. 2021 Jan 01 [cited 2023 Jan 8];134(6): 1999–2006 . Available in: <https://doi.org/10.3171/2020.8.JNS203234>
<https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/134/6/article-p1999.xml>
72. Zaremba S, Albus L, Hadjiathanasiou A, Vatter H, W€ullner U, G€uresir E. Aneurysm size and blood pressure severity in patients with intracranial aneurysms and sleep apnea. J Clin Sleep Med [Internet]. 2022 June 1 [cited 2023 February 7];18(6):1539–1545. Available in : <https://doi.org/10.5664/jcsm.9906>
<https://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.9906>
73. Rouanet C, Silva GS. Subarachnoid hemorrhage: concepts and updates. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2019 [cited 2020 January]; 77(11):806-814. Available in: <https://www.scielo.br/j/anp/a/BBbWCmh9DV5dRBYrFpBHSNv/?format=pdf>
74. Bernardini GL, Mayer SA. Subarachnoid hemorrhage presentation and neuropsychological outcome , Medical update for psychiatrist. [Internet]. 1998 [cited 2021 jan 2]; 3(3):71-76. Available in: [www.sciencedirect.com/10.1016/S1082-7579\(98\)00007-7](http://www.sciencedirect.com/10.1016/S1082-7579(98)00007-7)
75. Huidobro J, Quintana L. Guía Clínica para el manejo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática- propuesta de actualización al Ministerio de Salud de Chile. Revista Chilena de Neurocirugía [Internet]. 2017 [citado 18 septiembre 2019]; 43(1)1-3. Disponible en: https://www.neurocirugiachile.org/pdfrevista/v43_n2_2017/huidobro_p156_v43n2_2017.pdf

76. Guo A, Zhao L, Wu R, Xue B, Zhang S, Liang H, et al. Case Report: The Different Fates of Three Aneurysms: Diagnosis and Treatment Strategies for Unruptured Intracranial Aneurysms With Other Intracranial Diseases *Front. Surg*[Internet].2022 May 10[cited 2023 June 13]; 9 Available in: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.863718>
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2022.863718/full>
77. Al-Dhahir MA, Das M J, Sharma S. Neurogenic Pulmonary Edema *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 17[cited 2023 July 19]. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422579/>
78. Hoh BL, Hanjani SA, Hsiang-Yi Chou S, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn C P. et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline in the American Heart Association/American Stroke Association *Stroke* [Internet]. 2023 July [cited 2023 January]; 54(7): e314-e370. Available in: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STR.0000000000000436>
79. Gershon A, C Lin E. Subarachnoid Hemorrhage Imaging. *Med Escape* [Internet].2021 Nov 03[cited 2022 jul 05] Available in: <https://emedicine.medscape.com/article/344342-overview>
80. Alwalid O, Long X, Xie M, Yang J, Cen C, Liu H, et al. CT Angiography-Based Radiomics for Classification of Intracranial Aneurysm Rupture [Internet].2021 February 22 [cited 2023 September 21]; 12:619864. Available in: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.619864>
<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.619864/full>

81. Sailer AM, Wagemans BA, Nelemans PJ, de Graaf R, van Zwam WH Diagnosing intracranial aneurysms with Mr Angiography. Stroke [Internet]. 2014 Jan 14 [cited 2020 sep 4]; 45(1):119–126. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1161/STROKEAHA.113.003133>
82. Kelliny M, Maeder P, Binaghi S, Levivier M, Lmeuli R. Cerebral aneurysm exclusion by Ct angiography based on subarachnoid hemorrhage pattern: a retrospective study Neurology [Internet]. 2011 [cited 2022 Feb 12]; 11(8): Available in: <https://biomedcentral.com/1471-2377/11/8>
83. Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler G, Dion J, Lylyk P, Berenstein A, et al. Endovascular treatment of posterior circulation aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. J Neurosurg [Internet]. 1992 [cited 2022 Jul 29]; 77(4):515-24. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3171/jns.1992.77.4.0515>
84. Campos JK, Ball BZ, Cheaney IIB. Multimodal management of giant cerebral aneurysm; review of the literature and case presentation .Stroke and vascular Neurology.[Internet].2020 [cited 2021.jun3]; 5(1):22-28. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1136/svn-2019-000304>.
85. Yazhou Y, Deyuan Z, Haishuang T, Qinghai H. Safety and efficacy of flow diverter treatment for aneurysm in small cerebral vessels: A systematic review and meta-analysis. World Neurosurgery [Internet]. 2018 [cited 2020 out 3]; 115: 54–64. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.wneu.2018.04.009>.
86. The international study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med

- [Internet] 1998 [cited 2022 Jul 29]; 339(24):1725–1733 Available in: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199812103392401?articleTools=true>.
87. Burkhardt JK, Srinivasan V, Srivatsan A, Albuquerque F, Ducruet AF, Hendricks B, et al. Multicenter Postmarket Analysis of the Neuroform Atlas Stent for Stent-Assisted Coil Embolization of Intracranial Aneurysms AJNR AmJNeuroradiol [Internet].2020 Jun [cited 2023];41:1037–1042. Available in: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A6581>
<https://www.ajnr.org/content/ajnr/41/6/1037.full.pdf>
88. Fisher G, Oertel J , Perneczky A. Endoscopy in aneurysm Surgery. Operating Neurosurgery [Internet].2012 June [cited 2002 Mar 14]; 70(2): 184-191. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919116302114>
89. Dongqi S, Yu L, Binbin Z, Junyong W, Shan X, Xialin Z, et al. Endoscope-assisted microneurosurgery for intracranial aneurysms: A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience [Internet]. 2022 July 8 [cited 2022 December 6]; 103: 62-71. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586822002831>
90. Watt J, Watt C, Van Schoor A. Gender-Based Comparative Aneurysm Study Regarding Age at Presentation, Location, and Possible Causative Factors. Anatol J Family Med [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 29]; 3(3): 211–21. Available in: <https://anatoljfm.org/jvi.aspx?un=ANATOLJFM-52297>
91. Woo D, Khoury J, Haverbusch MM, Sekar P, Flaherty ML, Kleindorfer DO, et al. Smoking and family history and risk of aneurismal subarachnoid hemorrhage. Neurology [Internet]. 2009 Jan 6 [cited 2021 Nov 3]; 72(1): 69-72. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19122033>

92. Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Dligach D, Finan S, et al. Alcohol consumption and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res* [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Feb]; 9(1): 13–19. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28752411/>
93. The biological effects of smoking on the formation and rupture of intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol* [Internet]. 2022 July 12 [cited 2023 July 11]; 13:862916. Available in: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.862916>
<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2022.862916>
94. Lindgren AE, Kurki MI, Riihinen A. Hypertension predisposes to the formation of saccular intracranial aneurysms in 467 unruptured and 1053 ruptured patients in Eastern Finland. *Ann Med* [Internet]. 2014 May [cited 2020 Jan 17]; 46(3): 169–176. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3109/07853890.20.204.883168>
95. Bakker M K , Ruigrok Y M. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke* [Internet]. 2021 September [cited 2023 October]; 52(9): 3004-3012. Available in: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032621>
<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STROKEAHA.120.032621>
96. Lombarski L, Kunert P, Tarka S, Piechna A, Kujawski S, Marchel A. Rupture pressure values of cerebral arteries in the presence of unruptured intracranial aneurysm *Scientific Reports* [Internet]. 2022 [cited 2023]; 12:10294. Available in: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13341-8>
97. D'Souza D, Sharma R, Prasad C. Saccular cerebral aneurysm. *Radiopaedia.org* [Internet]. 11 February 2024 [Accessed on 16 February 2024]. Available in:

<https://doi.org/10.53347/rID-986> <https://radiopaedia.org/articles/saccular-cerebral-aneurysm?lang=us> <https://radiopaedia.org/articles/986>

98. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* [Internet]. 2005 Feb [cited 2020 Sept 10]; 102: 355–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15739566/>
99. Guresir E, Vatter H, Schuss P, et al. Natural history of small unruptured anterior circulation aneurysms: a prospective cohort study. *Stroke* [internet]. 2013 [cited 2021 November 11]; 44: 3027–31. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.161/STROKEAHA.113.001107>.
100. Joo SW, Lee SI, Noh SJ, Jeong YG, Kim MS, Jeong YT. What Is the Significance of a Large Number of Ruptured Aneurysms Smaller than 7 mm in Diameter? *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2009 Feb [cited 2020 January 7]; 45(2): 85–9 b n0. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2651552/>
101. Ujiie H, Tachibana H, Hiramatsu O, Hazel AL, Matsumoto T, Ogasawara Y, et al. Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* [Internet]. 1999 Jul [cited 2022 Jul 29]; 45(1):119-29; discussion 129-30. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10414574/>
102. Daga K, Taneja M, Venketasubramanian N. Small Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: Is the Size Criterion for Risk of Rupture Relevant? *Case Rep Neurol*[Internet]. 2020 Dec 14[cited 2023 July 3];12(1):161-168. Available in: <https://do.org/10.1159/000503094>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802508/>

103. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. [Internet]. 2007 October [cited 2021 Jan]; 61(4):716-722. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17986932/>
104. Mo X, Meng Qyang X, Li H. The impact of inflow Angle on aneurysm hemodynamics: A simulation study Based on patient specificity intracranial aneurysm Models. *Front. Neuro* [Internet]. 2020; 11: 534096. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785798/>
105. Behrendt B, BoS S. Virtual neck curve and True Ostium Reconstruction of intracranial aneurysms. *Cardiovasc Eng Tech* 12 [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 June 16]; 12(4): 454- 465. Available: in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov//10.1007/s13239-021-00535-w>
106. Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao BL, Malek AM. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis. *Stroke* [Internet]. 2010 Jul [cited 2020 Feb]; 41(7):1423-1430 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20508183/>
107. Fanceschi C, Cappelli E, Ermini S, Giancesini S, Mendoza E, Passariello F, et al. CHIVA: hemodynamic concept, strategy and results. *Int Angiol*. [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 nov 12]; 35(1), 8-30. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
108. Sforza DM, Putman CM, Cebra JR. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech* [Internet]. 2009 January 1 [cited 2020 August 7]; 41:91–107. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2750901/>

109. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Sep 3]; 39 (12): 3172–3178. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818402/>
110. Bousset L, Rayz V, McCulloch C, Martin A, Acevedo-Bolton G, Lawton M, et al. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke* [Internet] . 2008 Nov [cited 2019 Dec]; 39(11): 2997-3002. Available in: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.10852161>.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18688012/>
111. Kulcsár Z, Ugron A, Marosfői M, Berentei Z, Paál G, Szikora I. Hemodynamics of cerebral aneurysm initiation: the role of wall shear stress and spatial wall shear stress gradient, *Am. J. Neuroradiol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 sep 15]; 32 (3): 587–594. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3174/ajnr.A2339>
112. Oliveira I, Santos L, Gasche G B, Militzer J, Baccin C E. Non-Newtonian Blood Modeling in Intracranial aneurysm. Hemodynamics: Impact on the wall shear stress and oscillatory shear index Metrics for Ruptured and Unruptured Cases. *ASME. J Biomech Eng* [Internet]. 2021 July [cited 2022 May 4]; 143(7): 071006. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1115/1.4050539>
113. Mohamied Y, Sherwin S J, Weinberg P D. Understanding the fluid mechanics behind transverse wall shear stress. *J. Biomech* [Internet]. 2017 [cited 2020 jul 8]; 50: 102–1. Available in : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1016/j.jbimech.2016.11.035>
114. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms, *Am.*

- J.Neuroradiol [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 February 3]; 32 (1): 145–151. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3174/ajnr.A2419>
115. Shimogonya Y, Kumamaru H, Itoh K. Sensitivity of the gradient oscillatory number to flow input waveform shapes. J Biomech [Internet]. 2012 [cited 2021 nov 4]; 45 (6): 985–989. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10-1016/j.jbiomech.2012.01.08>
116. Sugiyama S. Relative residence time prolongation in intracranial aneurysms: a possible association with atherosclerosis, Neurosurgery [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 jan 7]; 73 (5): 767–776. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1227/NEU.0000000000000096>
117. Rayz V L , Cohen-Gadol AA. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms: Connecting Medical Imaging and Biomechanical Analysis .Annu Rev Biomed Eng[Internet]. 2020 June 04[cited 2022 marh 96]; 22: 231–256. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9219593/pdf/nihms-1743844.pdf>
118. Wang L, Liu Ji, Zhao C, Yang X. Li M. Hemodynamics in ruptured intracranial aneurysm with known ruptured point. World Neurosurg [Internet]. 2018 Oct [cited 2020 june 3]; 11:e721 e726. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010065/>
119. Zhou M, Wang, X, Wu, Z. Intracranial Aneurysm Detection in 3D Vascular Mesh Models with Ensemble Deep Learning. In: Lecture Notes in Computer Science. MICCAI 2019: Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019, Shenzhen, China. Springer Verlag, [Internet] 2019, 13-17 Oct 2019[cited 2020 October]; 243-252. Available in: <https://eprints.whiterose.ac.uk/160602/1/1515.pdf>

120. Ghodsi SR, Esfahanian V, Ghodsi SM. Modeling Requirements for Computer Simulation of Cerebral Aneurysm. Journal of Computational Medicine [Internet]. 16 de febrero de 2014 [cited 2021 sep 3] 2014:1-9. Available in: <https://www.hindawi.com/journals/jcm/2014/653845/>
121. Kim HC, Rhim JK, Ahn JH, Park JJ, Moon JU, Hong EP, et al. Machine learning application for rupture risk assessment in small-sized intracranial aneurysm. J Clin Med [Internet]. 2019 May 15 [cited 2020 Jul 16]; 8(5):683. Available in: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/5/683>
122. Sheikh A A, Shuib AS, Hidayat Mohyi MH. A review of hemodynamic parameters in cerebral aneurysm. Interdisciplinary Neurosurgery [Internet]. 2020 [cited 2021 jul 18]; 22: 100716. Available In: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751919304128>
123. Chan SH, Wong KS, Woo YM, Chan KY, Leung KM. Volume measurement of the intracranial aneurysm: a discussion and comparison of the alternatives to manual segmentation. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg. [Internet]. 2014 Dec [cited 2020 jul 3]; 16(4): 358-363. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599044/>
124. Hung J, Ko JH. An Efficient Method for Aneurysm Volume Quantification Applicable in Any Shape and Modalities. J Korean Neurosurg SocJ Korean Neurosurg Soc [Internet]. 2021 Jul 12 [cited 2022 Feb]; 64 (4): 514-523. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8273770/pdf/jkns-2020-0255.pdf>
125. Nazri N, Najihah M, Uzair M, Muhammad A, Mohd A, Hisham M et al. Effects of blood flow patent and cross-sectional area on hemodynamic into patient-specific cerebral aneurysm via fluid-structure interaction method: A review. IOP Conf Ser:

- Mater Sci Eng [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb]; 788. Available in: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/788/1/012022/pdf>
126. Longo M, Granata F, Racchiusa S, Mormina E, Grasso G, Longo GM, et al. Role of Hemodynamic Forces in Unruptured Intracranial Aneurysms: An Overview of a Complex Scenario. World Neurosurgery [Internet]. 2017 september [cited 2021 september]; 105:632-42. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875017309270>
127. Lv N, Wang C, Karmonik C, Fang Y, Xu J, Yu Y, et al. Morphological and hemodynamic discriminators for rupture status in posterior communicating artery aneurysms. PLoS ONE [Internet]. 2016 Feb [cited 2021 Sep 9]; 11(2):e0149906. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26910518/>
128. Brinjikji W, Chung BJ, Jimenez C, Putman C, Cebal JR. Hemodynamic differences between unstable and stable unruptured aneurysms independent of size and location: a pilot study. J Neurointerv Surg [Internet]. 2017 Apr 5 [cited 2022 Nov 11];9(4):376-380. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27048958>
129. Frączek M J, Krzyżewski R M, Kliś KM, Kwinta BM, Popiela TJ, Stachura K, et al. Unruptured intracranial aneurysms: Why should we focus on small aneurysms? A comprehensive update of recent findings Pol J Radiol [Internet]. 2024 january 12[cited 2024 january 20]; 89: e13-e23 Available in : <https://doi.org/10.5114/pjr.2024.134424> <https://www.polradiol.com/Unruptured-intracranial-aneurysms-Why-should-we-focus-on-small-aneurysms-A-comprehensive-update-of-recent-findings,126,52253,1,1.html>

130. Ravindra VM, de Havenon A, Gooldy TC, Scoville J, Guan J, Couldwell WT, et al. Validation of the unruptured intracranial aneurysm treatment score: comparison with real-world cerebrovascular practice. *J Neurosurg* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 3]; 129(1):100–106. Available in: https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/129/1/article-p100.xml?tab_body=pdf-25682
131. Lou H, Nie K, Yang J, Zhang T, Wang J, Fan W, et al. Nomogram-Based Risk Model of Small (≤ 5 mm) Intracranial Aneurysm Rupture in an Eastern Asian Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022 May 11 [cited Jun 11 2022]; 14: 872315 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35645777/>
132. Leemans EL, Cornelissen BMW, Said M, van den Berg R, Slump CH, Marquering HA, et al. Intracranial aneurysm growth: consistency of morphological changes. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 6]; 47(1):E5. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.3171/2019.4.FOCUS1987>
133. Villarreal F. “Introducción a los Modelos de Pronósticos” septiembre 2016 Universidad Nacional del Sur-Departamento de matemática. Unión Matemática Argentina [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.matematica.uns.edu.ar/uma2016/material/Introduccion_a_los_Modelos_de_Pronosticos.pdf
135. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abram K. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcome. *BMJ* [Internet]. 2013 Feb 5 [cited 2021 Oct 4]; 346:e5595. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1136/bmj.e5595>
136. Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, Hayden JA, Perel P, Schroter S. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: Prognostic model research *BMJ*

- [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 4]; 10(2): e1001381. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1371/journal.pmed.1001381>.
137. Companioni Rosildo JF, Mosquera Betancourt G, Sebrango Rodríguez CR, Lage Barroso JC. Aneurismas intracraneales, no rotos en pacientes de la provincia Sancti Spiritus. Gac méd espirit [Internet]. 2022 [citado 26 Jun 2022]; 24(3). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/2466>
138. Lacerda-Gallardo A J, Díaz-Agramonte J A, Hernández-Guerra O, Miranda-Rodríguez G. Cirugía de Aneurismas Intracraneales. Revecuatneurol [Internet]. 2001 Jan [cited 2021 Feb]; 10(1-2): 38-41. Disponible en: <https://revecuatneurol.com/wp-content/uploads/2016/02/CIRUGIA-DE-ANEURISMAS-INTRACRANEALES.pdf>
139. Rosildo J FC. From pitfall to misdiagnosis and life-threatening treatment. West Indian Med J [Internet]. 2012 [cited 2023 june 5]; 61 (1): 109 Available in: https://www.academia.edu/7932114/West_Indian_Med_J_2012_61_1_109?uc-g-sw=103387232
140. Companioni-Rosildo J. Factores predictivos de rotura de aneurismas intracraneales. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2023 [citado 19 Jun 2023]; 62 (2) Disponible en: <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/3266>
141. Rosildo Jorge Félix Companioni, Betancourt Gretel Mosquera, Rodríguez Carlos Rafael Sebrango, Barroso Juan Carlos Lage. Instrumento predictivo de rotura de aneurismas intracraneales en pacientes de Sancti Spiritus, Cuba. Medisur [Internet]. 2022 Dic [citado 2023 Jun 26]; 20(6):1101-1112. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2022000601101

142. Tominari S, Morita A, Ishibashi T, Tomosato Yamazaki T, Takao H, Murayama Y, et al. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2021 Jun 8]; 77(6): 1050–9. Available in: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24400>
143. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke* [Internet]. 2010 [cited 2020 sep 11]; 41(9):1969–1977. Available in: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/STROKEAHA.110.585059>
144. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* [Internet]. 2003 Jul 12 [cited 2022 Jan 4]; 362(9378):103-110. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673603138603?via%3Dihub>
145. Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke* [Internet]. 2000 Feb [cited 2021 Sep 4]; 31(2): 392-397. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10657411/>
146. Zolnourian A, Borg N, Akhigbe T, Machdonald J, Bulters D. Vessel wall imaging after subarachnoid hemorrhage in patients with multiple intracranial aneurysms: A cautionary case. *World Neurosurg* [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Sep 4]; 127: 414-417. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1878875019311246?via%3Dihub>

147. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Sep 4]; 30(9): 1323–1341. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466397/>
148. Gonzalo Domínguez M, Hernández Rodríguez MC, Juanes Méndez JA, Chaviano Grajera J, Higuero Hernando S, Blanco Hernández R. Segmentación con Software Libre 3D Slicer del espacio subaracnoideo para la representación tridimensional en estudios morfométricos y volumétricos. *Seram* [Internet]. 22 de noviembre de 2018 [citado 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/304/230>
149. Jakab A. Segmenting Brain Tumors with the Slicer 3D Software Manual for providing expert segmentations for the BRATS-Ch Tumor Segmentation Challenge [Internet]. 2012 [cited 2022 jan 7]. Available in: https://www2.imm.dtu.dk/projects/BRATS2012/Jakab_TumorSegmentation_Manual.pdf
150. Cox DR. The regression analysis of binary sequences. *J Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. [Internet]. 1958 [cited 2021 sep 5]; 20(2): 215–242. Available in: <http://www.jstor.org/stable/2983890>
151. López-Roldán P, Fachelli S. Análisis de regresión logística. En: *Metodología de la investigación social cuantitativa* [Internet]. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona [Internet]. 2016 [citado 23 dic 2021]. Disponible en: <https://webs.uab.cat/plopez/iii-10/>
152. Hademenos G, Massoud T, Turjman F. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysm in patient referred for endovascular

- treatment. *Neuroradiology* [Internet]. 1998 [cited 2021 nov 3]; 40(11): 755-760. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860129/>
153. Parlea L, Fahrig R, Holdsworth D W, Lownie SP. An analysis of the geometry of saccular intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 1999 jun-jul [cited 2021 sep 7]; 20(6):1079-1089 Available in: <https://www.ajnr.org/content/20/6/1079.long>
154. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture?. *Neurosurgery* [Internet]. 2004 Jun [cited 2020 Jul]; 54(6):1343-1348. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157290/>
155. Beck J, Rohde S. Difference in configuration of ruptured and unruptured intracranial aneurysms determined by biplanar digital subtraction angiography. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2003 Oct [cited 2020 Sep 3]; 145 (10): 861-865. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14577007/>
156. Steinman DA, Milner JS, Norley C J, Lownie SP, Holdsworth D W. Image-based computational simulation of flow dynamics in a giant intracranial aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2003 [cited 2022 jan 5]; 24(4): 559-5666. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12695182/>
157. Hassan T, Timofeev EV, Saito T, Shimizu H, Ezura M, Matsumoto Y, et al. A proposed parent vessel geometry-based categorization of saccular intracranial aneurysms: computational flow dynamics analysis of the risk factors for lesion rupture *J Neurosurg* [internet]. 2005 Oct [cited 2021 Feb]; 103(4):662-80 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16266049/>
158. Lauric A, Miller EL, Baharoglu MI, Malek AM. 3D shape analysis of intracranial aneurysms using the writhe number as a discriminant for rupture. *Ann Biomed Eng*

- [Internet]. 2011 [cited 2021 July 13]; 39(5):1457-1469 Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21225345/>
159. Sanchez M, Ecker O, Ambard D, Jourdan F, Nicoud F, Mendez S, et al. Intracranial aneurysmal pulsatility as a new individual criterion for rupture risk evaluation: biomechanical and numeric approach (IRRAs Project). *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Nov 14]; 35(9):1765-1771. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24852288/>
160. San Millán Ruíz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rufenacht DA, et al. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2006 [cited 2020 Dec 4]; 27(3): 504–512. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16551985/>
161. Seshaiyer P, Humphrey J. On the potentially protective role of contact constraints on saccular aneurysms. *J Biomech* [Internet]. 2001 May [cited 2020 Jan 12]; 34(5): 607–12. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021929001000021?via%3Dihub>
162. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, et al. PHASES Score for the Management of: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke* [Internet]. 2017 Aug [cited 2021 Jul]; 48(8): 2105-2112. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667020/129>
163. Jiang P, Liu Q, Wu J, Chen X, Li M, Li Z, et al. A Novel Scoring System for Rupture Risk Stratification of Intracranial Aneurysms: A Hemodynamic and Morphological Study. *Front. Neurosci* [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 5]; 12: 596. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/10.3389/fnins.2018.00596>

164. Feng X, Tong X, Peng F, Niu H, Qi P, Lu J, et al. Development and validation of a novel nomogram to predict aneurysm rupture in patients with multiple intracranial aneurysms: a multicentre retrospective study. *Stroke & Vascular Neurology* [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2022 Jul 29]; 2021; 6(3): 433-440. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33547231/>
165. Zhu W, Li W, Tian Z, Zhang M, Zhang Y, Wang K, Zhang Y, Yang X, Liu J. Nomogram for Stability Stratification of Small Intracranial Aneurysm Based on Clinical and Morphological Risk Factors. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2022 Jul 29]; 11:598740. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7845661/>
166. González-Ferrer V, González-Ferrer Y, Ramírez-Marino M. Statistical Modeling in Health Research: Purpose Drives Approach. *MEDICC Review* [Internet]. 2021 [citado 23 Dic 2022];19(2-3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/4375/437552190012.pdf>
167. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: Prognostic Factor Research. *PLoS Med* [Internet]. 2013 [cited 2022];10(2): e1001380. Available in: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1001380&type=printable>
168. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for the use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1982 Jan [cited 2021 Jan 21]; 115(1): 92-106. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.1093/oxfordjournals.aje.a113284>

169. McNeil BJ, Hanley JA. Statistical approaches to the analysis of receiver operating characteristic (ROC) curves. *Med Decis Making* [Internet]. 1984 [cited 2021 Jan 21]; 4(2):137-150. Available in: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0272989X8400400203?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
170. Zweig MH, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* [Internet] 1993 Aug [cited 2021 sep]; 39(4): 561-577. Available in: <https://academic.oup.com/clinchem/articleabstract/39/4/561/5646806?redirectedFrom=fulltext&login=true>
171. Galicia Alarcón LA, Balderrama Trápaga JA, Navarro RE. Validez de contenido por juicio de expertos: propuesta de una herramienta virtual. *Apert* (Guadalaj., Jal.) [Internet]. 2017 [cited 2021 jul 3]; 9(2): 42-53. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S166561802017000300042&script=sci_abstract&tlng=es
172. Barrazas A. La consulta a expertos como estrategia para la recolección de evidencias de validez basadas en contenido. *Investigación Educativa Duranguense* [Internet]. 2007 sept [cited 2020 jul 12]; 7: 5-14. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2358908>
173. Gajewski BJ, Price LR, Coffland V, Boyle DK, Bott MJ. Integrated analysis of content and construct validity of psychometric instruments. *Qual Quant* [Internet]. 2013 [cited 2021 jan 12]; 47:57-78. Available in: <https://ideas.repec.org/a/spr/qualqt/v47y2013i1p57-78.html>

174. Escobar Pérez J, Cuervo Martínez A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. *Avances en Medición*. [Internet]. 2008 [cited 2021 Mar 4]; 6(1): 27-36. Available in: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3_Juicio_de_expertos_27-36.pdf.
175. Urrutia Egaña M, Barrios Araya S, Gutiérrez Núñez M, Mayorga Camus M. Métodos óptimos para determinar validez de contenido. *Educ Med Super* [Internet]. 2014 Sep [citado 28 Jun 2020]; 28(3): 547-558. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421412014000300014&lng=es
176. Choi HH, Cho YD, Jeon JP, Yoo DH, Moon J, Lee J, et al. Growth of untreated unruptured small-sized aneurysms (<7mm): incidence and related factors. *Clin Neuroradiol* [Internet]. 2018 [cited 2020 Jul 19]; 28(2):183–189. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150223/>
177. Ikegami M, Kamide T, Ooigawa H, Take Y, Teranishi A, Suzuki K, et al. Clinical Features of Ruptured Very Small Intracranial Aneurysms (<3 mm) in Patients with Subarachnoid Hemorrhage [Internet]. 2022 September [cited 2023 August]; 164: e1087-e1093. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2022.05.108>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875022007483>
178. Bozgodan, H. Model selection and Akaike Information Criterion (AIC): The general theory and its analytical extensions. *Psychometrika* [Internet]. 1987 [cited 2021 Aug 12]; (52): 345-370. Available in: <https://psycnet.apa.org/record/1989-17663-001>
179. Collins GS, Reitsma JB, Youden DG, Moons KMG. Transparent Reporting of multivariate prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD) the

- tripod statement. Eur J clin Invest [Internet]. 2015 [cited 2021 Aug 12]; 45(2): 204-214. Available in: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0241-z>
- 180.Sagaró NM, Matamoros LZ. Análisis estadístico implicativo versus Regresión logística binaria para el estudio de la causalidad en salud. Multimed. [Internet]. 2019 Septiembre-Octubre [citado 20 Jun 2022]; 23(6) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1028-48182019000601416
- 181.Iglesias Cabo T. Métodos de bondad de ajuste en regresión logística [Tesis]. Granada: Universidad de Granada, Departamento de Estadística [Internet]. 2013 [cited 15 Ene 2020] Disponible en: <https://docplayer.es/27682032-Metodos-de-bondad-de-ajuste-en-regresion-logistica.html>
- 182.Rodríguez-Rueda J, González-Ferrer V, Montero-González T, Consuegra-Carvajal A. Regresión logística binaria para crear un modelo predictivo de daño hepático en el paciente séptico. Acta Médica del Centro [Internet]. 2018 [citado 30 Jun 2023];12 (1) :[aprox.8p.]. Disponible en: <https://revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/874>
- 183.Murray L, Nguyen H, Lee Y-F, Remmenga MD, Smith DW. Variance inflation factors in regression models with dummy variables, Conference on Applied Statistics in Agriculture.[Internet]. 2012 [cited 2020 july] Available in: <https://newprairiepress.org/cgi/viewcontent.cgi?referer=&httpsredir=1&article=1034&context=agstatconference>
- 184.Petrie A, Sabin C. Medical statistic at a glance. 2nd ed [Internet]. 2005 [cited 2021 March];13:978-1-4051-2780-6Available in:

https://www.cmua.nl/Cmua/Wetenschap_files/Medical%20Statistics%20at%20a%20Glance%202nd%20Ed.pdf

185. Zhou H, Qin G. New Nonparametric Confidence Intervals for the Youden Index. *J Biopharm Stat* [Internet]. 2015 22 February [cited 2021 Jun 22]; 22(6):1244–1257. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23075020/>
186. Silva Aycague LC, Barroso Utra IM. Selección de Algorítmica de modelos de aplicaciones biomédicas de la Regresión Múltiple. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2001 [cited 10 ene 2021]; 116(19): 741-745. Disponible en: http://lcsilva.sbhac.net/Articulos/15.Seleccion_algoritmica_de_modelos_en_las_aplicaciones_biomedicas.pdf
187. Cohen N, Berchenko Y. Normalized Information Criteria and Model Selection in the Presence of Missing Data. *Mathematics* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 12]; 9(19): 2474. Available in: <https://www.mdpi.com/2227-7390/9/19/2474>
188. Newall P. Ockham's Razor [Internet]. 2005 [cited 2021 Jul 23]. Available in: <https://web.archive.org/web/20100419161056/http://www.galilean.library.org/or.html>.
189. Zhang Z, Kattan MW. Drawing Nomograms with R: applications to categorical outcome and survival data. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2021]; 5(10):211. Available in: <https://atm.amegroups.com/article/view/14736/15089>
190. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jul 27]; 34(1):16–21. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511744/>
191. Nurmonen HJ, Huttunen T, Huttunen J. Polycystic kidney disease among 4,436 intracranial aneurysm patients from a defined population. *Neurology* [Internet]. 2017

- [cited 2020 Jul 19]; 89(18):1852–1859. Available in: <https://n.neurology.org/content/89/18/1852.long>
192. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah M. Risk factors for and clinical consequences of multiple intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Jan 7]; 49: 848–55. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511128/>
193. Tulamo R, Frösen J, Hernesniemi J, Niemelä M. Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2020 Jul 9]; 2(2): 120-30. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21990591/>
194. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm Formation, Growth, and Rupture: The Biology and Physics of Cerebral Aneurysms. *World Neurosurg* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul]; 130: 277–284. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31323409/>
195. Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, Morino T, Nomura K, Tanishita K, et al. In vitro measurement of fluid-induced wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms harboring blebs. *Stroke*. [Internet]. 2003 Jan [cited 2020 Sep 19]; 34(1):187-92. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12511772/>
196. Shojima, M. Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm: computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke* [Internet]. 2004 Nov [cited 2021 Sep 7]; 35(11): 2500-2505. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/101161/01STR.0000144648.89172.0f>
197. Daga K, Taneja M, Venketasubramanian N. Small Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: Is the Size Criterion for Risk of Rupture Relevant? *Case Rep Neurol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 12]; 12:161–168. Available in:

<https://karger.com/crn/article/12/Suppl.%201/161/97435/Small-Intracranial-Aneurysms-and-Subarachnoid>

- 198.Sato T, Matsushige T, Chen B, Gembruch O, Dammann P, Jabbarli R, et al. Wall contrast enhancement of thrombosed intracranial aneurysms at 7T MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 22]; 40(7):1106–1111. Available in : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7048554/>
- 199.Dengler J, Maldaner N, Bijlenga P, Burkhardt JK, Graewe A, Guhl S, et al. Perianeurysmal edema in giant intracranial aneurysms in relation to aneurysm location, size, and partial thrombosis. *J Neurosurg* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 22]; 123:446–452. Available in: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/123/2/article-p446.xml>
- 200.Ryu CW, Kwon OK, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology* [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 4]; 53:883–9. Available in: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107548/>
- 201.Morel S, Bijlenga P, Kwak B. Intracranial aneurysm wall (in)stability–current state of knowledge and clinical perspectives. *Neurosurgical Review* [Internet].2022 [cited 2023 july 17];45:1233–1253. Available in: <https://doi.org/10.1007/s10143-021-01672-5>
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8976821/pdf/10143_2021_Articl_1672.pdf
- 202.Huang WY, Huang CC, Chang CC, Kor CT, Chen TY, Wu HM, et al. Associations of Self-Reported Sleep Quality with Circulating Interferon Gamma-Inducible Protein 10, Interleukin 6, and HighSensitivity C-Reactive Protein in Healthy Menopausal Women.

PLoS One [Internet]. 2017 [cited March 14]; 12(1):e0169216. Available in:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169216>

ANEXO 1

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AIC.....	Aneurisma intracraneal
AICnr.....	Aneurismas intracraneal no roto
HSA	Hemorragia subaracnoidea
RMN.....	Resonancia Magnética Nuclear
Angiotac	Angiografía por tomografías computarizada
ACI.....	Arteria carótida interna.
ACA.....	Anterior cerebral artery
ACoA.....	Arteria comunicante anterior.
ACoP.....	Arteria comunicante posterior.
ACM.....	Arteria cerebral media.
CP	Circulación posterior
ACPo.....	Arteria cerebral posterior.
HTA.....	Hipertensión arterial.
PS.....	Tensión arterial sistólica.
PD.....	Tensión arterial sistólica.
1D.....	Unidimensional
2D	Bidimensional
3D.....	Tridimensional
rotan	Rotura aneurismática
anchd.....	Ancho del domo
RA.....	Razón de apecto
DT.....	Diámetros transversales
INE	Índice de no esfericidad
Altanchd.....	Altura entre ancho del domo
Asdt.....	Área superficial entre diámetros transversales del domo
AIC	Criterio de información de Akaike
ML	<u>Machine learning</u> (ML) : Aprendizaje automático(AA)
CFD	<u>Computed Flow Dinamic</u> (Dinámica computacional de fluido: DCF)

AEFAnálisis de elementos finitos
ISAT..... International Subarachnoid Aneurysm Trial
ISUIAInternational Study of Unruptured Intracranial Aneurysms
ROIRegion of Interest
WSS..... Wall Shear Stress(esfuerzo de corte o stress mecánico)

ANEXO 2

HOJA DE OBSERVACIÓN PARA CARACTERIZAR LOS PACIENTES Y LOS ANEURISMAS

Características del paciente:

- Sexo_____
- Raza_____
- HTA_____
- Hábitos etílicos_____
- Hábito de fumar_____
- APP de aneurisma roto_____
- APF de aneurismas _____

Características de los aneurismas

- Aneurisma único_____
- Aneurismas múltiples _____
- Forma regular _____
- Forma irregular _____
- Tipos de irregularidades_____
- Arteria carótida interna pared anterior _____
- Arteria carótida interna pared posterior _____
- Arteria cerebral media_____
- Bifurcación de la arteria carótida interna _____
- Arteria cerebral anterior
- Arteria comunicante anterior
- Circulación posterior_____

ANEXO 3

HOJA DE MEDICIÓN PARA CARACTERIZAR LOS ANEURISMAS

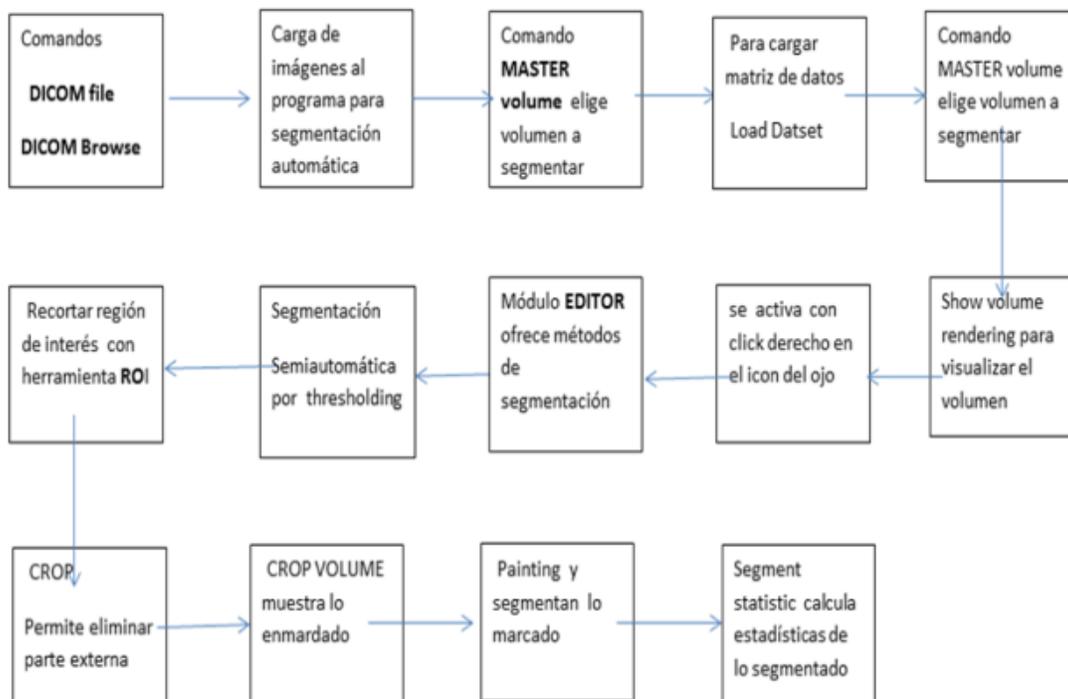
Factores dependientes del tamaño y la forma de los aneurismas:

- Mayor altura del domo _____
- Altura perpendicular del domo _____
- Ancho del domo _____
- Ancho del cuello _____
- Diámetros transversales del cuello _____
- Diámetros transversales del domo(DT) _____
- Ancho del vaso aferente _____
- Razón de aspecto(RA) _____
- Cociente altura entre ancho del domo (Altanchd) _____
- Volumen del aneurisma _____
- Área superficial(AS) _____
- Cociente AS/DT _____

ANEXO 4

RESUMEN DE LAS ETAPAS PARA SEGMENTACIÓN Y MEDICIÓN CON 3D SLICER

Resumen de pasos para el proceso de segmentación de imágenes y medición de índices



ANEXO 5

ENCUESTA A EXPERTOS

Estimado doctor,

Esta encuesta forma parte de un estudio dirigido a la fundamentación de una herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales. Para cumplir con calidad uno de los objetivos de la investigación, se necesita que usted nos ayude y conteste con sinceridad algunas preguntas dirigidas a la evaluación del trabajo que desarrollamos.

Esta información tiene carácter anónimo; por lo que no debe escribir su nombre.

Agradecemos su valiosa colaboración a nuestro equipo investigativo.

Muchas gracias.

1. DATOS GENERALES DEL ENCUESTADO:

- Especialidad médica: _____
- Grado científico o académico: _____
- Categoría docente: Instructor ___ Asistente ___ Auxiliar ___ Titular ___
- Años de experiencia laboral: _____
- Centro de trabajo: _____

2. CUESTIONARIO:

Lea detenidamente el documento que adjuntamos a continuación. Contiene una explicación detallada acerca de cómo se confeccionó una herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales, la que se materializó en un nomograma para su implementación en la práctica clínica.

Cuando finalice esa lectura, analice los planteamientos que aparecen a continuación; y evalúelos, en una escala de 1 a 5 según su opinión, considerando que en esta investigación:

(1) significa No adecuado, (2) es Poco adecuado, (3) es Adecuado, (4) es Bastante adecuado, (5) es Muy adecuado.

Para lograr mayor objetividad en su análisis, manifieste su valoración respecto a la **pertinencia, coherencia y factibilidad** de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales que se propone para su implementación en la práctica clínica a través de un nomograma. Considerando que:

- **Pertinencia** significa que responda a las expectativas y necesidades propias del proceso de predicción diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.
- **Coherencia** significa que exista correspondencia o relación lógica entre las partes, posibilitando que los resultados que se produzcan se deriven unos de otros.
- **Factibilidad** significa que el nomograma pueda ser utilizado en la práctica clínica, pronosticando resultados exitosos.

No.	Planteamientos	1	2	3	4	5
P-1	Pertinencia de la herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.					
P-2	Coherencia entre los factores predictivos clínico y morfológico que integran el nomograma.					
P-3	Factibilidad del nomograma como herramienta predictiva diagnóstica de rotura de aneurismas intracraneales.					

Si desea agregar cualquier otra información relacionada con su percepción en cuanto a la evaluación realizada puede hacerlo a continuación.

3. AUTOVALORACIÓN DEL ENCUESTADO:

- En la escala que se muestra a continuación, donde el valor 10 se corresponde con la máxima calificación y el 0 con la mínima, marque con una cruz (X), el grado de conocimiento que usted considera tener acerca de los planteamientos evaluados.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

- En la valoración de cada planteamiento analizado, diga cómo usted considera la influencia de las siguientes fuentes, marcando con una cruz (X), según corresponda, en Muy alto (MA), Alto (A), Medio (M), Bajo (B), Muy bajo (MB).

Fuentes de argumentación	MA	A	M	B	MB
Capacidad de análisis.					
Experiencia de orden empírico (práctica profesional).					
Experiencia en el desarrollo de investigaciones teóricas.					
Conocimiento del estado actual del problema.					
Comprensión del problema.					

ANEXO 6

COEFICIENTE DE COMPETENCIA DE LOS EXPERTOS

Para determinar el coeficiente de competencia de los expertos, se utilizó la metodología propuesta por el Dr. C. Miguel Cruz, en el año 2007. En ella se otorga especial importancia a la autovaloración que se realiza el propio sujeto sobre el tema investigado, el cual se concreta en el **grado de conocimiento** (Gc) que posee sobre el tema, que varía de 0 a 10.

Seguidamente, se le da un peso importante a cada una de las **fuentes de argumentación**, que son autoevaluadas por el sujeto encuestado, en una escala ordinal de medición de: Muy alto (MA), Alto (A), Medio (M), Bajo (B), Muy bajo (MB). Esta escala es evaluada como se indica en el cuadro 1 que aparece a continuación.

Cuadro 1. Fuentes de argumentación y sus respectivos pesos.

Fuentes de argumentación	MA	A	M	B	MB
Capacidad de análisis.	0,24	0,19	0,14	0,09	0,05
Experiencia de orden empírico (práctica profesional).	0,22	0,18	0,13	0,09	0,04
Experiencia en el desarrollo de investigaciones teóricas.	0,20	0,16	0,12	0,08	0,04
Conocimiento del estado actual del problema.	0,18	0,14	0,11	0,07	0,04
Comprensión del problema.	0,16	0,13	0,10	0,06	0,03

Fuente: Cruz M. El método Delphi en las investigaciones educacionales. La Habana, Cuba: Edit. Educación Cubana; 2007. [ISBN: 959-282-040-6].

Para el procesamiento de los datos, se tiene en cuenta la siguiente notación:

Gc: grado de conocimiento (varia de 0 a 10).

Fuentes de argumentación:

Ca: Capacidad de análisis.

Ee: Experiencia de orden empírico (práctica profesional).

Et: Experiencia en el desarrollo de investigaciones teóricas.

Ce: Conocimiento del estado actual del problema.

Cp: Comprensión del problema.

En correspondencia con los ítems utilizados en la encuesta (Anexo 5), se calcula el coeficiente de competencia, considerando que:

Kc: coeficiente de conocimiento o información.

Ka: coeficiente de argumentación o fundamentación.

K: coeficiente de competencia.

Para determinar **Kc**, para un sujeto cualquiera, se emplea la siguiente expresión:

Kc = 0,1 * (Gc), donde **Gc** toma un valor específico en el intervalo cerrado [0; 10].

Mientras que para determinar **Ka** se emplea:

Ka = (Ca + Ee + Et + Ce + Cp). Luego **K** se obtiene por la expresión **K = 0,5 * (Kc + Ka)**

Finalmente, para clasificar a los expertos se tiene en cuenta:

- Si $0,8 < K \leq 1,0$ coeficiente de competencia **alto**.
- Si $0,5 < K \leq 0,8$ coeficiente de competencia **medio**.
- Si $0,5 \leq K$ coeficiente de competencia **bajo**.

En el siguiente formulario se registraron los datos obtenidos de los 43 doctores que respondieron la encuesta y ratificaron su disposición positiva de participar como experto.

Posibles expertos	Gc	Fuentes de argumentación					Kc	Ka	K	Clasificación
		Ca	Ee	Et	Ce	Cp				
1	8	0,19	0,22	0,08	0,18	0,16	0,8	0,83	0,815	Alto
2	9	0,24	0,18	0,04	0,18	0,16	0,9	0,8	0,85	Alto
3	8	0,19	0,18	0,16	0,18	0,16	0,8	0,87	0,835	Alto
4	7	0,14	0,18	0,08	0,11	0,13	0,7	0,64	0,67	Medio
5	9	0,24	0,18	0,12	0,18	0,16	0,9	0,88	0,89	Alto
6	8	0,19	0,22	0,12	0,14	0,16	0,8	0,83	0,815	Alto
7	9	0,19	0,18	0,08	0,14	0,16	0,9	0,75	0,825	Alto

8	8	0,24	0,22	0,12	0,18	0,16	0,8	0,92	0,86	Alto
9	9	0,19	0,22	0,08	0,14	0,13	0,9	0,76	0,83	Alto
10	6	0,14	0,13	0,12	0,14	0,13	0,6	0,66	0,63	Medio
11	7	0,24	0,18	0,16	0,08	0,16	0,7	0,82	0,76	Medio
12	7	0,19	0,18	0,04	0,14	0,13	0,7	0,68	0,69	Medio
13	10	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	1	0,96	0,98	Alto
14	8	0,19	0,18	0,16	0,18	0,16	0,8	0,87	0,835	Alto
15	7	0,14	0,13	0,16	0,14	0,13	0,7	0,7	0,7	Medio
16	9	0,24	0,22	0,2	0,18	0,16	0,9	1	0,95	Alto
17	9	0,19	0,18	0,16	0,18	0,16	0,9	0,87	0,885	Alto
18	5	0,14	0,18	0,04	0,11	0,06	0,5	0,53	0,515	Medio
19	8	0,19	0,18	0,16	0,14	0,16	0,8	0,83	0,815	Alto
20	9	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,9	0,96	0,93	Alto
21	9	0,19	0,22	0,12	0,14	0,13	0,9	0,8	0,85	Alto
22	7	0,19	0,18	0,16	0,14	0,16	0,7	0,83	0,765	Medio
23	9	0,24	0,18	0,16	0,18	0,16	0,9	0,92	0,91	Alto
24	7	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,7	0,96	0,83	Alto
25	8	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,8	0,96	0,88	Alto
26	9	0,19	0,22	0,08	0,14	0,13	0,9	0,76	0,83	Alto
27	9	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,9	0,96	0,93	Alto
28	8	0,24	0,18	0,16	0,18	0,16	0,8	0,92	0,86	Alto
29	8	0,19	0,22	0,12	0,14	0,16	0,8	0,83	0,815	Alto
30	8	0,24	0,22	0,12	0,18	0,13	0,8	0,89	0,845	Alto
31	9	0,19	0,22	0,08	0,04	0,16	0,9	0,69	0,795	Medio
32	6	0,19	0,18	0,12	0,11	0,13	0,6	0,73	0,665	Medio
33	8	0,24	0,18	0,16	0,18	0,16	0,8	0,92	0,86	Alto
34	9	0,19	0,22	0,08	0,14	0,13	0,9	0,76	0,83	Alto
35	5	0,14	0,13	0,04	0,11	0,06	0,5	0,48	0,49	Bajo
36	9	0,19	0,22	0,12	0,14	0,13	0,9	0,8	0,85	Alto
37	9	0,19	0,18	0,16	0,04	0,16	0,9	0,73	0,815	Alto
38	9	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,9	0,96	0,93	Alto
39	8	0,19	0,22	0,12	0,14	0,16	0,8	0,83	0,815	Alto
40	7	0,24	0,18	0,04	0,18	0,16	0,7	0,8	0,75	Medio
41	9	0,19	0,18	0,16	0,14	0,16	0,9	0,83	0,865	Alto
42	8	0,24	0,22	0,16	0,18	0,16	0,8	0,96	0,88	Alto
43	9	0,24	0,18	0,16	0,18	0,16	0,9	0,92	0,91	Alto
Total de doctores ratificados como expertos para la investigación:										32

ANEXO 7

PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO DE LA ENCUESTA A EXPERTOS

Tabla 1. Distribución de los expertos según la evaluación a cada planteamiento.

Planteamientos	M.A.	B.A.	A.	P.A.	N.A.	Total
P-1	5	20	7	-	-	32
P-2	4	24	4	-	-	32
P-3	6	19	7	-	-	32

Tabla 2. Distribución de frecuencias acumuladas según la evaluación a cada planteamiento.

Planteamientos	M.A.	B.A.	A.	P.A.	N.A.
P-1	5	25	32	-	-
P-2	4	28	32	-	-
P-3	6	25	32	-	-

Tabla 3. Distribución de frecuencias relativas acumuladas.

Planteamientos	M.A.	B.A.	A.	P.A.	N.A.
P-1	0,1563	0,7813	1	-	-
P-2	0,125	0,875	1	-	-
P-3	0,1875	0,7813	1	-	-

Tabla 4. Imágenes por medio de la función distribución normal estándar inversa.

Planteamiento	M.A.	B.A.	Suma	Promedio	Escala
P-1	-1,01	0,78	-0,23	-0,12	-0,06
P-2	-1,15	1,15	0,00	0,00	0,06
P-3	-0,89	0,78	-0,11	-0,06	0,00
Sumas	-3,05	2,70	-0,34		
Límites	-1,02	0,90	-0,11	-0,06	

Tabla 5. Puntos de corte y valor promedio de la evaluación final.

Planteamiento	Muy Adecuado	Bastante Adecuado	Adecuado
	Menores de -1,02	[-1,02; 0,9)	Mayores o iguales de 0,9
P-1		-0,05	
P-2		-0,2	
P-3		0,15	