

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Influencia de aspectos morfológicos del aneurisma cerebral en
el volumen de sangrado**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Martín Munarriz

Directores

Alfonso Lagares Gómez-Abascal
José Antonio Fernández Alén

Madrid

Universidad Complutense de Madrid.

Facultad de Medicina.

Departamento de Cirugía.



TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE ASPECTOS MORFOLÓGICOS DEL ANEURISMA CEREBRAL EN EL VOLUMEN DE SANGRADO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA
POR:

Pablo Martín Munarriz

Directores:

Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal

Dr. José Antonio Fernández Alén

Madrid, 2021.

Universidad Complutense de Madrid.

Facultad de Medicina.

Departamento de Cirugía.



TESIS DOCTORAL

INFLUENCIA DE ASPECTOS MORFOLÓGICOS DEL ANEURISMA CEREBRAL EN EL VOLUMEN DE SANGRADO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA
POR:

Pablo Martín Munarriz

Directores:

Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal

Dr. José Antonio Fernández Alén

Madrid, 2021.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de una u otra forma a hacer posible la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de tesis, los Profesores Alfonso Lagares y Jose A. Fernández Alén. Me han animado a su realización y aceptado como doctorando, para luego guiarme, apoyarme y enseñarme en estos años. Han dedicado su tiempo para participar en la elaboración de este trabajo. Son para mí un ejemplo de dedicación a los pacientes, y desde el primer día me han transmitido la importancia de la investigación en Neurocirugía asociada a la práctica clínica diaria. En mi formación como neurocirujano han sido mis mentores, con mayúsculas, modelos a seguir. Alfonso es además mi jefe de servicio, compartimos muchas horas de trabajo juntos y por ello agradezco especialmente su paciencia y su ayuda.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi anterior jefe de servicio el Prof. Ramiro Díez Lobato, y a los Doctores Juan José Rivas y Pedro A. Gómez. Me han enseñado mucho y me han inspirado en el progreso en mi entrenamiento como neurocirujano. Con frecuencia utilizamos la expresión, que se aplica en su caso, que he sido acogido como un hijo, y de manera inversa puedo decir que son figuras paternas para mí.

La realización de una Tesis Doctoral requiere la recogida de gran cantidad de datos, en este caso información sobre pacientes. Quiero agradecer también a todos los médicos que han participado en el tratamiento de estos pacientes, algunos de los cuales me han ayudado también en la recogida de datos: mis compañeros del Servicio de Neurocirugía del hospital 12 de Octubre. Me han enseñado mucho y continúan enseñando día a día. Muchos de ellos fueron adjuntos en mi etapa de residente, ahora compañeros, y otros continúan en formación. A los doctores del servicio de Radiología Jorge Campollo y Eduardo Bárcena agradezco enormemente su ayuda en la realización de esta tesis doctoral. Agradezco su apoyo y ayuda a mis compañeros, bien actuales o aquellos con los que he compartido residencia, entre los cuales se encuentran los doctores Pedro González, Ángel Pérez, Beatriz Pascual, Luis Jiménez-Roldán, Igor Paredes, Ana Castaño, Juan Delgado, Irene Panero, Manuel Amosa, Marta Cicuendez, Rafael Martínez Pérez, Santiago Cepeda, Carla Eiriz. También a los actuales residentes, aunque pronto adjuntos con prometedor futuro, Daniel García Pérez, Luis Miguel Moreno, Olga Esteban y Guillermo García Posadas.

A mis padres, Inés y Javier (DEP), y también a mis hermanos Andrés y Javier. Mi familia son mis raíces. A ellos les debo todo, son mi apoyo incondicional.

Por último, para Myla mi mayor agradecimiento y dedicatoria especial. Ella ha compartido conmigo estos años, con paciencia y apoyo me ha ayudado en tantas horas de dedicación. Ha sabido entenderme, son horas robadas fundamentalmente a ella, que no vuelven. En el último año, también al pequeño Alexandre esas horas sin su padre.

Glosario de abreviaturas empleadas:

3D-DSA: *3D digital subtraction angiography*
AHA: *American Heart Association*
AR: *Aspect ratio*
ARN: *Ácido ribonucleico*
ASTROH: *The Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Trial Randomizing Heparin*
BF: *Bottleneck factor*
BNI: *Barrow Neurological Institute*
BRAT: *Barrow Ruptured Aneurysm Trial*
CFD: *Computational fluid dynamics*
CONSCIOUS: *Clazosentan to Overcome Neurological iSchemia and Infarct OccUrring after Subarachnoid hemorrhage*
COX: *Ciclooxigenasa*
DVE: *Drenaje ventricular externo*
DVP: *Derivación ventrículo-peritoneal*
EI: *Ellipticity index*
ELAPSS: *Earlier subarachnoid hemorrhage, Location, Age, Population, Size, Shape*
FIA: *Familial Intracranial Aneurysm study*
FLAIR: *FLuid Attenuated Inversion Recovery*
GCS: *Escala de coma de Glasgow (Glasgow Coma Scale)*
GOS: *Glasgow Outcome Scale*
HIV: *Hemorragia intraventricular*
HR: *Hazard ratio*
HSA: *Hemorragia subaracnoidea*
HW: *Height-to-width ratio*
IC95%: *Intervalo de confianza al 95%*
ICD: *Isquemia cerebral diferida*
ISAT: *International Subarachnoid Aneurysm Trial*
ISUIA: *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*
LCR: *Líquido cefalorraquídeo*
MAV: *Malformación arteriovenosa*
mm Hg: *Milímetros de mercurio*
NSI: *Non-sphericity index*
OR: *Odds ratio*
OSI: *Oscillatory shear index*
PAM: *Presión arterial media*
PAS: *Presión arterial sistólica*
PHASES: *Population, Hypertension, Age, Size, Earlier subarachnoid hemorrhage, Site*
PIC: *Presión intracraneal*
PKC: *Proteína kinasa C*
RM: *Resonancia magnética*
ROC: *receiver operator characteristics*
ROI: *region of interest*
RR: *Riesgo relativo*
SAHIT: *Subarachnoid Haemorrhage International Trialists'*
SR: *Size ratio, or aneurysm-to-vessel size ratio*
TC: *Tomografía computarizada*
UCAS: *Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan*
UI: *Undulation index*
VOR: *Volume-to-ostium ratio*
WFNS: *World Federation of Neurosurgical Societies*
WSS: *Wall shear stress (estrés de cizallamiento)*

ÍNDICE

Agradecimientos	i
Glosario	iii
Índice	v
<u>I - Resumen</u>	1
1.1 Resumen en español.	2
1.2 Resumen en inglés.	4
<u>II - Introducción</u>	7
<u>1-Hemorragia subaracnoidea (HSA)</u>	8
1.1 Epidemiología	8
1.2 Etiología	11
1.2.1 Causas de HSA	11
1.2.2 Factores de riesgo	13
1.3 Clínica	15
1.3.1 Diagnóstico	17
1.3.2 Fisiopatología. Historia natural de la HSA.	21
1.3.3 Resangrado	23
1.3.4 Hidrocefalia	25
1.3.5 Vasoespasmo e isquemia cerebral diferida.	27
1.4 Tratamiento	32
1.4.1 Tratamiento médico	32
1.4.2 Tratamiento específico del aneurisma cerebral	38
1.5 Pronóstico	43
<u>2-Aneurismas cerebrales</u>	47
2.1 Aneurismas rotos y no rotos. Prevalencia y riesgo de ruptura.	47
2.2 Origen, crecimiento y ruptura.	52
2.3 Factores genéticos	56
2.4 Factores histológicos, citológicos y moleculares.	58
2.5 Factores biofísicos	62
2.5.1 Aspectos hemodinámicos	63
2.5.2 Aspectos geométricos y morfológicos del aneurisma cerebral	69
<u>3-Justificación de la línea de trabajo y Tesis</u>	75

<u>III - Hipótesis y Objetivos</u>	77
<u>IV - Material y Métodos</u>	79
1. Sinopsis y diseño del estudio de las 3 publicaciones de la Tesis Doctoral	80
2. Tipo de estudio y pacientes	81
3. Variables clínicas	82
4. Análisis de la morfología del aneurisma cerebral	84
5. Análisis volumétrico del volumen de sangrado tras HSA	93
6. Análisis estadístico	94
6.1. Artículo 2	94
6.2. Artículo 3	95
<u>V - Resultados</u>	97
1. 1º Artículo	98
2. 2º Artículo	108
2.1. Resultados artículo 2	118
3. 3º Artículo	122
3.1. Resultados artículo 3	132
<u>VI - Discusión</u>	137
<u>VII - Conclusiones</u>	149
<u>VIII - Anexo</u>	151
<u>IX - Bibliografía</u>	159

I - RESUMEN

Español:

Introducción y objetivo:

El volumen de sangrado que un aneurisma cerebral produce al romperse ha demostrado influir de manera muy relevante y negativa en el pronóstico de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA). Siendo así, es llamativo el escaso conocimiento existente sobre los factores determinantes de un mayor volumen de sangrado aneurismático.

El objetivo principal es determinar la influencia de la morfología del aneurisma cerebral en el volumen de sangrado tras su ruptura.

Material y métodos:

Tras una revisión bibliográfica y publicación sobre el estado del arte actual, analizamos una cohorte prospectiva de pacientes que presentan HSA atendidos en el Hospital Universitario 12 de Octubre, desde el año 2008 al 2020.

Para el cálculo del volumen de sangrado se utiliza un método volumétrico semiautomático, cuya fiabilidad ha sido publicada por el grupo de trabajo previamente. Para el análisis detallado de la morfología 3D del aneurisma se utiliza un programa informático reciente (VMTKLab). En la segunda publicación, evaluamos la fiabilidad de este programa en sus mediciones para los primeros 40 pacientes estudiados. Para ello se compara con la prueba estándar de referencia para la morfología (arteriografía cerebral), respecto a 4 diámetros fundamentales del aneurisma.

La tercera publicación evalúa la correlación entre 18 variables morfológicas, 2 variables topográficas, y 12 variables clínico-demográficas, con respecto al volumen de sangrado aneurismático, en 116 pacientes.

Resultados y conclusiones:

El programa VMTKLab muestra una buena concordancia respecto a mediciones obtenidas de manera manual en arteriografía. La concordancia es buena para la altura máxima, altura perpendicular y anchura máxima. Es algo menor (moderada) para el cuello, ya que el programa calcula un cuello en promedio 1 milímetro mayor que el método tradicional. Este resultado

es acorde con la literatura existente, que considera que la delineación clásica del cuello probablemente infraestime el cuello por errores de perspectiva.

Tras el análisis de las 32 variables en un total de 116 pacientes incluidos, aquellas asociadas significativamente a un mayor volumen de sangrado en el modelo multivariable son: un mayor *Size Ratio* (SR) ($p < 0.001$) y una mayor edad del paciente ($p = 0.023$). Este resultado coincide en los dos análisis estadísticos realizados, metodológicamente diferentes: modelo de regresión lineal múltiple y modelo gráfico probabilístico. El SR es una variable morfológica que se define como el cociente entre la altura máxima del aneurisma y el diámetro de la arteria aferente. Es además la variable que presenta mayor magnitud de asociación con el volumen de sangrado.

Las variables morfológicas que resultan significativas solo en el análisis univariable sugieren conclusiones adicionales interesantes. De manera general, un mayor tamaño del aneurisma produce un mayor volumen de sangrado al romperse, ya que la mayoría de las dimensiones del aneurisma se correlacionan positivamente con el volumen. La única excepción es el diámetro del cuello, que no muestra asociación. Por último, la correlación con el diámetro de la arteria aferente al aneurisma es también significativa, pero de signo negativo, indicando que los aneurismas asentados sobre arterias de menor calibre producen mayor sangrado.

Inglés:

Introduction and objectives:

The volume of bleeding after intracranial aneurysm rupture significantly influences the prognosis after subarachnoid hemorrhage (SAH). Despite the clinical significance of blood clot volume, factors that influence SAH volume have seldom been studied.

This dissertation aims to determine the influence of the aneurysm morphology on the volume of hemorrhage after rupture.

Methods:

After a literature review paper addressing the current state-of-the-art, we analyzed a prospective cohort of patients presenting with SAH at the Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid, Spain) between 2008 and 2020.

A volumetric semiautomated approach was used to determine the hemorrhage volume; its reliability has been published by our group. Accurate 3D analysis of the aneurysm morphology is achieved using a novel software (VMTKLab). In our second paper, we evaluate its reliability and accuracy by comparing the measurements obtained from the first 40 patients with the measurements obtained from the current gold standard for aneurysm morphology (cerebral angiography), concerning four main variables.

The third paper evaluates the correlation between 18 morphological variables, two topographical variables, and 12 clinical-demographic variables concerning the volume of aneurysmal hemorrhage in 116 patients.

Results and conclusions:

The VMTKLab software shows adequate reliability concerning the measurements from angiography. The agreement is good for the absolute height, perpendicular height, and maximum width. A moderate agreement was found for the neck diameter since the software calculates the neck diameter on average 1-mm wider than the traditional delineation. This

result agrees with previous literature since neck underestimation with a traditional delineation from cerebral angiography has been reported before.

After multivariate analysis of the 32 variables on a total of 116 included patients, those significantly associated with a greater bleeding volume are a higher Size Ratio (SR) ($p < 0.001$) and older patient age ($p = 0.023$). This result concurs between the two methodologically distinct statistical approaches employed: multiple linear regression model and probabilistic graphical model. The SR is a morphological index defined as the ratio between the absolute height and the diameter of the parent vessel. Moreover, it is the variable with a higher magnitude of association with the volume of SAH.

Additional variables demonstrate statistical significance only after univariate analysis and suggest additional conclusions. On a general basis, a bigger aneurysm produces a greater volume of hemorrhage after rupture, as most aneurysm dimensions positively correlate with SAH volume. Neck diameter is the only exception; it shows no association. Lastly, the parent vessel diameter negatively correlates with the volume of hemorrhage, indicating that the smaller the parent artery, the greater the bleeding.

II – INTRODUCCIÓN

1. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA (HSA)

1.1. Epidemiología de la HSA.

La incidencia de HSA es aproximadamente 10 casos por cada 100.000 habitantes y año, y supone aproximadamente el 5% de todos los ictus (1). Existen variaciones dependiendo de la región geográfica. La incidencia varía también dependiendo del género y de la franja de edad. Solo uno de cada veinte ictus se debe a HSA, pero como esta patología afecta a población relativamente más joven la cantidad de años de vida perdidos es similar a la provocada por el ictus isquémico y hemorrágico (2).

Región geográfica y etnia

En una revisión sistemática de 2007 que incluyó 51 estudios de 21 países, y un total de 45.821.896 personas-año (1), calcularon una incidencia de HSA de 9.1 (casos por cada 100.000 personas-año) para la población no japonesa, no finlandesa, y no latinoamericana. En Japón y Finlandia la incidencia de HSA es algo más del doble. En esta revisión, fue de 22.7 para Japón y 19.7 para Finlandia. En Sudamérica y Centroamérica la incidencia es aproximadamente la mitad de la observada en Europa y Norteamérica, en esta revisión se calculó una incidencia de 4.2 para esta región. En otro estudio epidemiológico realizado por la Organización Mundial de la Salud (3), se recogió prospectivamente la incidencia de HSA en diferentes poblaciones europeas y en Pekín (China). En la cohorte china, la incidencia fue de solo 2.0 (casos por 100.000 personas-año); mientras que la máxima incidencia se reportó en Finlandia siendo de 22.5. Otros trabajos han reportado una incidencia en la India entre 3 y 4 casos por cada 100.000 personas-año (4).

Estas diferencias entre países se mantienen a pesar de ajustar por la edad. Puesto que la HSA aumenta con la edad, podría pensarse que la incidencia es alta en Japón por ser el país con mayor edad media y mayor esperanza de vida, y por el contrario ser menor en Latinoamérica por presentar una edad media inferior a Europa o Norteamérica. Sin embargo, la edad no explica estas diferencias en la incidencia cuando se ajusta por la misma (1). Las diferencias tampoco se explican por una mayor presencia de aneurismas en la población japonesa o finlandesa. La prevalencia de aneurismas no rotos en dichas poblaciones es similar a la población

européa o norteamericana, como ha puesto de manifiesto una revisión sistemática en 2011 (5).

Aunque la explicación de estas diferencias no está hoy en día totalmente aclarada, se piensa que la explicación tenga relación con diferencias raciales y la distinta prevalencia de factores de riesgo en ellas (por ejemplo, la hipertensión) y no tanto con factores de riesgo ambientales (6). De esta manera, en comunidades con importante diversidad racial como los Estados Unidos, los descendientes de población asiática o de islas del Pacífico muestran una incidencia de HSA superior a la población caucásica blanca (7). En un estudio epidemiológico de la población del norte de Manhattan, se evaluaron las diferencias raciales en la incidencia de ictus (8). La incidencia de HSA fue significativamente mayor en hombres afroamericanos respecto a la población blanca. Es interesante como este y posteriores trabajos ponen de manifiesto que la población hispana o latinoamericana en E.E.U.U presenta una incidencia de HSA mayor que la población caucásica blanca, y mayor que en los países de centro y Sudamérica. En un estudio epidemiológico de la población del sur de Londres que evaluó las diferencias raciales en la incidencia de ictus (9), la incidencia de HSA fue mayor en la población negra de origen caribeño, seguido de la población negra de origen africano, y por último la población blanca. Estas diferencias, especialmente entre las dos poblaciones negras, no pudieron ser explicadas por diferencias en factores de riesgo cardiovascular.

En España, la incidencia de HSA parece ser ligeramente menor que la mencionada anteriormente para población europea y norteamericana. Se han reportado datos de incidencia regionales en registros de ictus; concretamente para HSA encontramos una cohorte de Menorca con una incidencia de 7.9 para los hombres y 1.5 para las mujeres (por 100.000 personas-año) (10), otra cohorte en Andalucía que reporta una incidencia de 5.8 (11), y una cohorte en Asturias con una incidencia de 5.87 (12). En una revisión de 2011 del Grupo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía (13), grupo que integra la recogida prospectiva de casos de HSA en 10 centros nacionales, se estimó la incidencia de HSA en nuestro país en 6.1 casos por 100.000 habitantes-año (14).

Edad

La incidencia de HSA aumenta a medida que lo hace la edad, pero la mediana de presentación son los 50-60 años (15,16). En un estudio de

2007, la media de edad en población estadounidense fue de 58 años (17). A diferencia de otros tipos de ictus más frecuentes como el ictus isquémico o la hemorragia intraparenquimatosa, la edad media de los pacientes que presentan HSA es menor, así como la edad media de la mortalidad debida a estas causas. Mientras que en los otros tipos de ictus la incidencia en población menor de 40 años es muy rara, no lo es tanto en la HSA. De igual manera, la incidencia de HSA entre los 40 y los 60 años es proporcionalmente mayor que en los otros tipos de ictus, en los cuales la gran mayoría se producen a edades superiores a los 60 años. En la revisión sistemática de de Rooij de 2007 (1), la incidencia calculada en menores de 25 años fue del 2.0 (por cada 100.000 personas-año), que aumentaba progresivamente hasta ser de 31.3 en mayores de 85 años. Existe un aumento progresivo década a década; incluso por cada año de aumento calcularon un aumento del riesgo en 1.06 (IC95% de 1.05 a 1.07).

Género

A diferencia de otros tipos de ictus, la HSA ocurre con mayor frecuencia en las mujeres (18). Si no tenemos en cuenta subgrupos de edad, la incidencia en las mujeres es 1.24 veces mayor que en los hombres (1). Es interesante resaltar que el aumento de incidencia en mujeres ocurre sobretodo pasados los 55 años, punto en que las curvas de incidencia según el género se separan. De hecho, entre los 25 y los 45 años la incidencia es algo mayor en los hombres (1).

En lo que se refiere al pronóstico global de la HSA, varios estudios han señalado que podría ser discretamente peor en las mujeres, en concreto la mortalidad a los 30 días y la morbilidad a los 2 años (18). Sin embargo, la mayor parte de trabajos no encuentran diferencias significativas. En un estudio reciente de 2020 (18) diseñado específicamente para evaluar las diferencias en el pronóstico de la HSA en hombres y mujeres, evaluaron una cohorte de 577 pacientes y valoraron el efecto de distintas variables clínicas y del aneurisma para controlar variables confusoras. Hallaron que el pronóstico era mínimamente peor en las mujeres, aunque no significativo y parcialmente explicado por variables como la edad o mayor prevalencia de hipertensión arterial.

1.2. Etiología de la HSA.

1.2.1. Causas de HSA.

La ruptura de un aneurisma cerebral es la causa de la HSA en el 80-85% de los casos, seguido de un 10-15% de casos en los que no se identifica causa (HSA idiopática), y un 5% restante formado por un grupo de causas raras de HSA (15).

El grupo de causas raras de HSA es un grupo heterogéneo en el que se incluyen principalmente malformaciones arteriovenosas (MAV) (19), fístulas durales arteriovenosas (20), disecciones arteriales (21), trombosis venosas cerebrales (22), patología espinal tanto MAV (23) como fistulas AV (24), apoplejías hipofisarias (25), infecciones (26) o tumores (27,28).

La hemorragia subaracnoidea idiopática o no filiada es una entidad bien estudiada con peculiaridades en su presentación, las características demográficas de los pacientes, su evolución y su pronóstico. Se denominan así las HSA en las que las pruebas de imagen (fundamentalmente la arteriografía cerebral) son negativas y no muestran lesiones causantes del sangrado. En España, se ha documentado una incidencia de HSA idiopática algo mayor de la comentada anteriormente, por razones que se desconocen (29,30). En concreto, en un trabajo de Lagares y col. (29) que analizó los 408 pacientes ingresados en un centro hospitalario español por HSA (hospital 12 de Octubre) entre 1999 y 2000 se describió una frecuencia de HSA idiopática cercana al 30% (122 casos). En un trabajo posterior multicéntrico de Sarabia y el Grupo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía (31), participaron 16 hospitales y analizaron 1149 casos de HSA entre 2004 y 2007, de los cuales el 19% correspondieron a HSA idiopática (220 pacientes).

La HSA idiopática puede subdividirse a su vez en 3 subgrupos (29): pacientes con TC normal y diagnóstico mediante punción lumbar, pacientes con patrón perimesencefálico, y pacientes con patrón sugerente de sangrado aneurismático. La hemorragia subaracnoidea con patrón perimesencefálico fue descrita en 1985 por van Gijn (32), cuando asoció un patrón de sangrado escaso ventral al troncoencéfalo, fundamentalmente en la cisterna interpeduncular, con la ausencia de un aneurisma cerebral como causa del sangrado, con un debut sin pérdida de consciencia y con una evolución clínica benigna. El patrón de sangrado perimesencefálico se define como una hemorragia cuyo centro se sitúa anteriormente al

troncoencéfalo, con o sin extensión del sangrado a la porción anterior de la cisterna ambiens o a la porción basal de la cisterna silviana; se admite también leve teñido de la cisterna interhemisférica basal y leve depósito en astas occipitales, y se excluyen aquellos casos con sangre en cisternas insulares (29,33). La ruptura de aneurismas de circulación posterior puede producir ocasionalmente un sangrado que es indistinguible del patrón perimesencefálico. En un estudio de Fernández Alén y col. (34) que analizó 28 pacientes con HSA debida a un aneurisma de circulación posterior y 44 pacientes con HSA patrón perimesencefálico los autores hallaron que el 16.6% de los pacientes con aneurisma de circulación posterior presentaron un patrón perimesencefálico de sangrado, y que el 8.9% de pacientes con un patrón inicial de sangrado perimesencefálico en TC craneal presentaron un aneurisma cerebral como causa de la hemorragia. En consecuencia, se recomienda la realización de al menos una arteriografía cerebral en todos los pacientes que presentan HSA y un patrón de hemorragia perimesencefálica en el TC craneal inicial.

La gravedad es menor en los pacientes que presentan HSA idiopática y el pronóstico es significativamente mejor que en la HSA aneurismática, independientemente del patrón de sangrado (30,31). En el anterior estudio con 408 casos (29), los pacientes con HSA idiopática presentaron una frecuencia de isquemia y resangrado mucho menor que los pacientes con HSA aneurismática (5 y 6% respectivamente). La edad media fue similar en la HSA aneurismática y en todos los subgrupos de la HSA idiopática (55 años). Sin embargo, mientras que en la HSA aneurismática y en la HSA idiopática con patrón aneurismático predominaron las mujeres (aproximadamente 2/3), en las HSA idiopáticas con patrón perimesencefálico o con patrón TC normal predominaron los hombres (aproximadamente 2/3). Los pacientes con HSA idiopática presentaron globalmente un mejor grado clínico al ingreso y una menor cantidad de sangre en el TC inicial medido cualitativamente mediante la escala de Fisher.

La HSA idiopática con patrón aneurismático parece presentar unas características intermedias entre la HSA aneurismática y los subgrupos de HSA idiopática con patrón perimesencefálico o TC normal. En concreto, en el estudio español con 122 casos de HSA idiopática (29), los pacientes con HSA idiopática y patrón aneurismático presentaron una mayor frecuencia de complicaciones (hidrocefalia, isquemia y complicaciones sistémicas) en comparación con los otros dos subgrupos (29). La evolución a largo plazo fue excelente en los enfermos con HSA perimesencefálica y con HSA TC normal, y algo peor en los pacientes con HSA idiopática y patrón

aneurismático. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre los 3 grupos. En los pacientes con HSA idiopática y patrón aneurismático se recomienda la realización de una segunda arteriografía cerebral para confirmar la ausencia de lesiones vasculares. En el estudio anterior, en el 10% de los pacientes con HSA idiopática y patrón aneurismático (12 pacientes) la segunda arteriografía mostró una lesión vascular responsable del sangrado (8 aneurismas y 4 MAV espinales) (29).

La causa del sangrado en la HSA idiopática continúa siendo desconocida. Diversas teorías explicativas se han propuesto, algunas de las cuales se inclinan a pensar que la causa del sangrado es un aneurisma cerebral pero que por alguna razón no puede detectarse en la arteriografía: por una trombosis total del mismo, por una destrucción tras su ruptura y una autorreparación de la pared vascular, o por un vasoespasmo significativo en su arteria aferente (35). Sin embargo, la explicación más apoyada y más estudiada es una anomalía en el drenaje venoso cerebral y un origen por lo tanto venoso de la HSA idiopática. En un estudio de Fernández Alén y col. (35) que analizó la fase venosa de la arteriografía cerebral en 100 pacientes con HSA idiopática y la comparó con las mismas secuencias de 112 pacientes con HSA aneurismática y 25 pacientes con aneurismas incidentales no rotos, se describió que en los pacientes con HSA idiopática el drenaje venoso profundo se dirigía directamente a los senos venosos duros en vez de en la vena de Galeno con mayor frecuencia que en la HSA aneurismática o en los pacientes con aneurisma cerebral no roto.

1.2.2. Factores de riesgo de HSA

Los factores de riesgo de la hemorragia subaracnoidea se han clasificado tradicionalmente en modificables y no modificables. Un factor de riesgo importante y bien caracterizado es la predisposición familiar o la historia familiar de HSA. Entre el 5% y el 20% de los pacientes presentan antecedentes familiares de HSA (36). Los familiares de primer grado de pacientes que han presentado HSA tienen un riesgo 7 veces mayor que la población general de presentar esta enfermedad (15). Sin embargo, en familiares de segundo grado la incidencia de HSA es similar a la población general (15). En un estudio epidemiológico realizado en Escocia y publicado en 2005 describieron un riesgo de por vida de padecer HSA en familiares de primer grado de un 4.7% y en familiares de segundo grado de un 1.9% (37).

Así como por predisposición familiar entendemos el antecedente en un miembro de la familia de HSA sin identificarse una enfermedad concreta, existen también enfermedades genéticas monogénicas que pueden o no ser familiares y que se asocian a un mayor riesgo de HSA. Son enfermedades todas ellas que afectan al tejido conjuntivo. La enfermedad que con mayor frecuencia se asocia a HSA es la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (poliquistosis renal), la cual padecen entre el 0.3% y el 2% de los pacientes (15,38). Otras enfermedades genéticas asociadas menos frecuentemente a HSA son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV y la neurofibromatosis tipo 1, pero la relación es menos clara que en la poliquistosis renal y suponen un porcentaje de casos todavía menor. La enfermedad de Marfan también se ha relacionado con la HSA, sin embargo, esta asociación es todavía más débil (15).

Los factores de riesgo modificables más conocidos son el tabaquismo, la hipertensión, el consumo excesivo de alcohol, o el uso de drogas simpaticomiméticas como la cocaína (39,40). En un estudio en el que se realizó una revisión sistemática de los riesgos relativos de los factores de riesgo mencionados y su prevalencia poblacional, se calcularon los siguientes riesgos atribuibles poblacionales: el consumo excesivo de alcohol explicaría el 32% de los casos, el tabaquismo el 20%, la hipertensión el 17%, los antecedentes familiares de HSA el 11%, y la poliquistosis renal el 0.3% (38). Los riesgos relativos para dichos factores de riesgo son (38,41): 5.6 en el consumo excesivo de alcohol, 1.9 en el tabaquismo, 2.8 en la hipertensión, 6.6 para la historia familiar positiva y 4.4 en la poliquistosis renal. De acuerdo con estos datos del grupo de Utrecht, Rinkel propone en un trabajo posterior el cribado en personas con 2 o más parientes de primer grado que han sufrido HSA, o en pacientes con poliquistosis renal (41). Dicho cribado se propone a partir de los 20 años, cada 5 años si las pruebas radiológicas son negativas, y en general hasta los 60-70 años. El autor propone la angiografía por resonancia magnética (AngioRM) como prueba radiológica para el cribado. Sin embargo, en un trabajo posterior del mismo grupo publicado en 2010 en el que se realiza un análisis de coste-efectividad del cribado en familiares de pacientes tras HSA (dos o más familiares afectados), la estrategia más coste-efectiva fue realizar un cribado cada 7 años a partir de los 20 años y hasta los 80 años (42). En resumen, la guía europea de manejo de la HSA en su última edición (43) recoge la recomendación de realizar el cribado cuando están afectados 2 o más miembros en una familia (recomendación de clase III) y no realizar cribado si solo un familiar está afectado. En cambio, la guía norteamericana de manejo de la HSA en su última edición (39) describe como “razonable” el cribado en pacientes con al menos un familiar de

primer grado afectado por HSA (recomendación de clase IIb), y en cambio describe como poco fundamentado el cribado de por vida de un paciente que ya ha sufrido una HSA aneurismática y ha sido tratado.

1.3. Clínica.

El síntoma clínico característico de la HSA es una cefalea súbita y severa. La HSA aneurismática puede iniciarse con una pérdida de consciencia brusca, si esta pérdida de consciencia no se reestablece rápidamente es un indicador de gravedad y mal pronóstico. En los pacientes que permanecen alerta y pueden ser historiados, aproximadamente el 90% refiere una cefalea severa (44). Aquellos que no han sufrido ni cefalea ni pérdida de consciencia pueden presentarse con un síndrome confusional, déficits neurológicos focales, o ataques epilépticos (15). Sin embargo, solo 1 de cada 10 pacientes que acude a un hospital por cefalea brusca y súbita presentará una HSA aneurismática (2,15). Una historia clínica detallada no es suficiente para distinguir la HSA por ruptura aneurismática de otras formas de cefalea severa y brusca benignas.

Además de la severidad de la cefalea, la rapidez de instauración también es fundamental en la anamnesis. Clásicamente, la cefalea en una HSA por ruptura aneurismática se desarrolla en segundos (15). Sin embargo, esta característica, aunque sensible es poco específica. Si la cefalea explosiva es el único síntoma, la probabilidad de que la causa sea una HSA es de aproximadamente el 10% (15). En un estudio de Linn y col. (44) diseñado con el fin de examinar las características clínicas de presentación de esta enfermedad y otros tipos de cefaleas benignas severas (cefalea en trueno primaria o benigna), se realizó un cuestionario estandarizado a 102 pacientes alerta con cefalea severa. Si bien el 50% de los pacientes con HSA aneurismática refirieron una cefalea de comienzo casi instantáneo, también el 68% de los pacientes con cefalea en trueno presentaron una cefalea instantánea, y el 35% de pacientes con HSA idiopática perimesencefálica. El 50% restante de pacientes con HSA aneurismática refirieron una instauración entre 2 y 60 segundos (24%), entre 1 y 5 minutos (19%), o más de 5 minutos. La intensidad del dolor en una escala del 1 al 10 no fue diferente entre los tres grupos. Tampoco fue diferente la aparición de náuseas y vómitos (70-80% en general), la pérdida transitoria de consciencia o los déficits neurológicos focales. Las únicas dos características que fueron exclusivas de la HSA aneurismática fueron las

crisis epilépticas y la visión doble, pero al ser poco frecuentes no son útiles para su diferenciación.

Las hemorragias subhialoideas o vítreas (síndrome de Terson) ocurren en aproximadamente el 17% de los pacientes (15). La rigidez de nuca es común en cualquier forma de HSA, pero tarda entre 3 y 12 horas en aparecer desde el inicio de la cefalea (2), y puede no aparecer en pacientes comatosos o en pacientes con escasa hemorragia. Los síntomas neurológicos focales se presentan en aproximadamente un tercio de los pacientes (15), pudiendo ser la clínica del paciente indistinguible de la de un ictus hemorrágico. La parálisis oculomotora del tercer par craneal ocurre con relación a aneurismas en el origen de la arteria comunicante posterior. La parálisis del sexto par craneal, sin embargo, carece de valor localizador (2). Las manifestaciones sistémicas en la fase aguda de la HSA incluyen la hipertensión arterial, cambios electrocardiográficos que pueden simular un infarto de miocardio, o la hipoxemia. En un 3% de los pacientes se produce una parada cardíaca en el momento del sangrado, la reanimación cardiopulmonar es esencial porque la mitad de los supervivientes de esta parada pueden recuperarse de la hemorragia sin déficits neurológicos (2).

Las “cefaleas centinela” han sido también motivo de estudio, se definen como episodios de cefalea severa que preceden en días o semanas al episodio de sangrado (45,46). En un estudio de casos y controles, el 43% de pacientes ingresados por HSA recordaban haber presentado uno de estos episodios de cefalea (45,46), frente a un 5% de pacientes ingresados por ictus y ninguno de los ingresados por otras causas. Sin embargo, este diseño de estudio está sujeto al sesgo del recuerdo o la memoria. Se ha propuesto que esta cefalea se produce por pequeños sangrados o microsangrados en el aneurisma (47). El antecedente de cefalea centinela no parece afectar a la evolución o al pronóstico (48). En un trabajo reciente, se ha analizado retrospectivamente una cohorte de 1102 pacientes con HSA en la que un 14% recordaban haber presentado cefaleas centinela. La incidencia de resangrado, vasoespasma, y evolución a los 3 meses fue la misma que en el grupo sin cefalea centinela (48).

La HSA producida por un traumatismo y la HSA espontánea son a veces difíciles de distinguir tanto por la historia clínica como por las pruebas de imagen. Los pacientes pueden ser encontrados solos e inconscientes, por ejemplo, en un vehículo tras un accidente de tráfico, y ser difícil distinguir entre una HSA espontánea que ha provocado que el conductor tenga el accidente o por el contrario un accidente fortuito que ha provocado un traumatismo y una HSA secundaria. Los signos externos de traumatismo

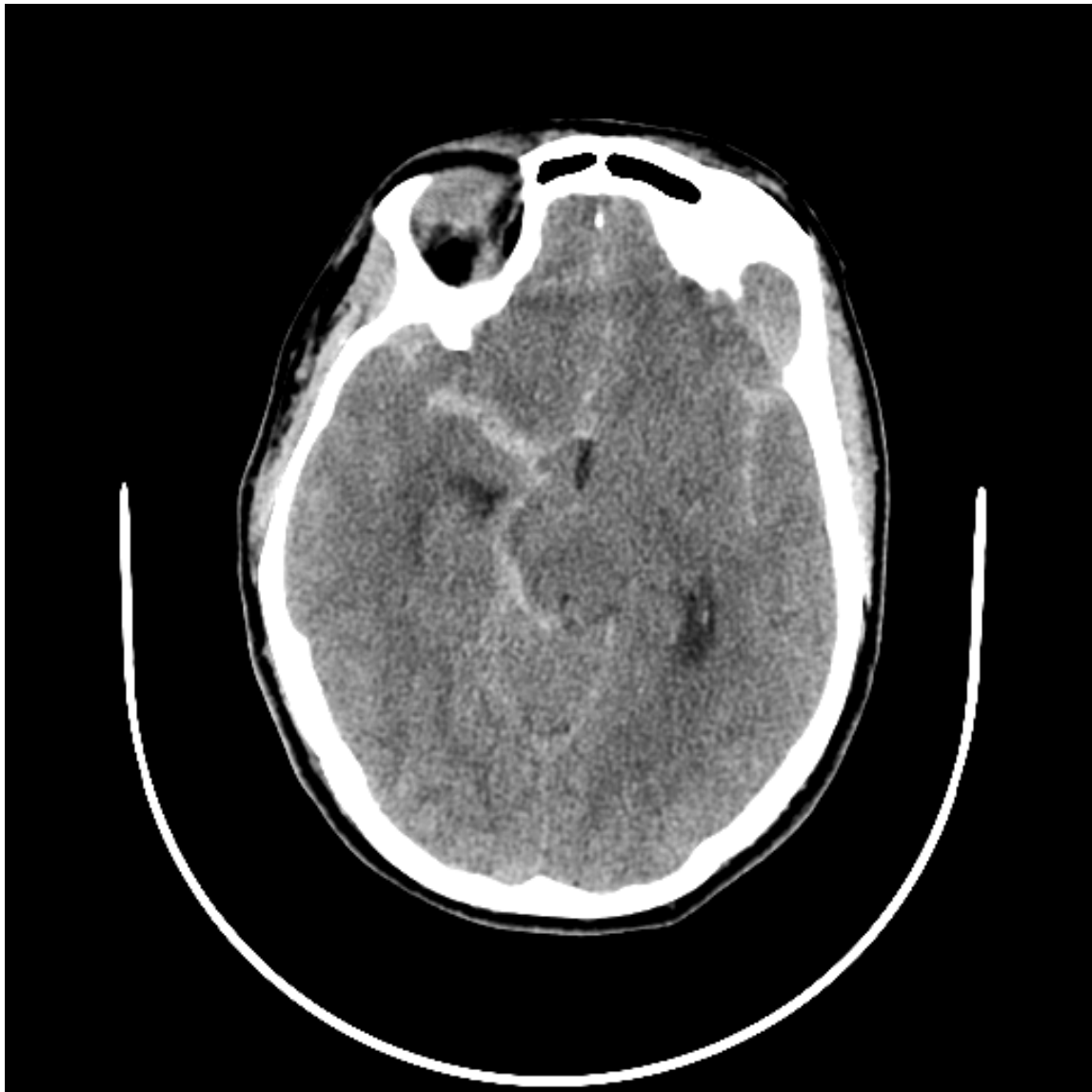
craneal pueden orientar acertada o erróneamente, si por ejemplo un paciente tras una ruptura aneurismática pierde la consciencia y cae presentando una fractura craneal (15). El patrón de sangrado en la tomografía computarizada (TC) craneal puede ser de ayuda en la distinción entre HSA traumática o aneurismática, en la primera la sangre suele predominar en la periferia en surcos hemisféricos, en la segunda la hemorragia predomina en cisternas basales (16).

1.3.1 Diagnóstico de la HSA.

Las guías de manejo de la HSA europea, americana, y española (13,39,43), indican que la primera prueba a solicitar ante una sospecha de HSA es la TC craneal sin contraste. Esta prueba muestra una gran sensibilidad y especificidad para el sangrado subaracnoideo. En las primeras 24 horas tras el sangrado, su sensibilidad es mayor del 95%, y disminuye con el transcurso de los días debido a la lisis de los hematíes, de manera que detecta el 57% de los casos a los 6 días del sangrado (13). Su especificidad es también muy elevada, siendo raros los falsos positivos que se conocen con el término “pseudo-hemorragia subaracnoidea”. En estos casos, la imagen radiológica de la TC asemeja a la de la HSA, y se produce en casos en los que existe una gran compresión de las cisternas basales: edema cerebral difuso (por ejemplo, encefalopatía hipóxica tras parada cardíaca), meningitis, encefalitis, hematoma subdural bilateral, o hipertensión intracraneal idiopática. La TC craneal proporciona además importante información adicional sobre la extensión y localización del sangrado, la presencia de hidrocefalia aguda, hematomas intracerebrales o subdurales por la ruptura aneurismática.

Figura 1: HSA en TC craneal sin contraste

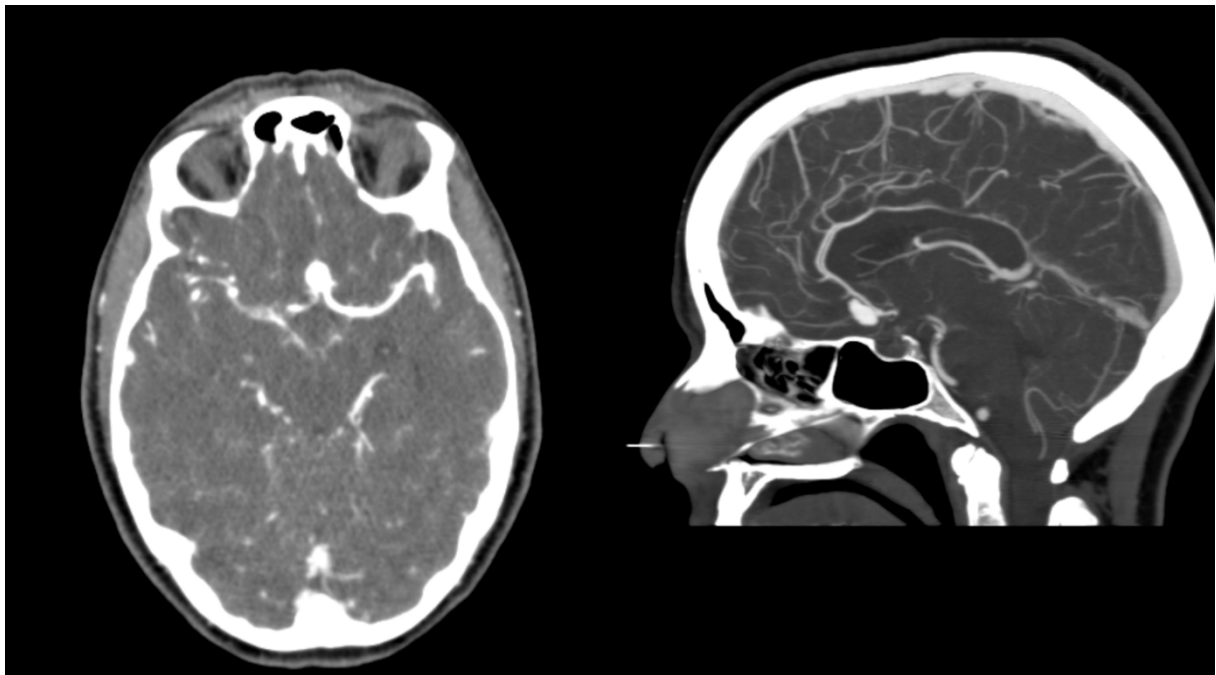
Imagen de TC craneal, prueba radiológica de elección para esta enfermedad, que demuestra hemorragia subaracnoidea. En concreto, la hiperdensidad característica de la sangre se distribuye en este paciente en este corte por las cisternas silviana derecha, crural y ambiens.



Si en la TC craneal se diagnostica HSA, se recomienda llevar a cabo a continuación un AngioTC (13,39). Esta prueba presenta una sensibilidad mayor del 80% para la detección de aneurismas. Se utiliza en ocasiones como única prueba previa a la cirugía en los casos en los que no está justificado el retraso en la cirugía para realizar una angiografía cerebral, que continúa siendo la prueba de elección para el diagnóstico y caracterización de aneurismas cerebrales. Como inconvenientes, el AngioTC tiene menor sensibilidad que la angiografía para aneurismas pequeños, en general menores de 3 mm (43). Como ventajas respecto a la angiografía, es superior en la visualización de calcificaciones de la pared del aneurisma, trombos intraluminales, y en la localización espacial respecto a estructuras óseas (13).

Figura 2: AngioTC

Izquierda: Imagen axial de estudio AngioTC tras HSA, se aprecia un aneurisma de arteria comunicante anterior. *Derecha:* Reconstrucción sagital del estudio AngioTC anterior, en el cual puede apreciarse la orientación en dirección anterior del aneurisma.



Si la TC craneal fuese negativa, pero existe sospecha de HSA, debe realizarse una punción lumbar (39,43). La realización de una punción lumbar conlleva riesgos, teniendo en cuenta la presión intracraneal aumentada tras la HSA, con o sin hidrocefalia. La punción lumbar no se recomienda antes de las 6-12 horas del inicio de los síntomas, ya que antes no se detecta la xantocromía producida por la degradación de productos hemáticos. En caso de obtener un LCR sanguinolento, se debe considerar la posibilidad de una punción traumática.

La RM cerebral se utiliza ocasionalmente en el diagnóstico de la HSA. En concreto, la secuencia FLAIR (*FLuid Attenuated Inversion Recovery*) es especialmente sensible. Como particularidad, si bien la TC craneal es menos sensible con el paso de los días, no ocurre así con la RM. Tras la primera semana, la RM es claramente superior a la TC en la detección de sangrado (43). Otra aplicación de la RM, y su secuencia AngioRM, es la del seguimiento de los pacientes con aneurismas cerebrales. Tanto en

pacientes nunca tratados con aneurismas incidentales, como en el seguimiento de pacientes tratados, la realización de secuencias vasculares de RM evita en la práctica clínica la realización de muchas angiografías cerebrales.

La angiografía cerebral continúa siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de aneurismas cerebrales (43). Si el AngioTC revela un aneurisma cerebral, la realización posterior de una angiografía cerebral es motivo de discusión. Existe consenso, sin embargo, en que siempre debe realizarse una angiografía si el AngioTC es negativo (13). La angiografía cerebral es una prueba invasiva no exenta de complicaciones, pero el riesgo es inferior al 0.5% (43).

Figura 3: Angiografía cerebral

Imagen de arteriografía cerebral en proyección lateral. Se aprecia un aneurisma sacular en el segmento paraoftálmico de la arteria carótida interna. Puede observarse también, en la porción superior del mismo un “*bleb*”, también llamado ampolla, o saco hijo (*daughter sac*).



En la última década y desde el ámbito de la Medicina de Urgencias en Canadá se han descrito 2 algoritmos de manejo de la HSA en Urgencias: la regla de Ottawa y la regla de las 6 horas del TC craneal (49,50). Se trata de dos sencillos algoritmos propuestos en 2011, y validados en cohortes prospectivas en distintas ciudades en 2020. La regla de las 6 horas del TC craneal enuncia que si a un paciente con cefalea sugerente de HSA se le realiza un TC craneal en las primeras 6 horas desde el inicio y dicho estudio es negativo, no sería necesario la realización de una punción lumbar. La regla requiere la utilización de equipos modernos de TC de tercera generación y la lectura por un radiólogo experto. Esta regla demostró en la primera cohorte de 2011, al identificar correctamente los 121 casos en 953 pacientes con TC en las primeras 6 horas, una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del 100% (49). En la cohorte de 2020 demostró una sensibilidad del 95.5%, pero disminuyó la realización de punciones lumbares en un 13% (50). La regla de Ottawa se aplica en la decisión inicial de solicitar una TC craneal en un paciente con cefalea en Urgencias. Se aplica a pacientes adultos, conscientes, y con cefalea que alcanza intensidad máxima en menos de una hora. Se debe realizar TC craneal presentando cualquiera de las siguientes seis características: edad 40 años o mayor, se alcanza la intensidad máxima del dolor inmediatamente, comienzo durante ejercicio físico, pérdida de consciencia, dolor o rigidez cervical, o rigidez nuchal en la exploración física. La regla de Ottawa ha demostrado una sensibilidad del 100% en la cohorte de 2020, no ha aumentado la realización de TC craneal en la Urgencia, y ha disminuido un 2.4% los ingresos hospitalarios (50).

1.3.2. Fisiopatología. Historia natural de la HSA.

La HSA aneurismática es una enfermedad tremendamente agresiva y temible. Provoca la muerte o la morbilidad permanente en aproximadamente el 50% de los pacientes (51). Uno de cada 8 pacientes fallece antes de llegar al hospital (12-15%) (2,52), y entre el 25% y el 60% fallece durante el primer mes dependiendo de las series (53).

La fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea se conceptualiza actualmente como dividida en una serie de fases, cada una de ellas compuesta por una serie de procesos. Se describe una fase inicial, llamada “daño cerebral temprano o agudo”, que comienza inmediatamente tras el sangrado en el espacio subaracnoideo (51,52,54,55). Si el paciente sobrevive al daño inicial, pueden presentarse una serie de complicaciones

posteriores o secundarias, fundamentalmente (56): resangrado, hidrocefalia, vasoespasma, e isquemia cerebral diferida (ICD).

El daño cerebral temprano o agudo, que ocurre segundos después del vertido de sangre, comprende tres aspectos (51,52,57–59): el aumento inmediato de la presión intracraneal (PIC), la disminución del flujo sanguíneo cerebral y la isquemia cerebral global, y el inicio de una cascada inflamatoria. La PIC aumenta inmediatamente tras el sangrado y cuando ha transcurrido un minuto puede igualar la presión arterial media. Puede producirse como consecuencia una detención en la circulación sanguínea intracraneal. Ambos procesos contribuyen a la detención de la hemorragia a través del aneurisma roto (55). La PIC desciende posteriormente en los siguientes minutos, sin llegar a normalizarse y manteniendo unos valores más elevados que la presión intracraneal normal (51). La disminución del flujo sanguíneo cerebral o la detención momentánea provocan: la pérdida de autorregulación, coagulación o trombosis intravascular, reducción de la presión de perfusión cerebral, y aumento secundario de la PIC. Esta situación de hipoxia cerebral produce un desabastecimiento de oxígeno a neuronas y glía, que inicia una cascada de eventos y liberación de citoquinas proinflamatorias que pueden acabar en muerte celular, provocando edema citotóxico. La isquemia produce también muerte celular de las células de la barrera hemato-encefálica. La muerte de estas células endoteliales y astrocitos perivasculares aumenta la difusión de plasma desde los vasos sanguíneos al tejido cerebral, añadiendo el componente de edema vasogénico (59,60). En definitiva, si el sangrado inicial es severo y se supera el umbral de autorregulación, la fase de daño cerebral agudo se convierte en una reacción en cadena de consecuencias catastróficas, que incluye una variedad de alteraciones (51,52,54,55,59,61–63): elevación de la PIC, disminución del flujo sanguíneo cerebral, disfunción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, vasoespasma agudo microvascular, excitotoxicidad, despolarización cortical progresiva, inflamación tisular, aumento del estrés oxidativo, desequilibrio electrolítico, activación de la vía del óxido nítrico, liberación de metaloproteinasas.

Algunos autores consideran que la fase de daño cerebral agudo dura aproximadamente 72 horas (51,52). A partir de las 72 horas, comienza la fase de vasoespasma e isquemia cerebral diferida. El resangrado y la hidrocefalia pueden ocurrir en ambas fases. En la segunda mitad del siglo XX, el foco en la investigación en HSA ha sido la fase de vasoespasma e isquemia cerebral diferida. Sin embargo, se ha podido comprobar como la actuación sobre el vasoespasma y su mejoría radiológica no se han acompañado de una mejoría significativa en el pronóstico (51,52,61). Esto

ha propiciado que en estas dos primeras décadas del siglo XXI el foco se comparta con esta primera fase de daño cerebral agudo, que muy probablemente produzca un daño irreversible pese a que dirijamos nuestros tratamientos al vasoespasma tardío.

1.3.3. Resangrado.

Se entiende por resangrado la segunda hemorragia producida por el mismo aneurisma que produjo la primera, se define como un evento intrahospitalario cuando el paciente ya ha sido diagnosticado de hemorragia subaracnoidea (64). El riesgo de resangrado disminuye a medida que aumenta el tiempo respecto al sangrado inicial. El resangrado implica una gran mortalidad, mayor que el sangrado inicial, y los factores de riesgo de este resangrado continúan siendo poco conocidos (65). Una vez que el aneurisma se trata y se oblitera, quirúrgica o endovascularmente, la ocurrencia de resangrado es anecdótica (66).

Si el paciente sobrevive al sangrado inicial, el resangrado ocurre en el 8-23% de los pacientes en las primeras 72 horas (65). El riesgo es máximo en las primeras 6 horas (67,68), que es cuando ocurren entre el 50-90% de los resangrados, según las diferentes series (65). Esto significa que aproximadamente un 15% de los pacientes sufrirá un resangrado en las primeras 6 horas, un intervalo de tiempo tan corto que queda fuera del alcance de una obliteración precoz del aneurisma incluso para los protocolos hospitalarios más ambiciosos (65). La mortalidad si se produce el resangrado oscila entre el 20% y el 60% (65,67), según las series. Si el aneurisma del paciente no se trata, sabemos por series históricas que aproximadamente el 30% sufriría un resangrado en el primer mes (67).

En el trabajo de Naidech y col. (64), se analizaron los factores de riesgo de resangrado en una cohorte de 574 pacientes en un hospital terciario con un protocolo de tratamiento precoz del aneurisma. El resangrado ocurrió en un 6.9% de los pacientes. Los factores de riesgo significativos en el análisis multivariable fueron la severidad clínica de presentación medida con la escala Hunt-Hess (Anexo 1) y el diámetro máximo del aneurisma. En el trabajo de van Donkelaar y col. (66), se analizaron los factores predictivos de un resangrado precoz (en las primeras 24 horas), en otro hospital terciario con un programa de tratamiento precoz del aneurisma roto (mediana de tratamiento del aneurisma: 31 horas). En 1205 pacientes con HSA aneurismática, el resangrado ocurrió en el 5.8% de los pacientes en

las primeras 24 horas, y en un 1.2% adicional entre las 24 y las 72 horas. Dos fueron los factores asociados al resangrado precoz en el análisis multivariable: el grado 3 o 4 en la escala modificada de Fisher (Anexo 2), y la inserción de un drenaje ventricular externo (DVE) antes de la obliteración del aneurisma. Un mayor tamaño del aneurisma mostró una tendencia a aumentar el riesgo ($p=0.07$). En otro trabajo reciente, se han evaluado algunos aspectos de la morfología del aneurisma (irregularidad, *aspect ratio* y *bottleneck factor*) y su relación con el resangrado (69). En una serie de 409 pacientes, el 8% sufrió resangrado precoz (en las primeras 24 horas). La irregularidad del aneurisma fue el único aspecto morfológico asociado al resangrado.

El mejor tratamiento preventivo para evitar el resangrado es la obliteración del aneurisma tan pronto como sea logísticamente posible (39,43,68). Sin embargo, se ha experimentado también con diversos fármacos que pudieran disminuir la probabilidad de resangrado. El resangrado probablemente se produce por disolución del coágulo que se forma en el sitio de ruptura del saco aneurismático (67). Por ello, el grupo de fármacos más estudiado para prevenir el resangrado han sido los antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido épsilon aminocaproico, y equivalentes). La última revisión sistemática de *Cochrane Library* a este respecto de 2013 (67), incluye 10 ensayos clínicos previos y la conclusión es que, aunque los antifibrinolíticos demuestran una reducción en la incidencia de resangrado en torno al 35%, no se evidencia un beneficio en la mortalidad o en la evolución final (67). Este beneficio al evitar el resangrado en la fase inicial de la HSA probablemente se contrarresta con un mayor riesgo de isquemia cerebral en la siguiente fase de vasoespasmo e isquemia cerebral tardía (67). La utilización de antifibrinolíticos sin embargo no ha sido completamente descartada. El ensayo clínico aleatorizado ULTRA, que se inició en 2013 y continúa abierto en 2020 (68,70), estudia el efecto de dosis ultra-rápida y ultra-corta de ácido tranexámico (tan pronto como se diagnostica la HSA y durante 24 horas).

En la búsqueda de la prevención del resangrado también ha despertado interés la agregación plaquetaria. La HSA produce en si misma una agregación plaquetaria anormal (71,72). Si además el paciente utiliza fármacos que dificultan la agregación plaquetaria el efecto antiagregante podría ser todavía mayor, de esta manera un estudio retrospectivo ha descrito que la exposición a aspirina multiplica por 3 el riesgo de resangrado (73). Sin embargo, este mismo estudio describe que la discapacidad debida a vasoespasmo e isquemia cerebral tardía fue la mitad en el grupo de la aspirina, y que globalmente la evolución final fue la

misma en los dos grupos (73). Se ha intentado contrarrestar el efecto de los fármacos antiagregantes utilizando transfusiones de plaquetas y desmopresina. La transfusión de plaquetas en un ensayo clínico aleatorizado en el ictus hemorrágico ha revelado que su uso incrementa el riesgo de muerte y dependencia (74). La administración de desmopresina se ha evaluado recientemente en una cohorte observacional (72), en la cual a los pacientes expuestos a fármacos antiagregantes se les administraba una dosis de desmopresina intravenosa. En esta cohorte, el 12% del total de pacientes utilizaba antiagregantes y fueron tratados con desmopresina, en este grupo la incidencia de resangrado fue del 1% y en el grupo no tratado con desmopresina fue del 8%. Tras el ajuste por otros posibles predictores de resangrado, describen una reducción de riesgo de resangrado del 45%.

Por último, se ha probado el factor VIIa recombinante en la prevención del resangrado. Un primer ensayo clínico preliminar en fase 1 con este fármaco se detuvo cuando el décimo paciente presentó una trombosis en una rama de la arteria cerebral media contralateral al aneurisma (75). En resumen, respecto a la prevención farmacológica del resangrado, las últimas guías europeas de manejo de la HSA no reconocen ningún tratamiento médico efectivo que reduzca el resangrado y mejore el pronóstico (recomendación clase I) (43), y las últimas guías americanas únicamente contemplan la administración de antifibrinolíticos en el caso de que el tratamiento del aneurisma se vaya a demorar inevitablemente, y únicamente aconsejan la administración corta del fármaco (menos de 72 horas, recomendación clase IIa) (39).

1.3.4. Hidrocefalia.

La hidrocefalia como consecuencia de la HSA es una complicación bien conocida, sin embargo, sus causas no son del todo comprendidas (76,77). Es relevante su diferenciación temporal, se considera hidrocefalia aguda la que ocurre en los primeros 3 días, subaguda entre los días 4 y 14, y crónica a partir de la tercera semana (77). La incidencia de hidrocefalia es tremendamente dispar entre las series, precisamente por la no diferenciación entre hidrocefalia aguda y crónica en muchas de ellas. Esta proporción oscila entre el 15% y el 58% en la fase aguda, y entre el 4% y el 37% en la fase crónica (13,76–78). La hidrocefalia aguda cuando va acompañada de deterioro del nivel de consciencia se trata con el DVE (13,39,43), y menos habitualmente mediante un drenaje lumbar. El tratamiento más utilizado para la hidrocefalia crónica posthemorrágica es la

derivación ventrículo-peritoneal (DVP) (39,43). El DVE se recomienda en la fase aguda cuando el grado clínico es 4/5 en la escala WFNS (*World Federation of Neurosurgical Societies*) (Anexo 3) (13), a pesar de que este tratamiento incrementa el riesgo de meningitis y posiblemente de resangrado.

La etiología de la hidrocefalia en la fase aguda no está clara. En el momento del sangrado inicial se produce un aumento severo de la PIC, ya que extrapolamos lo que ocurre en un resangrado con el paciente monitorizado en Cuidados Intensivos o intraoperatoriamente (58). El aumento de PIC por el coágulo de sangre en los espacios subaracnoideos produce un efecto de masa sobre el acueducto de Silvio, que produce una hidrocefalia triventricular contribuyendo también al aumento de la PIC y obstrucción del sistema ventricular (76,77). Ésta es una posible explicación, con un relato propio de hidrocefalia de tipo no comunicante u obstructiva. No obstante, otras teorías apuntan a las características mixtas de la hidrocefalia aguda en la HSA, con características propias del tipo arreabsortivo o comunicante (76). Más acuerdo existe en cuanto a caracterizar la hidrocefalia crónica posthemorrágica por un mecanismo comunicante o arreabsortivo. Los productos de degradación hemática producen inflamación y fibrosis en los cauces normales de absorción y drenaje del LCR (76,77). Existe evidencia experimental de que la propia sangre es causa de hidrocefalia crónica, por ejemplo tras inyectar en el espacio intraventricular de ratas tanto hematíes lisados como cloruro ferroso o cloruro férrico y comprobar el desarrollo de hidrocefalia (76). Existe también evidencia clínica, ya que en análisis de factores de riesgo de hidrocefalia crónica es consistente que la hemorragia ventricular y una mayor cantidad de sangrado medido mediante escalas radiológicas se asocien al desarrollo de hidrocefalia crónica y necesidad de DVP.

El desarrollo de hidrocefalia aguda es un predictor de desarrollo de hidrocefalia crónica; sin embargo, no parece relacionarse con el desarrollo de isquemia cerebral diferida (79). Se ha postulado que la hidrocefalia aguda pueda contribuir a la disminución de la perfusión cerebral en esta fase inicial, y la disminución de perfusión cerebral se ha asociado a un incremento del riesgo de isquemia tardía y peor pronóstico (57). En un estudio de Bakker y col. (79), evaluaron la relación entre el grado de hidrocefalia aguda (medido como una variable continua según el tamaño ventricular) y el desarrollo de isquemia cerebral diferida, sin hallar ninguna asociación.

Los factores de riesgo para el desarrollo de hidrocefalia crónica post-HSA, y la necesidad de DVP, han sido ampliamente investigados (77,80,81). En dos metaanálisis recientes (77,80), los principales determinantes de la necesidad de tratamiento por hidrocefalia crónica son: grado en la escala Fisher 3-4 (Anexo 4), la edad superior a 50-60 años, hidrocefalia aguda, resangrado, presencia de sangre intraventricular, peor grado clínico al ingreso, complicaciones como meningitis o neumonía, y los aneurismas de circulación posterior como causa de sangrado. Ha sido motivo de mayor discusión si el clipaje o la embolización del aneurisma derivan en un mayor riesgo de hidrocefalia crónica y DVP. Si bien existen series que describen la ventaja de uno u otro método (78), o ausencia de diferencias, dos metaanálisis han calculado que el riesgo de DVP es menor con el clipaje quirúrgico y mayor tras embolización (77,81). Como hipótesis, se propone que el lavado directo de la hemorragia en las cisternas durante la cirugía y la eliminación de parte de los productos de degradación hemática sea responsable de este efecto (77,81).

1.3.5. Vasoespasmo e isquemia cerebral diferida.

Definiciones

El vasoespasmo cerebral consiste en un estrechamiento prolongado pero reversible de las arterias cerebrales, que comienza días después de la HSA (82). La aparición de isquemia cerebral se ha asociado fundamentalmente a la severidad del vasoespasmo, aunque la causalidad y la patogénesis en esta relación continúa siendo no del todo comprendida (56,82,83). Con el término “vasoespasmo angiográfico” nos referimos a los casos en los que se demuestra espasmo arterial en la angiografía (82,83). De manera más general, podría hablarse de vasoespasmo radiológico, ya que éste puede diagnosticarse mediante otras pruebas radiológicas, como la AngioTC o el Eco-doppler transcraneal (84,85). No todos los pacientes que presentan vasoespasmo en las pruebas de imagen manifiestan síntomas, por ello hablamos de “vasoespasmo clínico o sintomático” en aquellos casos en los que identificamos signos y síntomas, y que en ocasiones definimos como isquemia cerebral diferida (ICD) (82,83). Un panel de expertos en HSA reunido para la homogenización de definiciones en ensayos clínicos proponen eliminar el término “vasoespasmo clínico o sintomático”, y utilizar el término vasoespasmo en relación únicamente a la demostración radiológica de estrechamiento arterial (86).

La isquemia cerebral diferida (ICD) se define como la aparición de un déficit neurológico focal nuevo (por ejemplo, hemiparesia, afasia, o apraxia) o un deterioro del nivel de conciencia (déficit no focal) de al menos dos puntos en la escala de coma de Glasgow (Anexo 5) y que se mantiene durante al menos una hora (61,86). No se considera ICD si estos síntomas aparecen poco después del tratamiento específico del aneurisma cerebral. La ICD es un diagnóstico de exclusión, y como tal solo puede realizarse cuando se excluyen otros diagnósticos que pueden producir el mismo cuadro clínico (61,86): hematomas postoperatorios, isquemia iatrogénica, hidrocefalia, edema cerebral, desequilibrio electrolítico, crisis epilépticas, o infecciones.

Como se ha expuesto anteriormente, nuestro conocimiento durante décadas ha considerado que la ICD está producida por el vasoespasmo (54,59,63). Sin embargo, más recientemente se ha propuesto que el daño cerebral temprano o agudo puede también contribuir a la isquemia cerebral y deterioro neurológico diferido (51,52,54,61,63,82). El vasoespasmo no explica por completo la isquemia cerebral y los infartos cerebrales (55,59,63,82,87,88). Por un lado, pueden ocurrir ICD e infartos cerebrales en ausencia de vasoespasmo angiográfico y, por otro lado, no todos los pacientes que presentan vasoespasmo angiográfico desarrollan ICD (55,63,86,87). Los ensayos clínicos aleatorizados CONSCIOUS, que han evaluado la eficacia del clazosentan (un antagonista del receptor de endotelina), han demostrado que el fármaco disminuye significativamente la aparición de vasoespasmo y la necesidad de tratamiento agresivo para la prevención del mismo, y sin embargo el grupo de tratamiento no fue diferente al grupo de placebo en cuanto a complicaciones isquémicas y pronóstico desfavorable (54,59,61).

En un ensayo reciente (87), una pequeña cohorte de 13 pacientes fue sometida a cirugía de clipaje de su aneurisma cerebral roto y durante el procedimiento se colocaron pequeños implantes de liberación prolongada de nicardipino (bloqueante de los canales de calcio de la familia del nimodipino) adyacentes a las arterias cerebrales proximales. Se colocaron también electrodos subdurales de electrocorticografía. El seguimiento de esta pequeña muestra evidenció que pese a una disminución del vasoespasmo en la angiografía (el 62% no presentó, y los restantes presentaron vasoespasmo leve o moderado), no disminuyó la frecuencia de ICD y tampoco de ondas y tiempo total de despolarización cerebral. Se produjeron casos de ICD e infarto cerebral en ausencia de vasoespasmo angiográfico.

Otro ejemplo fundamental en la relación entre vasoespasmo, infartos cerebrales y pronóstico es el del nimodipino. El nimodipino es el único fármaco hoy en día que ha demostrado disminuir la incidencia de infartos cerebrales y mejorar el pronóstico en la HSA. Es un fármaco de la familia de las dihidropiridinas, calcioantagonistas o bloqueantes de los canales de calcio, fármacos utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial. Podría pensarse que la mejoría del pronóstico con nimodipino se debiese a contrarrestar la vasoconstricción; sin embargo, el nimodipino no disminuye la frecuencia de vasoespasmo (56,63). El mecanismo de acción no es del todo comprendido, se le atribuye un efecto “neuroprotector” (56).

Epidemiología del vasoespasmo y de la ICD

El periodo de vasoespasmo comienza generalmente después del tercer día tras la HSA, tiene su pico de incidencia entre los días 6 y 8, y dura 2-3 semanas (51,54,56,60,61,82).

El vasoespasmo angiográfico es común en la HSA aneurismática, su incidencia es del 50-90% según las series (82,87), un meta-análisis reciente describe que el vasoespasmo angiográfico está presente en >90% de los pacientes (83). Puesto que es tan frecuente y está presente en la mayoría de pacientes, es más útil categorizar el vasoespasmo angiográfico en escalas de graduación que simplemente referirnos a su presencia o ausencia (83). El vasoespasmo angiográfico es más frecuente en el territorio de la arteria cerebral anterior, seguido del territorio de la arteria cerebral media, con frecuencia afecta a 2-3 grandes vasos o es bilateral (89).

La incidencia de vasoespasmo sintomático es menor. En una revisión de 4 ensayos clínicos aleatorizados de la década de los años 90, el 26% de los pacientes presentó un infarto cerebral en el TC a las 6 semanas de la hemorragia (90). Un estudio reciente ha descrito que el resangrado no afecta a la ocurrencia posterior de ICD, y ambas tienen un efecto negativo independiente sobre el pronóstico (91).

Factores predictores del vasoespasmo

El factor predictor más importante de la aparición de vasoespasmo es el volumen del coagulo hemorrágico en el espacio subaracnoideo (83,84,88,90,92–94), y debe tenerse en cuenta también que cuanto mayor

sea el tiempo de exposición a los productos de degradación de la sangre también es mayor el riesgo de vasoespasmo (59,84).

Un meta-análisis reciente analiza los factores de riesgo del vasoespasmo (83). En primer lugar, se pone de manifiesto la gran dificultad en la agregación de diferentes trabajos debido a la falta de uniformidad en las definiciones, ya que en muchas ocasiones se utilizan como intercambiables conceptos distintos: vasoespasmo, vasoespasmo angiográfico, deterioro neurológico tardío, isquemia cerebral diferida, o infarto cerebral (83,86). En el análisis multivariable, los factores de riesgo significativos son la severidad de la hemorragia en la TC craneal, el tabaquismo y la hipertensión arterial. En el análisis univariable aparecen otros factores, que no alcanzan la significación estadística en el multivariable, probablemente por estar todos interrelacionados con la severidad de la hemorragia inicial: grado clínico o situación neurológica, resangrado, hidrocefalia aguda, hemorragia intraventricular o intracerebral (83). Una mayor edad, sin embargo, parece tener un efecto protector para el vasoespasmo angiográfico, aunque no para la ICD y el pronóstico.

Un estudio más reciente ha encontrado que un aumento en el cociente glucosa/potasio en sangre periférica mostró una fuerte asociación estadística con la aparición de vasoespasmo angiográfico, además de mayor frecuencia de ICD y peor pronóstico (95). Se trata de un estudio retrospectivo en 333 pacientes, que también describe una asociación estadísticamente significativa por separado para la glucosa en sangre (aumento), y el potasio (descenso). Otro estudio retrospectivo reciente (96), ha descrito que en pacientes que sufren la ruptura de un aneurisma en la arteria comunicante anterior, aquellos que presentaron variaciones anatómicas del complejo de la arteria comunicante anterior presentaban con mayor frecuencia vasoespasmo angiográfico, sin traducirse en mayor frecuencia de ICD o peor pronóstico.

Un estudio específicamente diseñado para analizar el efecto de la edad en la incidencia de vasoespasmo (97), en el que se estratificaron los pacientes en grupos decenales de edad, ha puesto de manifiesto que cuanto menor es la edad, mayor es la frecuencia de vasoespasmo radiológico (medido mediante eco-doppler transcraneal). Sin embargo, la mayor incidencia en pacientes más jóvenes no se tradujo en mayor frecuencia de ICD (97).

Fisiopatología del vasoespasmo

En primer lugar, debe diferenciarse el vasoespasmo de grandes arterias cerebrales proximales o extraparenquimatosas, con el espasmo de la microcirculación (arterias intraparenquimatosas y arteriolas) (98). El espasmo arterial proximal, que puede identificarse por ejemplo mediante la angiografía proximal, no siempre se traduce en vasoespasmo en la microcirculación. La “teoría del control dual de Harper” sostiene que frente a un espasmo arterial proximal se produce una vasodilatación distal compensadora, como mecanismo de la autorregulación cerebral (61). En el ámbito experimental, el vasoespasmo inducido en grandes arterias no reduce el flujo sanguíneo cerebral distal a menos que se añada un daño o insulto adicional, como una caída en la presión arterial sistémica (61). Por tanto, los mecanismos compensadores son capaces de soportar un primer insulto que produzca el vasoespasmo, pero pueden ser superados por segundos insultos que produzcan una caída del flujo sanguíneo cerebral a niveles suficientes para producir isquemia (61).

Los mecanismo fisiopatológicos que producen el estrechamiento arterial son diversos (51,59): a) disminución de la producción de óxido nítrico (sustancia vasodilatadora y antitrombótica) por células endoteliales y nervios perivasculares, o disminución de la capacidad de las células musculares lisas a responder al mismo, disfunción de la vía de la óxido nítrico sintasa; b) aumento de la síntesis de endotelina-1 (sustancia vasoconstrictora) o aumento de la sensibilidad de las arterias a esta sustancia; c) aumento del estrés oxidativo producido por la degradación del hierro y el grupo hemo de la hemoglobina; d) disfunción de la barrera hemato-encefálica por apoptosis de células endoteliales o debido a la liberación de trombina; e) excitotoxicidad que favorece la contracción mantenida de la musculatura lisa de los vasos, con mayor sensibilidad al calcio, disminución del número de canales de potasio, y supersensibilidad a aminas adrenérgicas (noradrenalina, serotonina) (99,100); f) remodelado de la musculatura lisa vascular; g) estado protrombótico con aumento de la agregación plaquetaria, formación de trombos y liberación de microémbolos; h) activación de cascadas inflamatorias (54,63); i) ondas de despolarización cortical progresiva que producen espasmo en la microcirculación (54,59,62).

1.4. Tratamiento de la HSA.

1.4.1. Tratamiento médico.

El manejo de un paciente que presenta HSA debido a la ruptura de un aneurisma cerebral es complejo, su tratamiento es un campo en constante evolución. De manera resumida, las guías de tratamiento recomiendan (13,39,43):

- a) Traslado del paciente a un hospital con experiencia en el tratamiento de pacientes con HSA aneurismática (más de 35 pacientes al año (39)), que disponga de Neurocirugía, Medicina Intensiva (UCI), y Neurorradiología intervencionista (13).
- b) Manejo intensivo de la presión arterial sistémica y el volumen circulatorio. Antes de la obliteración del aneurisma, debe mantenerse un delicado equilibrio que evite la hipertensión con riesgo de resangrado y la hipotensión con riesgo de isquemia cerebral (55). Las guías europeas marcan una presión arterial sistólica (PAS) máxima de 180 mm Hg (43), y las norteamericanas de 160 mm Hg (39). La presión arterial media (PAM) debe encontrarse entre 90-110 mm Hg, para mantener una adecuada presión de perfusión cerebral. Los fármacos recomendados para el manejo de la presión arterial son el labetalol, nicardipino, esmolol, o el propio nimodipino. Respecto al volumen circulatorio, se recomienda la euvolemia y no la hipervolemia (39,101).
- c) Administración de nimodipino oral, en cuanto sea posible, 60 mg/4h durante 3 semanas (56). Si no puede administrarse de forma oral, la segunda opción es nimodipino intravenoso (43).
- d) Cuando el paciente presenta hidrocefalia aguda sintomática, debe tratarse mediante drenaje ventricular externo (DVE). El drenaje lumbar podría considerarse si no hay hemorragia en el tercer y cuarto ventrículo, y no existe riesgo de herniación descendente.
- e) Vigilancia intensiva de la temperatura y la glucemia: normotermia y normoglucemia.
- f) Tratamiento del aneurisma cerebral, quirúrgico o endovascular, tan pronto como sea logísticamente posible, al menos en las primeras 72 horas.

g) Cuando existe vasoespasma angiográfico y es sintomático, si el paciente no responde a tratamiento para aumentar la presión arterial, está aceptado el tratamiento endovascular intervencionista mediante angioplastia con balón o mediante administración arterial selectiva de vasodilatadores (102).

La terapia “triple H” (hipertensión, hipervolemia y hemodilución) carece en realidad de evidencia firme (88,101,103–105). Deben mantenerse valores normales y evitarse la hipotensión y la hipovolemia. Una vez el aneurisma ha sido tratado, si aparecen signos de isquemia cerebral si debe inducirse una hipertensión controlada (39,101). No está indicado el tratamiento con estatinas, con corticoides, tampoco con antifibrinolíticos, o con magnesio. No está indicado el tratamiento antiepiléptico profiláctico, solo indicado cuando el paciente ha presentado crisis epilépticas. No está indicado el tratamiento endovascular intensivo del vasoespasma de manera profiláctica (angioplastia o administración intraarterial de vasodilatadores). Para el tratamiento de la hidrocefalia aguda, no se recomienda la ventriculostomía endoscópica (39). En algunos centros se ha utilizado el drenaje lumbar para realizar un recambio continuo del LCR y disminuir la carga hemática (106), pero no está aceptado de manera general para este propósito (55). Tampoco se encuentra aceptado como tratamiento estándar la administración de fibrinolíticos a través del DVE para acelerar el lavado de restos hemáticos (101,107).

A continuación, se detalla la evidencia disponible acerca de los distintos fármacos o familias de fármacos estudiados en el tratamiento del paciente con HSA:

Nimodipino y otros calcioantagonistas

El nimodipino es actualmente el único fármaco firmemente reconocido para tratamiento genérico de todos los pacientes que sufren HSA. En Japón, se utiliza además el fasudil, un inhibidor de la proteína kinasa C (PKC) que previene la contracción y el remodelado del músculo liso del endotelio (88,101).

El nimodipino no disminuye la aparición del vasoespasma angiográfico (108), pero disminuye la frecuencia de ICD y mejora la evolución y pronóstico final (56,105). El mecanismo de acción por el cual el nimodipino ejerce su beneficio terapéutico no está claro (101), se le atribuye un efecto neuroprotector. Entre 1986 y 1991 se publicaron 7

ensayos aleatorizados con este fármaco (101,108,109), y en 2007 un meta-análisis de *Cochrane Library* (56). Este último, calcula un RR de mala evolución neurológica de 0.67 (IC95% 0.55-0.81) con nimodipino por vía oral. Para otros calcioantagonistas o para nimodipino intravenoso, los resultados no son significativos (56). Con nimodipino oral, el RR de isquemia secundaria fue 0.64 (IC95% 0.49-0.83). Con nicardipino, el metaanálisis describe una reducción del riesgo de ICD significativa (RR=0.69), pero no es significativo el análisis sobre la evolución y el pronóstico.

Clazosentan

El clazosentan tiene un efecto vasodilatador, ya que es un antagonista del receptor de la endotelina. La endotelina es un vasoconstrictor endógeno, potente y de larga duración (110). Ensayos pre-clínicos demostraron que el fármaco revertía eficazmente el espasmo arterial de grandes arterias (59). Para tratar de probar su eficacia, se han llevado a cabo tres grandes ensayos clínicos aleatorizados: los ensayos CONSCIOUS-1, 2 y 3 (*Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarct Occurring After Subarachnoid Hemorrhage*), que fueron publicados entre 2008 y 2012 (110–112). El clazosentan es un fármaco intravenoso, que se administró a los pacientes durante 14 días una vez el aneurisma había sido tratado (el ensayo CONSCIOUS-1 permitía su administración hasta 12 horas antes del tratamiento del aneurisma).

El resultado de estos estudios puso de manifiesto una robusta y dosis-dependiente reducción en el riesgo relativo (RR) de vasoespasmo angiográfico: el vasoespasmo angiográfico moderado o severo se redujo del 66% en el grupo del placebo al 23% en el grupo de la dosis máxima de clazosentan (reducción del RR: 65%, $p<0.0001$) (CONSCIOUS-1) (110). Sin embargo, estos ensayos no han demostrado una mejoría en el pronóstico de los pacientes, no pudiendo demostrar una mejoría en la mortalidad o en la morbilidad neurológica de los enfermos. La administración de clazosentan se asoció también a complicaciones: complicaciones pulmonares, anemia, e hipotensión arterial.

Antifibrinolíticos

Han sido comentados en el epígrafe de “resangrado”. Los antifibrinolíticos previenen el resangrado, pero no mejoran la evolución o el pronóstico final,

probablemente porque favorezcan la isquemia cerebral. No se recomiendan de manera general. Podrían ser útiles en dosis ultra-corta y ultra-rápida (<24 horas), por ejemplo en el caso de que el tratamiento del aneurisma se vaya a retrasar, pero esta pauta está pendiente de los resultados de un ensayo aleatorizado (ULTRA) (68,70).

Estatinas

Las estatinas son fármacos inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa. Tienen diversos efectos, además de su efecto sobre los lípidos, tienen un efecto antiinflamatorio, mejoran la función vasomotora y fibrinolítica del endotelio e inhiben la activación plaquetaria (55,91,101). De esta manera, esta familia de fármacos se ha ensayado en el tratamiento de la HSA. Inicialmente, estudios con reducido número de casos describieron una reducción del riesgo de ICD y mortalidad (55,113). Sin embargo, 2 grandes estudios clínicos aleatorizados no han hallado ningún efecto positivo en el tratamiento con estatinas (114,115).

Un ensayo clínico internacional (STASH) (114), aleatorizado, doble ciego, estudió el efecto de 40 miligramos de simvastatina, una vez al día durante 21 días, frente a placebo, en un total de 803 pacientes. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a mortalidad o en cuanto a secuelas neurológicas en los supervivientes, tampoco se observaron más reacciones adversas que en el grupo control. Un segundo ensayo con 255 pacientes, valoró el efecto de dosis mayores, con un grupo de 40 miligramos y otro de 80 miligramos diarios de simvastatina (115). No hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento, que presentaron similares proporciones de ICD y pronóstico neurológico.

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio muestra un efecto vasodilatador y neuroprotector (116). Desafortunadamente, no se han demostrado beneficios en cuanto al pronóstico de los pacientes con HSA. El ensayo clínico aleatorizado más importante (MASH-2) (116), analizó la administración intravenosa de sulfato de magnesio frente a un grupo control con placebo, en 1204 pacientes. No hubo diferencias en el pronóstico entre ambos grupos. Los autores realizaron un metaanálisis añadiendo los datos de estos pacientes a los estudios aleatorizados previos (total: 2047 pacientes), nuevamente sin encontrar una mejoría en el pronóstico con el uso de magnesio.

Un trabajo posterior ha estudiado la administración intratecal de sulfato de magnesio, ya que su permeabilidad en la barrera hemato-encefálica es escasa (106). Todos los pacientes fueron tratados mediante clipaje del aneurisma, durante la cirugía se procedió a la apertura de la membrana de Liliequist y la inserción de un tubo de drenaje en las cisternas basales. Se aleatorizó a 70 pacientes en dos grupos, en el grupo de tratamiento se administró sulfato de magnesio a través de un drenaje lumbar tras la cirugía, el grupo de control se manejó convencionalmente. Describieron una reducción significativa del grado de vasoespasma angiográfico en el grupo de tratamiento. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la incidencia de ICD o en el pronóstico.

Tirilazad

El tirilazad es un aminoesteroide no-glucocorticoideo que bloquea la peroxidación lipídica, que se produce en la HSA como consecuencia de un mayor estrés oxidativo debido a la degradación del grupo hemo (117). Este fármaco no ha podido demostrar eficacia neuroprotectora en el tratamiento de la HSA. Un meta-análisis de *Cochrane Library* con 5 ensayos clínicos aleatorizados con tirilazad ha descrito una reducción en el riesgo de ICD, sin diferencias en el pronóstico (mortalidad o morbilidad) de los pacientes (117).

Anticoagulantes

La heparina, además de su efecto anticoagulante, muestra efectos antiinflamatorios, de preservación de la mielina, e inhibición de la apoptosis (118). La infusión intravenosa de heparina no fraccionada a bajas dosis ha sido estudiada en un pequeño estudio retrospectivo de casos y controles (86 pacientes), en los que se administraba heparina tras la cirugía de clipaje aneurismático (119). Solo se evaluaron el vasoespasma angiográfico y la ICD, que disminuyeron significativamente (119). Actualmente, existe un ensayo clínico aleatorizado en fase II que estudia el efecto de la heparina no fraccionada a bajas dosis (ASTROH: *The Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Trial Randomizing Heparin*) (118).

La enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) ha sido estudiada en un mayor número de pacientes. La enoxaparina a una dosis de 40 miligramos

al día en un ensayo clínico aleatorizado resultó en un aumento del riesgo de hemorragia intracraneal, sin diferencias en la ICD o evolución neurológica. La enoxaparina a una dosis de 20 miligramos diarios en otro ensayo aleatorizado mostró menor frecuencia de ICD y mejoría del pronóstico, sin diferencias en cuanto a complicaciones hemorrágicas. Se necesitan más ensayos clínicos en un mayor número de pacientes antes de recomendar su uso, pero se sugiere que la heparina de bajo peso molecular a dosis bajas podría ofrecer beneficios (101).

Antiagregantes

El cilostazol es un fármaco antiagregante que tiene además propiedades vasodilatadoras y antiinflamatorias (88,101). Dos meta-análisis han descrito que el fármaco disminuye el riesgo de vasoespasma angiográfico, el riesgo de ICD, y disminuye la morbilidad, pero el número de pacientes tratados no supera los 340 (120,121). En el meta-análisis de Niu y col. (120), se incluyen 2 ensayos clínicos aleatorizados y 2 cuasi-aleatorizados, con un total de 340 pacientes incluidos. El grupo tratado con cilostazol presentó una disminución significativa del riesgo de vasoespasma severo, isquemia relacionada con vasoespasma, y de pronóstico desfavorable. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos.

Un meta-análisis de *Cochrane Library* resume la información de 7 ensayos clínicos que utilizan antiagregantes (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, dipiridamol), excepto el cilostazol (122). Cuando se analizan de manera conjunta los siete ensayos, los antiagregantes muestran una tendencia (no estadísticamente significativa) a disminuir la frecuencia de ICD y mejorar la evolución, también a producir más complicaciones hemorrágicas intracraneales. Individualmente, solo la ticlopidina mostró una disminución significativa de mala evolución neurológica (122).

Eritropoyetina

La eritropoyetina (EPO) es una hormona endógena de producción renal. Se postula un efecto neuroprotector, probablemente mediante el aumento de la oxigenación cerebral ya que aumenta el hematocrito (hemoconcentración, en contra de la tercera “H” de la terapia triple H) (88,101). Además, el endotelio de la vasculatura cerebral y las propias neuronas isquémicas presentan receptores para EPO (123), aunque mecanismo por el que actúa no es bien comprendido. El estudio más extenso en humanos data de 2009

(123), un ensayo aleatorizado fase II en 80 pacientes. Se describió una mejoría significativa en la incidencia de vasoespasmo severo e isquemia cerebral, pero no mejoró el pronóstico neurológico a los 6 meses (123).

1.4.2. Tratamiento específico del aneurisma cerebral.

El aneurisma cerebral causante de la hemorragia subaracnoidea debería ser tratado lo antes posible para reducir el riesgo de resangrado (43). El límite en las primeras 72 horas es el más aceptado, antes del cual se recomienda obliterar el aneurisma (124,125). En la decisión de tratar el aneurisma no debería influir el grado clínico del paciente al ingreso (43), ya que se ha comprobado que un 20-40% de los pacientes que ingresan con mal grado clínico (grado 5 de la escala *WFNS*) presentan una buena recuperación o incapacidad leve si se realiza un tratamiento médico y quirúrgico agresivo (13).

Excluir el aneurisma de la circulación cerebral puede realizarse de manera general de modo quirúrgico o endovascular (43). El tratamiento quirúrgico más frecuente es la colocación de un clip metálico en el cuello del aneurisma (clipaje). Existen otras técnicas, como la colocación de dos clips, antes y después de la salida del aneurisma (atrapamiento, o *trapping*), la realización de *bypass*, o la ligadura de la arteria carótida (13,43). El recubrimiento del aneurisma (*coating*) o el empaquetamiento (*wrapping*) no se recomiendan actualmente (13). El tratamiento endovascular más frecuente es el relleno del saco aneurismático con *coils* (espirales), y menos frecuente la colocación de uno o varios *stent*.

Respecto al mejor momento para el tratamiento de los aneurismas, existe consenso en que no debe retrasarse más de 72 horas (43,124–126). Sin embargo, no está claro si existe beneficio en un tratamiento ultra-precoz (< 24 horas) frente a un tratamiento precoz (entre 24 y 72 horas). En un meta-análisis reciente (año 2017) que trata de resolver esta cuestión respecto al tratamiento endovascular (126), los autores informan de resultados inconsistentes, ya que si bien el tratamiento ultra-precoz (<24 horas) se asociaba a un mejor pronóstico comparado con el realizado posterior a las 24 horas, no había diferencias en el pronóstico cuando se comparaba el realizado en menos de 24 horas con el realizado entre las 24 y las 72 horas. Probablemente el resultado se deba, de acuerdo con los autores, a que en la primera comparación se incluyen pacientes tratados después del tercer día. Para el tratamiento quirúrgico, se realizó una revisión sistemática en el año

2002 (125) pero no se evaluó la cirugía ultra-precoz (<24 horas) si no que se compararon 3 grupos: cirugía precoz (días 0-3), intermedia (días 4-7), y tardía (más de 7 días). La cirugía precoz (<72 horas) mostró una tendencia a la mejoría del pronóstico (RR de mal pronóstico 0.42, IC95% 0.17-1.04), que sí fue significativa cuando se analizaron por separado los pacientes con buen grado clínico inicial (RR de mal pronóstico 0.41, IC95% 0.34-0.51), y no fue significativa para los pacientes con mal grado clínico inicial.

La elección entre tratamiento quirúrgico o endovascular continúa siendo objeto de debate hoy en día. En lugar de determinar la superioridad general de una técnica sobre la otra, parece más interesante definir características de pacientes y aneurismas más adecuados para una u otra modalidad de tratamiento (39,43). Las guías de tratamiento europea y norteamericana (39,43), indican que la decisión debería realizarse de manera multidisciplinar entre especialistas en neurocirugía vascular y radiología intervencionista. Sugieren que serían favorables a un tratamiento quirúrgico los aneurismas de arteria cerebral media, los de la arteria pericallosa, los que asocian hematomas intracerebrales (127), los de cuello ancho, y aquellos en los que surjan ramas distales directamente del saco aneurismático. En cambio, el tratamiento endovascular parece preferible en los pacientes de edad más avanzada (mayores de 70 años), en los que presentan mal grado clínico (grados 4/5 de la escala *WFNS*), en los aneurismas de circulación posterior, y en los de cuello estrecho (43). Por otro lado, el tratamiento endovascular también es menos favorable en aneurismas muy grandes (13,128), o muy pequeños (<3 mm) (39).

Resulta complejo comparar los resultados obtenidos en los diferentes artículos entre ambas técnicas por varios motivos (13,14,126): 1) las características del aneurisma pueden ser diferentes, 2) las características de los pacientes pueden ser diferentes, 3) la mayor experiencia en un centro hospitalario para una u otra técnica influye en la evolución y el pronóstico. Para valorar la eficacia en el tratamiento de los aneurismas mediante técnicas quirúrgicas o endovasculares, no debe tenerse solo en cuenta la disminución del riesgo de resangrado a corto plazo y el pronóstico, si no también que a medio-largo plazo la obliteración del aneurisma perdure en el tiempo (13,39,43).

En el año 2000 fue publicado un ensayo clínico aleatorizado entre tratamiento quirúrgico y endovascular (129). Realizado en Finlandia en un único centro hospitalario, entre 1995 y 1997 incluyeron 57 pacientes en la rama quirúrgica y 52 en la endovascular, todos ellos tratados en las primeras 72 horas. Los dos grupos eran comparables en cuando a edad,

grado clínico, género, localización o tamaño de los aneurismas. La evolución neurológica a los 3 y 12 meses, así como la mortalidad, fue similar en ambos grupos, no hubo diferencias significativas. No ocurrieron resangrados tardíos. Se realizaron test neuropsicológicos a los pacientes, que tampoco fueron significativamente diferentes. Sobre la capacidad de generalización de estos resultados en la actualidad habría que tener en cuenta por un lado los avances técnicos en dos décadas, y por otro lado la gran experiencia con la que contaba el hospital en el tratamiento quirúrgico de los aneurismas cerebrales.

Sin embargo, el ensayo clínico aleatorizado más extenso ha sido el ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*) (130,131) realizado en 42 centros europeos, cuyos primeros resultados fueron publicados en 2005. En este ensayo, se aleatorizaron únicamente los pacientes con HSA aneurismática en los cuales el neurocirujano y el radiólogo intervencionista estuviesen de acuerdo en que el caso (aneurisma y paciente) fuese igualmente adecuado para tratamiento quirúrgico o endovascular (indeterminación clínica, o incertidumbre terapéutica, “*clinical equipoise*”). De esta manera, se incluyeron 2143 de los 9559 pacientes con HSA aneurismática atendidos (39), aproximadamente un 22%. Se incluyeron 1073 pacientes en el grupo de tratamiento endovascular y 1070 en el grupo de tratamiento quirúrgico. Se evaluó la mortalidad y la morbilidad, también el riesgo de resangrado y de crisis epilépticas. En el primer trabajo publicado en 2005 (130), se describieron los resultados con la evolución al año del tratamiento, se describió una reducción del riesgo de muerte o dependencia de un 30.9% en el brazo quirúrgico a un 23.5% en el brazo endovascular (reducción del riesgo 7.4%, $p=0.0001$, reducción relativa del riesgo: 24%). El riesgo de crisis epilépticas fue mayor en el grupo quirúrgico, y en cambio el riesgo de resangrado fue mayor en el grupo endovascular (2.9% frente a 0.9%).

No exento de polémica (132), al publicarse los resultados de esta cohorte con la evolución a los 5 años del tratamiento en 2009 (131), se evidenció que la proporción de supervivientes neurológicamente independientes no fue significativamente diferente entre los grupos, 83% para el tratamiento endovascular y 82% para el tratamiento quirúrgico. Este artículo de 2009 sí describió una reducción significativa de la mortalidad, a los 5 años el 11% de los pacientes del grupo endovascular había fallecido frente al 14% en el grupo quirúrgico ($RR=0.77$, $p=0.03$) (131). En un artículo de 2010, Bakker y col. (132) critican que en el seguimiento a 5 años la mejoría inicial (evolución a los 12 meses) se desvanece, incluyendo la mortalidad. Esto es debido a que antes de que se realizara el tratamiento, quirúrgico o

endovascular, ocurrieron muertes (resangrado) de manera no balanceada: 7 en el grupo endovascular y 19 en el grupo quirúrgico. Estos fallecimientos se tuvieron en cuenta en el análisis final, ya que se realizó un análisis por intención de tratar. Si no penalizasen las muertes que ocurren en el grupo quirúrgico antes de la cirugía y se excluyesen estos 26 pacientes, la diferencia en mortalidad no fue significativa (HR 0.80 a favor del tratamiento endovascular, IC95% 0.60-1.05, $p=0.10$) (132).

Otro estudio que analiza la cohorte ISAT (133), calcula el riesgo el resangrado de un aneurisma tratado es entre 0.1% y 0.3% mayor cada año para los aneurismas embolizados respecto a los operados. Proponen que, a largo plazo, la ventaja inicial de la embolización se va igualando con la del clipaje. Además, cuando se dicotomizaba la edad en menores y mayores de 50 años, la diferencia absoluta en el mal pronóstico a un año favorable a la embolización variaba considerablemente: 3.3% frente a 10.1%. Los autores concluyen que para pacientes menores de 40 años, la protección a largo plazo que ofrece el tratamiento quirúrgico puede resultar ventajosa frente al tratamiento endovascular (133).

La mayoría de los pacientes tratados en el ensayo ISAT se presentaron con buen grado clínico (88% con grado 1/2 de la escala *WFNS*), con aneurismas pequeños (<10 mm, 90%), de circulación anterior, y pocos aneurismas de arteria cerebral media (134). El ensayo clínico BRAT (*The Barrow Randomized Aneurysm Trial*) procuró con su diseño incluir un mayor número de pacientes (135). En vez de incluir la premisa de que el caso fuese igualmente favorable para tratamiento quirúrgico o endovascular, el BRAT realizaba una aleatorización alternante a uno u otro método para los pacientes que aceptaban participar. A continuación, el médico responsable del caso podía decidir tratarlo de la manera asignada o transferir el paciente al otro grupo de tratamiento si en su opinión era preferible para el paciente. El análisis se realizaría por intención de tratar, teniendo en cuenta la asignación inicial, aunque los pacientes cambiaran de grupo. De esta manera, un tratamiento no sería beneficiado si se produjera una transferencia desbalanceada de pacientes en mal grado clínico o con aneurismas de tratamiento difícil (135). Los resultados de morbilidad y mortalidad un año después del tratamiento mostraron de nuevo un beneficio del tratamiento endovascular, con una mala evolución en el 33.7% de pacientes en el grupo quirúrgico y un 23.2% en el grupo endovascular ($p=0.02$). Sin embargo, el seguimiento de los pacientes del ensayo BRAT ha revelado que el pronóstico a los 3 años y a los 6 años no fue diferente entre los grupos (136,137). A los 6 años del tratamiento, el porcentaje de pacientes con mala evolución fue del 35% en el grupo

endovascular y del 41% en el grupo quirúrgico ($p=0.24$) (137). Otras conclusiones del estudio son: la obliteración completa es más frecuente en la rama quirúrgica (96% frente a 48% a los 6 años), la frecuencia de recurrencia y retratamiento son más frecuentes en la rama endovascular (retratamiento: 16.4% frente a 4.6% a los 6 años), pese a que no se produjo ningún caso de resangrado de aneurisma tratado endovascularmente en 6 años de seguimiento, el pronóstico es similar en los aneurismas de circulación anterior con ambos métodos, en cambio en los de circulación posterior el tratamiento endovascular ofrece mejor pronóstico.

Se encuentra en marcha en la actualidad el ensayo ISAT-2, que tiene como objetivo incluir una variedad de pacientes mayor que la población altamente seleccionada del ISAT (134). Todos los pacientes que pudieran ser intervenidos tanto quirúrgica como endovascularmente son considerados para inclusión, el estudio excluye pacientes en grado clínico 5 de la escala *WFNS*. El ensayo se lleva a cabo en 2 hospitales españoles y 2 canadienses. Hasta el momento se han publicado los resultados preliminares, con la información de 103 pacientes que han completado un año de seguimiento (134). Los resultados del pronóstico a los 12 meses revelan de nuevo una mejor evolución en el grupo de tratamiento endovascular, con menor estancia hospitalaria en este grupo, pero con menor frecuencia de oclusión completa.

En resumen, la incertidumbre respecto a la superioridad de la técnica endovascular o quirúrgica continúa hoy en día. Un trabajo reciente, en el que se realiza una encuesta sobre 42 casos reales a 85 especialistas en ambas técnicas denota un escaso acuerdo en la elección de la técnica ($Kappa=0.21$) (138). Un trabajo español publicado en 2020 por Arikan y el Grupo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía evalúa el pronóstico de los pacientes según el centro hospitalario, en función de si predomina una u otra técnica, en vez de comparar ambas técnicas (139). La base de datos utilizada incluye 26 hospitales españoles y 4282 pacientes atendidos entre 2004 y 2017. Los hospitales se dividen en tres grupos: preferencia quirúrgica (ratio de pacientes tratados endovascularmente/quirúrgicamente <1), preferencia endovascular (ratio entre 1 y 4), y alta preferencia endovascular (ratio >4). Se evalúa el pronóstico al alta hospitalaria y la exclusión completa del aneurisma en la angiografía. El análisis de los resultados se realiza por hospital, incluyendo en cada uno todos los pacientes tratados mediante ambas técnicas. En el análisis multivariable, los centros de preferencia quirúrgica muestran mejor pronóstico al alta (65.45% de los pacientes), seguido de los hospitales de alta preferencia endovascular (61.5%) y los centros de preferencia

endovascular (57.8%) ($p=0.001$). La tasa de obliteración completa en la angiografía también fue más frecuente en los hospitales de preferencia quirúrgica ($p=0.03$). El pronóstico favorable a los 6 meses fue mejor en los hospitales de preferencia quirúrgica, sin alcanzar la significación estadística ($p=0.08$). En la discusión de los resultados, los autores exponen que desde la aparición del tratamiento endovascular de los aneurismas, los neurocirujanos vasculares no solo operan cada vez menos pacientes con aneurismas cerebrales si no que además los pacientes que son remitidos a cirugía van formando un subgrupo de casos técnicamente más difíciles (140). De esta manera, en el transcurso de tres décadas desde la introducción del *coil* por Guglielmi (1991), ocurre que en algunos hospitales la cirugía de aneurismas cerebrales sea infrecuente (se observa ratio endovascular/quirúrgico mayor de 8 en algunos centros) (139). Los autores interpretan estos resultados proponiendo que los centros de preferencia quirúrgica obtienen mejores resultados porque, además de tratar de manera multidisciplinar a los pacientes, han mantenido una elevada competencia quirúrgica de sus cirujanos (139).

1.5. Pronóstico.

Aunque el pronóstico de los pacientes que presentan HSA aneurismática ha mejorado en las últimas dos décadas, aproximadamente un tercio de los pacientes fallece en las primeras horas o días tras la hemorragia (55,141). Alrededor de un 10-15% de los pacientes fallece antes de llegar al hospital (2,52,55). El porcentaje de fallecimientos sumado a aquellos que sobreviven con secuelas permanentes alcanza el 50% (51). La HSA incide en población más joven (mediana de edad 55 años) que el resto de ictus, por ello provoca una considerable pérdida de años potenciales de vida perdidos y también un gran gasto sanitario (5,55,141). Además, se ha demostrado que los pacientes que sobreviven a la HSA a largo plazo tienen mayor riesgo de nuevos eventos vasculares (nueva HSA o ictus) y de mortalidad precoz (142).

Se han estudiado gran cantidad de factores pronósticos en la HSA, los mejor estudiados son (141,143–152): la edad, el grado clínico o situación clínica al ingreso, el volumen de hemorragia en la TC craneal, la hemorragia intraventricular, el tamaño y localización del aneurisma, el tipo de tratamiento, el resangrado, la hidrocefalia, el edema cerebral global, complicaciones médicas (hipotensión, hipernatremia, edema pulmonar,

isquemia miocárdica, fiebre), o el volumen anual de pacientes con HSA que trata el hospital.

Los modelos predictivos son herramientas basadas en la combinación de un número pequeño de los factores más importantes que estiman el pronóstico (145,147). Un modelo predictivo descrito en 2018 en forma de calculadora pronóstica es el llamado SAHIT (*Subarachnoid Haemorrhage International Trialists*) (141). Se ha obtenido de una gran base de datos colaborativa multinacional, su cohorte de desarrollo consta de 10936 pacientes y la cohorte de validación de 3355. Los factores que se introducen en esta calculadora son: edad (variable continua), grado clínico al ingreso (medido en la escala WFNS (Anexo 3)), antecedente de hipertensión arterial, volumen de hemorragia en TC craneal (medido mediante la escala de Fisher (Anexo 4)), tamaño del aneurisma (≤ 12 mm, 13-24 mm, ≥ 25 mm), localización del aneurisma (arteria cerebral anterior (incluyendo arteria comunicante anterior), arteria carótida interna, arteria cerebral media, o circulación posterior), y método de tratamiento (quirúrgico, endovascular, o tratamiento conservador). El modelo calcula el pronóstico a los 3 meses medido mediante la escala GOS (*Glasgow outcome scale* (Anexo 6)) o la mortalidad. El área bajo la curva ROC en la predicción del pronóstico a los 3 meses es 0.80 introduciendo tan solo las tres primeras variables (clínicas). Cuando se añaden las tres variables siguientes que requieren la realización de TC craneal, el área bajo la curva es 0.81. Cuando se realiza el modelo completo con la última variable (tratamiento), sigue siendo 0.81 con un intervalo de confianza más estrecho. Para la predicción de mortalidad, el modelo es algo menos preciso (área bajo la curva con el modelo completo de siete variables: 0.76).

La situación neurológica del enfermo que sufre HSA cuando ingresa en el hospital o “grado clínico” es uno de los factores que consistentemente han demostrado determinar el pronóstico. Este grado clínico suele evaluarse mediante escalas, las más utilizadas son la escala de Hunt y Hess y la escala WFNS para la HSA (Anexos 1 y 3) (143,146,153,154). La primera fue descrita antes (1968), y ha demostrado presentar variabilidad entre observadores debido a que la elección del grado no es del todo objetiva (143). La escala WFNS fue descrita en 1988 (154), con definiciones objetivas de cada grado y basada en la escala de coma de Glasgow (GCS). Esta última escala no está tampoco exenta de limitaciones, un trabajo de Lagares y col. (143) puso de manifiesto que no era capaz de discriminar adecuadamente el pronóstico entre sus grados, al no ser éste significativamente distinto entre los grados 2/3 y entre los grados 4/5.

La edad es otro de los factores consistentemente asociados a la evolución, los pacientes de edad avanzada presentan un peor pronóstico (141,143,145), a pesar de que el vasoespasmo angiográfico es más frecuente en jóvenes (97). Existe un gran número de otros factores que intuitivamente se comprende hayan demostrado complicar la evolución: antecedentes médicos previos del paciente (hipertensión), complicaciones de la HSA (resangrado, hidrocefalia) o complicaciones sistémicas. La experiencia de los médicos que tratan esta patología también ha demostrado influir positivamente en el pronóstico, medido en volumen anual de pacientes atendidos en el centro hospitalario (148).

El volumen de la hemorragia como factor pronóstico

El volumen de sangrado en la TC craneal es la variable dependiente o resultado de esta Tesis Doctoral. La severidad de la hemorragia inicial ha sido consistentemente asociada con mayor riesgo de vasoespasmo (92,155), ICD (93,155–161) y mala evolución (157,158).

En 1980, el trabajo Fisher y col. (92) dio lugar a la escala de Fisher (Anexo 4), en el cual los pacientes de una pequeña serie de casos se agruparon en función de la cantidad de sangre en la TC craneal. De los 18 pacientes que presentaron hemorragia difusa sin coágulos mayores de 1 mm (grado II) o sin hemorragia visible (grado I), solo 1 paciente presentó vasoespasmo. De los 24 pacientes que presentaron hemorragia localizada en forma de coágulo mayor de 1 mm (grado III), 23 pacientes presentaron vasoespasmo. La escala de Fisher continúa siendo muy utilizada, aunque es una escala cualitativa. Se utiliza también la escala modificada de Fisher (Anexo 2), descrita en 2006 (162), que es también cualitativa y consta de 5 grados en vez de 4, y añade la hemorragia intraventricular como factor independiente y aditivo a la hemorragia cisternal (93,162). En general, la valoración del volumen de hemorragia en la HSA puede realizarse (93,155,158,160–163): mediante escalas cualitativas (Fisher, modificada de Fisher, Claasen), mediante escalas semi-cuantitativas (escala de Hijdra, escala BNI (*Barrow Neurological Institute*)), o mediante métodos cuantitativos. Los métodos cuantitativos se sirven de programas informáticos para calcular un valor numérico del volumen de hemorragia, y convertirlo en una variable continua en vez de ordinal.

Aunque la escala de Fisher es la más utilizada, ha sido criticada en ocasiones por varios motivos (158). Las definiciones de los grados pueden

dar lugar a confusión; por ejemplo, no es infrecuente la asignación incorrecta de grado IV en pacientes que presentan escasa sangre intraventricular y abundante sangre en cisternas con coágulos visibles (debería ser clasificada como grado III). La concordancia entre observadores, por ello, es moderada. Al ser una escala cualitativa, no discrimina dentro de un mismo grado a pacientes con mayor o menor volumen de hemorragia. Además, algunos grados no muestran claras diferencias en el pronóstico, es el caso de los grados I/II y los grados III/IV. Las escalas cualitativas modificada de Fisher y la de Claassen muestran una mejor capacidad pronóstica que la escala anterior, pero no mejoran la concordancia entre observadores (158). La escala de Hijdra es una escala semi-cuantitativa poco utilizada en la práctica clínica, a pesar de presentar una mejor concordancia entre observadores y una buena capacidad predictiva. Probablemente su escaso uso se deba al tiempo requerido para su cálculo, que consiste en graduar de 0 a 3 puntos la cantidad de sangre en 10 cisternas cerebrales y los 4 ventrículos (163).

En el trabajo de Jiménez-Roldán y col. (158), realizado en la serie de pacientes con HSA del hospital 12 de Octubre, se realizó la medición cuantitativa del volumen de hemorragia subaracnoidea (cisternal y total) en 150 pacientes. Se evaluó el grado de concordancia entre 2 observadores para la medición cuantitativa, así como para las escalas mencionadas anteriormente. La medición cuantitativa presentó un grado de acuerdo entre los observadores algo superior al método semicuantitativo de Hijdra, y significativamente superior a las escalas cualitativas. Se evaluó además la capacidad predictiva de la evolución neurológica y el pronóstico de todos ellos, siendo superior con el método cuantitativo. En un trabajo posterior de Lagares y el mismo grupo de trabajo (151), se utiliza el volumen de hemorragia medido de nuevo de manera cuantitativa en 206 pacientes para tratar de determinar un punto de corte a partir del cual el pronóstico empeore significativamente. El resultado es que un volumen de hemorragia a partir de 20 mililitros (tanto cisternal como volumen total) se asocia a un claro aumento del riesgo de mal pronóstico.

2. ANEURISMAS CEREBRALES

2.1. Aneurismas rotos y no rotos. Prevalencia y riesgo de ruptura.

Un aneurisma es una dilatación focal en un vaso sanguíneo, generalmente una arteria, que se inicia debido a la debilidad de la pared arterial en ese punto. Los aneurismas cerebrales suelen clasificarse según su morfología en saculares, fusiformes, o disecantes (164). Los aneurismas saculares son los más frecuentes en la circulación cerebral, tienen forma esférica o forma de globo (el saco aneurismático) y una abertura a la arteria de la que surgen (el cuello). Los aneurismas fusiformes consisten en una dilatación circunferencial de toda la pared arterial, no tienen un cuello. Los aneurismas disecantes, a diferencia de los dos anteriores en los cuales las tres capas de la pared arterial forman el aneurisma, se originan por un desgarro en el endotelio y crecen al introducirse sangre en su espesor entre las capas de la pared.

En la actualidad, cada vez se diagnostican con mayor frecuencia pacientes con aneurismas cerebrales, no rotos y asintomáticos. El riesgo de ruptura debe ser sopesado con cautela frente al riesgo inherente de tratar el aneurisma (165–170). Esto explica el gran esfuerzo investigador dedicado a conocer la historia natural de los aneurismas no rotos y al estudio de factores predictivos de ruptura del aneurisma cerebral: el escenario ideal sería poder discernir perfectamente aquellos aneurismas que se romperán de los que nunca lo harán, y tratar únicamente los primeros.

Los aneurismas cerebrales son relativamente frecuentes: numerosos estudios estiman su prevalencia en el 2-3% de la población adulta (5,171), aproximadamente un 20-30% de estas personas presenta más de un aneurisma (170,172,173). La mayoría de estos aneurismas cerebrales son saculares, no se romperán nunca ni producirán ningún síntoma. El riesgo de ruptura y, por lo tanto, la incidencia de HSA depende por ejemplo de la región geográfica. La prevalencia de aneurismas, sin embargo, no es diferente en las distintas regiones geográficas. Si la incidencia de la hemorragia subaracnoidea en Europa (excepto Finlandia) y Norteamérica es aproximadamente 10 casos por cada 100.000 habitantes y año (1), esto significa que únicamente 1 de cada 200-300 aneurismas se rompe cada año. Sin embargo, otros estudios han descrito un riesgo de ruptura anual superior o inferior a éste (169,174–177).

La prevalencia de aneurismas cerebrales aumenta en la población que presenta determinados factores de riesgo, muchos de los cuáles coinciden con los factores de riesgo de HSA (5,171,178): género femenino, historia familiar o predisposición familiar, tabaquismo, hipertensión arterial, poliquistosis renal, arterioesclerosis, o coexistencia de un tumor cerebral. La prevalencia a partir de los 30 años no es significativamente diferente, y no es diferente según la raza o región geográfica (incluidas Japón y Finlandia) (5). Las enfermedades del tejido conectivo, como la enfermedad de Ehlers-Danlos o la de Marfan, se han citado en el pasado como factores de riesgo para la formación de aneurismas; sin embargo, la literatura más reciente apunta que la evidencia es escasa y contradictoria (170). En los pacientes que ya presentan un aneurisma cerebral, se ha estimado una tasa anual de aparición de un nuevo aneurisma del 0.2-1.8% (170). Un estudio publicado recientemente realizado en Holanda evalúa la prevalencia de aneurismas incidentales en la población general (172), incluye 5841 pacientes y mediante RM ha detectado uno o más aneurismas cerebrales en el 2.3% de los participantes, proporción similar a la descrita por las grandes revisiones sistemáticas y meta-análisis (5). En el estudio holandés, los factores asociados a una mayor prevalencia fueron el género femenino, la hipertensión arterial y el tabaquismo (172). No fueron significativos otros factores como el consumo de alcohol, la dieta o el ejercicio físico.

El riesgo de ruptura anual de los aneurismas se ha investigado en cohortes de pacientes en los que se ha decidido un manejo conservador y han sufrido una HSA durante el seguimiento. Son, por lo tanto, un subgrupo sesgado de pacientes (179), en principio con menor riesgo de ruptura que otros para los cuales se decide tratamiento en cuanto son diagnosticados (bien por su tamaño o características). Un ejemplo de lo anterior es el polémico estudio ISUIA (*International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms*), que se trata de una cohorte multicéntrica observacional ideada para esclarecer la historia natural de los aneurismas no tratados (aunque contaba con un subgrupo de análisis de pacientes tratados) (174,175,177). Los primeros datos de la cohorte ISUIA se publicaron en 1998 analizando la evolución de 1937 aneurismas (174). Describieron un riesgo de ruptura anual sorprendentemente bajo: 0.05% anual para aneurismas menores de 10 mm y sin historia de HSA previa. En el segundo trabajo publicado en 2003 (175), calcularon un riesgo de ruptura acumulado en 5 años para pacientes sin historia previa de HSA y aneurismas de circulación anterior (excepto arteria comunicante posterior) de 0%, 2.6%, 14.5% y 40%, para aneurismas menores de 7 mm, entre 7-12 mm, 13-24 mm, y 25 mm o mayores, respectivamente. Para aneurismas de circulación posterior y de arteria comunicante posterior, este riesgo en 5 años y para las mismas cuatro

categorías según el tamaño fue: 2.5%, 14.5%, 18.4%, y 50%, respectivamente.

La cohorte ISUIA ha sido criticada por varios motivos (165,173,177). Los autores, que en el primer trabajo describieron una morbilidad incluyendo mortalidad del tratamiento quirúrgico del 13.6-17.5% en el subgrupo que sí fue tratado (superior a cualquier estudio hasta la fecha (165)), concluyen que el riesgo de tratar preventivamente los aneurismas más pequeños supera el riesgo de ruptura sin tratarlo. El ISUIA describe un riesgo de ruptura muy pequeño para aneurismas menores de 7 mm, que contrasta con el hecho de que la mayoría de sus aneurismas en el grupo de manejo conservador son menores de 7 mm y, por otro lado, la participación de centros hospitalarios con departamentos de tratamiento neurovascular de gran volumen de casos aportando pocos pacientes anuales al grupo de manejo expectante (165). El ISUIA, por lo tanto, se trata de una cohorte observacional con un significativo sesgo de selección: deja a juicio de cada centro hospitalario la decisión de tratar o no los aneurismas (177), los expertos en cada centro tratan los aneurismas más amenazantes o más grandes y optan por un manejo conservador para los de aspecto más inocente, el ISUIA observa en el tiempo esta cohorte de aneurismas inocentes y de bajo riesgo constatando un bajo riesgo de ruptura, pero concluye que esta es la historia natural de cualquier aneurisma. Raymond y col. (177) ponen de manifiesto que la cohorte de manejo conservador incluye gran número de pacientes de edad avanzada e importante comorbilidad, con una mortalidad en 5 años muy elevada, que provoca que solo el 22% de los pacientes sea seguido más de 4 años, y aun así el 32% de los pacientes de la cohorte de manejo conservador termina siendo tratado por diversas razones (cefaleas centinela, parálisis del tercer par craneal, crecimiento del aneurisma). Un conocimiento preciso del riesgo de ruptura e historia natural de esta enfermedad requeriría o bien no tratar ningún aneurisma siguiendo a todos los pacientes y observando como se van produciendo los casos de ruptura (planteamiento que no es ético), o bien realizar un ensayo clínico que aleatorice tratamiento y manejo conservador como reclaman otros autores (177).

Otra gran cohorte de pacientes es el estudio UCAS de Japón (*Unruptured Cerebral Aneurysm Study of Japan*) (179), que incluye un número de pacientes cuatro veces superior al ISUIA. En este estudio también se describe un progresivo aumento de riesgo a mayor tamaño del aneurisma. Pero respecto a la localización, el resultado es distinto: los aneurismas con mayor riesgo de ruptura son los de arteria comunicante anterior y arteria

comunicante posterior, y los de circulación posterior no presentan mayor riesgo de ruptura (179).

La revisión más extensa realizada hasta la fecha y publicada en 2014 por Greving y col. (169), incluye en su análisis 8439 pacientes con 29166 personas-año de seguimiento, que proceden de 6 cohortes prospectivas previas: el ISUIA (Norteamérica y Europa), 3 cohortes japonesas, una finlandesa y una holandesa. El riesgo de ruptura global y resumido en una única cifra fue 1.4% anual (169). Pero probablemente resumir el riesgo de ruptura en una única cifra sea muy poco informativo, debido a la drástica diferencia según la región geográfica, el tamaño, o la localización del aneurisma. Por ejemplo, el riesgo en población japonesa se multiplica por 2.8 y en población finlandesa por 3.6 comparado con poblaciones de E.E.U.U, Canadá o el resto de los países europeos (169). De la misma manera, un aneurisma menor de 7 mm en la arteria carótida interna, en un paciente menor de 70 años y sin factores de riesgo vascular tiene un riesgo de ruptura en 5 años del 0.25%; comparado con un riesgo mayor del 15% en 5 años para un aneurisma de circulación posterior, mayor de 20 mm, en un paciente mayor de 70 años, con antecedentes de hipertensión y HSA previa. Del análisis de estas 6 cohortes surge la escala de puntuación PHASES (*Population, Hypertension, Age, Size, Earlier subarachnoid hemorrhage, Site*) (169). Se trata de una escala que estima el riesgo de ruptura de un aneurisma en 5 años, basado en la puntuación de estos 6 factores: población o región geográfica, hipertensión arterial, edad, tamaño, historia de HSA previa, y localización.

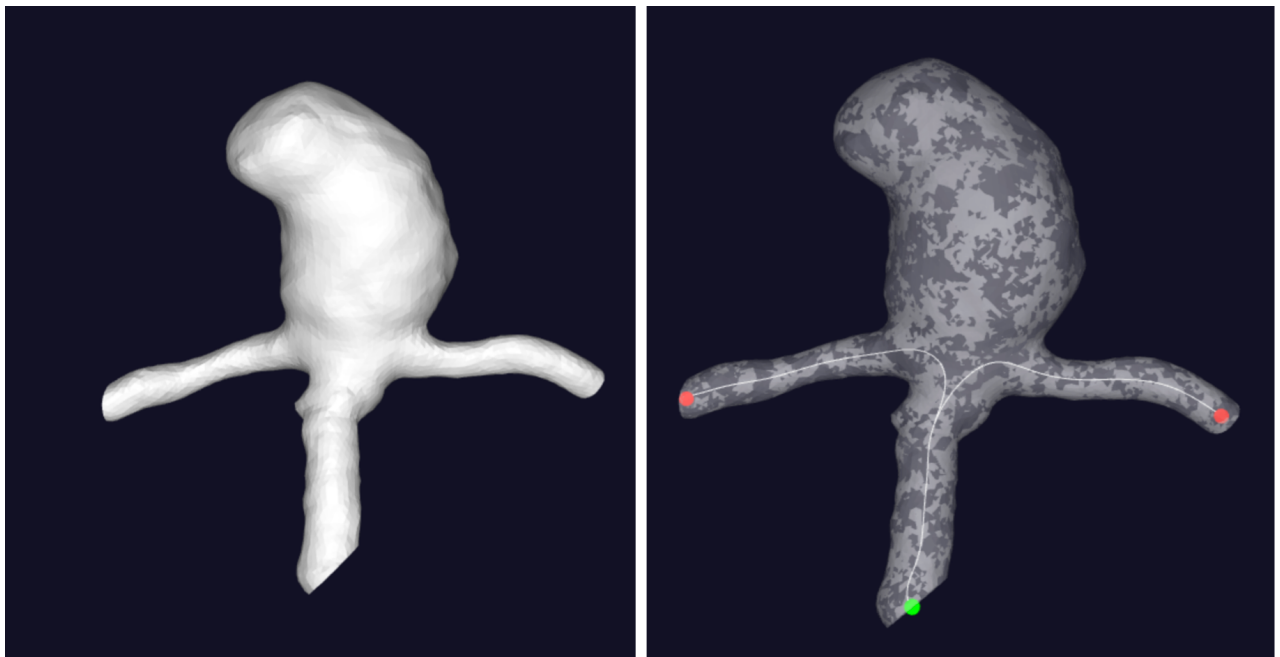
En un meta-análisis anterior (2007) de los factores de riesgo de ruptura, las variables que resultaron significativas fueron algo diferentes (166): edad mayor de 60 años, género femenino, población o descendiente japonés o finlandés, tamaño mayor de 5 mm, aneurisma de circulación posterior, y aneurisma que produce síntomas. El tabaquismo ha sido consistentemente descrito como factor de riesgo de ruptura (176,180–182), y en menor medida el consumo excesivo de alcohol en algunos estudios (176). Hasta la fecha, no está indicado ningún fármaco en el tratamiento preventivo de pacientes con aneurismas no rotos. La aspirina es el fármaco más estudiado en este sentido, pero por el momento no se recomienda (ver epígrafe 2.4). Se debe aconsejar a todos los pacientes el tratamiento de la hipertensión arterial y dejar de fumar (170).

En este epígrafe hemos resumido los factores que se asocian a ruptura que podríamos llamar demográficos (edad, género, población), y de manera general el tamaño y la localización. En los epígrafes siguientes se revisan

otro tipo de factores que se asocian a la ruptura: sobretodo aspectos biofísicos como la morfología del aneurisma o los aspectos hemodinámicos, también se revisan aspectos genéticos, moleculares o tisulares.

Figura 4: Aneurisma cerebral.

Se presentan dos fotografías del mismo aneurisma de bifurcación de arteria basilar obtenidas con el programa de reconstrucción tridimensional y análisis de morfología utilizado para la Tesis Doctoral.



Riesgo del tratamiento preventivo del aneurisma cerebral no roto

La obliteración preventiva del aneurisma antes de que se produzca su ruptura, quirúrgica o endovascular, tiene un riesgo general de provocar mortalidad o mala evolución neurológica del 3-7% (183–185). Los factores predictores de una peor evolución son una edad más avanzada, un mayor tamaño del aneurisma, y aneurismas localizados en la circulación posterior.

Respecto al tratamiento quirúrgico, el meta-análisis más extenso publicado en 2013 evalúa los resultados de estudios publicados entre 1990 y 2011 (183). La mortalidad calculada para el tratamiento quirúrgico del aneurisma no roto fue del 1.7%, el pronóstico desfavorable incluyendo mortalidad fue

6.7%. El pronóstico fue peor para aneurismas grandes o de circulación posterior. La información sobre oclusión completa del aneurisma no existía en el 82% de pacientes del metaanálisis, para los restantes la oclusión completa fue del 91.8%. Un meta-análisis similar pero analizando el tratamiento endovascular de aneurismas no rotos (184), halló una mortalidad del 2% y pronóstico desfavorable incluyendo mortalidad del 4.8%. La frecuencia de oclusión satisfactoria completa fue del 86.1%, pero aparecieron recurrencias en el 24.4% de los pacientes. Se trata de un metaanálisis publicado en 2010, que evalúa estudios entre 2003-2008, por lo tanto, probablemente requiera una actualización.

Existe un ensayo clínico aleatorizado en marcha (tratamiento quirúrgico o endovascular), para el tratamiento preventivo de aneurismas no rotos, del cual los resultados preliminares de los primeros 134 pacientes han sido publicados (185). El ensayo incluye pacientes con aneurismas que son considerados por el equipo multidisciplinar como tratables por ambas técnicas, y con un tamaño entre 3 y 25 milímetros. La morbilidad y la mortalidad al año del tratamiento no fueron significativamente distintas (4.2% grupo quirúrgico, 3.6% grupo endovascular, pronóstico desfavorable incluyendo mortalidad). El fallo del tratamiento, definido como: incapacidad de llevar a cabo el procedimiento, hemorragia intracraneal o relleno del aneurisma en el control radiológico al año del tratamiento, mostró una tendencia no significativa a ser mayor en el grupo endovascular (17.9% frente a 10.4%). Si fue significativo el mayor riesgo de nuevos déficits neurológicos y de hospitalización mayor de 5 días en el grupo de tratamiento quirúrgico.

2.2. Origen, crecimiento y ruptura.

Los siguientes epígrafes, como el anterior, se centran en los aneurismas de tipo sacular, que son los más frecuentes en la circulación cerebral. Los aneurismas fusiformes cerebrales son menos frecuentes (en torno al 3-13%), y su patogénesis es diferente (164,170,186). Habitualmente se localizan en la circulación vertebrobasilar y son raros en la circulación anterior. Su origen está más relacionado con la arterioesclerosis, las enfermedades del tejido conectivo, o infecciones. Su presentación clínica también puede ser diferente, siendo frecuente su diagnóstico por déficits focales por efecto de masa o por isquemia-oclusión arterial (186).

Origen

El origen de los aneurismas saculares es un campo que ha despertado siempre un gran interés entre los investigadores; sin embargo, continúa siendo poco conocido (170,173,187,188). Actualmente, su origen se explica por la confluencia de factores biológicos, hemodinámicos, genéticos y ambientales (epígrafes 2.3, 2.4, y 2.5). Los aneurismas cerebrales raramente son lesiones congénitas (170,173), y existe abundante evidencia de aparición de un primer aneurisma en pacientes que antes no presentaban, o de aparición de segundos aneurismas (189). Por ello, y debido a que los factores implicados en su génesis parecen requerir años de latencia, los aneurismas son infrecuentes antes de la tercera década de la vida (170). Habitualmente se originan en la tercera o cuarta década, y pueden estabilizarse, crecer, o romperse. Una serie finlandesa de 94 pacientes fue seguida durante una media de 18 años (189), en 20 pacientes surgieron aneurismas nuevos (*de novo*). En este estudio, los factores asociados al origen de nuevos aneurismas fueron el género femenino y el tabaquismo.

Los aneurismas cerebrales surgen en segmentos del árbol vascular que soportan un elevado estrés hemodinámico (en concreto, un elevado “*wall shear stress*”, WSS, ver epígrafe 2.5). La inmensa mayoría aneurismas no surgen en más de 15 localizaciones típicas, siempre las mismas, salvo excepciones anecdóticas (164,188,190,191). Este aspecto hemodinámico constituiría un factor necesario, quizás no suficiente (192). Los factores genéticos y los ambientales como la hipertensión arterial o el tabaquismo actuarían como predisponentes, ya que hay pacientes que no muestran ninguno conocido (193). El proceso biológico, de remodelación, inflamación, y apoptosis en la pared arterial, más que un factor causal es el proceso o mecanismo por el cual la pared arterial degenera, cambia y se dilata hasta formar el saco aneurismático (187).

Crecimiento

El crecimiento de los aneurismas tampoco es un proceso completamente esclarecido (173,194). No crecen únicamente debido a una distensión mecánica de la pared por un aumento de la presión en el lumen, existen evidencias que indican que es necesaria la proliferación celular en la pared y/o el aumento de síntesis de matriz extracelular (192). Los aneurismas se comportan a este respecto de manera muy variable (170,173,188,195): pueden crecer en horas o días tras su origen y romperse rápidamente,

pueden presentar un crecimiento interrumpido por largos periodos de quiescencia, así como no crecer en absoluto y permanecer estables. Simulaciones matemáticas en cohortes prospectivas sugieren que el crecimiento es discontinuo y estocástico, no lineal (170). También se ha observado la disminución de su tamaño, incluso su obliteración espontánea, aunque son infrecuentes (173).

En general, un aneurisma que crece lo llamamos “inestable”, ya que el crecimiento está tan asociado a la ruptura que en ocasiones se utiliza el crecimiento como variable subrogada de la ruptura (167,189,194,196). La localización del aneurisma se postula como un factor relevante. Por ejemplo, en series de pacientes con aneurismas rotos (series de HSA) los aneurismas de arteria comunicante anterior suponen un 30-35% del total, en cambio en series de aneurismas no rotos suponen solo un 10-15% (en las cuales predominan aneurismas de arteria carótida interna y de cerebral media) (173,197). Se ha propuesto que en esta localización tienen un elevado riesgo de ruptura, que probablemente se formen y crezcan rápidamente en los primeros días o semanas y, entonces, o bien se rompan o bien se estabilicen (siendo más frecuente su ruptura). Por ello, es menos frecuente detectar un aneurisma no roto en esta localización, pero cuando se detecta parece ser en una fase “estable”, ya que en el ISUIA los aneurismas de arteria comunicante anterior y de pequeño tamaño presentaban escaso riesgo de ruptura en el seguimiento (173,175).

En el trabajo de Villablanca y col. (198), evaluaron prospectivamente el crecimiento y la ruptura en 258 aneurismas (165 pacientes). Con una media de seguimiento de 2.24 años, el 18% de los aneurismas creció y el 1.8% presentó HSA. El subgrupo de aneurismas que creció mostró un riesgo de ruptura 12 veces superior a los que no crecieron (2.4% anual frente a 0.2%, $p<0.002$). Los factores asociados significativamente al crecimiento fueron un mayor tamaño inicial y el tabaquismo. Otro trabajo de Juvela y col. (189), describe una serie de pacientes finlandeses con un prolongado seguimiento: con una media de seguimiento de 18.9 años, el 45% de los aneurismas experimentó un crecimiento mayor de 1 milímetros, y el 36% un crecimiento mayor de 3 milímetros. También en este trabajo el crecimiento se asoció significativamente a la ruptura posterior ($p<0.001$). Los factores asociados significativamente al crecimiento del aneurisma fueron el tabaquismo y el género femenino. En el trabajo de Chien y col. (199), se analizaron las diferencias en la forma del aneurisma (morfología) entre aneurismas que crecieron y aneurismas estables, en subgrupos de tamaño similar. Las variables morfológicas que se asociaron al crecimiento del aneurisma fueron un mayor índice de no-esfericidad (NSI, o “non-

sphericity index”) y un mayor “*size ratio*” (SR). En el trabajo de Bor y col. (200), el 12% de 468 aneurismas experimentó crecimiento con una mediana de seguimiento de 2 años. Los factores que se asociaron al crecimiento fueron un mayor tamaño inicial, tabaquismo, presentar forma multilobulada, y la localización en la circulación posterior.

Una serie de tres trabajos recientes de Backes y el grupo de Utrecht profundiza en el análisis del crecimiento de los aneurismas (196,201,202). En un primer trabajo, evalúan si la escala PHASES, que es una escala predictiva de ruptura, predice también el crecimiento (196). En su cohorte de 734 aneurismas (557 pacientes), observan un crecimiento del 12% de los aneurismas en una mediana de seguimiento de 2.7 pacientes-año. Sus resultados demuestran que puntuaciones progresivamente más altas en la escala PHASES también se asocian a una mayor proporción de aneurismas que crecen. En su segundo trabajo (201), realizan un meta-análisis de los factores de riesgo asociados a crecimiento del aneurisma, reuniendo 18 estudios, 4972 aneurismas y 13987 aneurisma-año de seguimiento. Como es de esperar, la mayoría de los factores significativos de crecimiento son comunes con los de ruptura. El tabaquismo y la presencia de aneurismas múltiples multiplican por dos el riesgo de crecimiento de manera significativa (RR 2.03 y 2.04, respectivamente). Un mayor tamaño del aneurisma, género femenino, la hipertensión arterial, la localización en la circulación posterior, o una forma irregular del aneurisma, fueron factores también asociados al crecimiento. Por el contrario, el resultado inesperado del estudio es que la población finlandesa y japonesa presentan significativamente menor riesgo de crecimiento (RR 0.64 y 0.75, respectivamente). Para explicar esta discrepancia entre un mayor riesgo de ruptura en estas poblaciones y un menor riesgo de crecimiento, los autores proponen, por un lado, que la historia natural sea más agresiva y que los aneurismas rápidamente se rompan siendo poco susceptibles a su detección precoz y seguimiento y, por otro lado, a una política sanitaria dado el mayor riesgo en estas poblaciones que se traduzca en un tratamiento profiláctico de un mayor número de aneurismas incidentales. Como limitaciones de su trabajo, los autores en la discusión comentan el sesgo de selección similar al explicado para el estudio ISUIA: los aneurismas incluidos son aneurismas de bajo riesgo, porque si estudiamos el crecimiento quiere decir que en primera instancia sus médicos han decidido un manejo conservador y no un tratamiento inmediato. Estos factores podrían no ser extrapolables al conjunto de los aneurismas cerebrales, ya que los que presentan en el momento del diagnóstico características que hacen suponer una ruptura precoz suelen ser tratados, y por lo tanto en realidad desconocemos su historia natural (170). En el tercer trabajo de este

grupo holandés (202), proponen una escala para estimar el riesgo de crecimiento (similar a la escala PHASES) que llaman ELAPSS (*earlier subarachnoid hemorrhage, location of the aneurysm, age, population, size of the aneurysm, and shape of the aneurysm*). En dicha escala puntúan estas 6 variables y proporciona una estimación del riesgo absoluto de crecimiento a los 3 y a los 5 años. Una limitación importante del trabajo es que no incluye información sobre tabaquismo ni sobre antecedentes familiares de aneurismas cerebrales al no disponer de suficientes datos, por lo tanto, estas variables no aparecen en la escala cuando son variables asociadas al crecimiento.

2.3. Factores genéticos.

A mediados del siglo pasado, la discusión sobre el origen de los aneurismas cerebrales giraba en torno a considerarlos lesiones congénitas o adquiridas. Actualmente, existe suficiente evidencia que demuestra que la inmensa mayoría son adquiridos (189), y es muy infrecuente que estén presentes al nacimiento. Los aneurismas cerebrales y la HSA son enfermedades multifactoriales, no enfermedades genéticas con un patrón de herencia mendeliano, aunque sí existe un componente de predisposición genética (193,197,203). La formación de aneurismas cerebrales parece deberse a una compleja interrelación entre factores genéticos predisponentes con factores hemodinámicos y ambientales (193). Por ejemplo, entre la población con historia familiar positiva, los fumadores muestran un riesgo 3 veces mayor de presentar aneurismas (170).

La predisposición genética está bien demostrada, ya que los familiares de un paciente con un aneurisma cerebral tienen un riesgo significativamente aumentado de presentar también aneurismas (164,193). El riesgo de descubrir un aneurisma en un cribado mediante resonancia magnética es cuatro veces mayor en un paciente con historia familiar comparado con el resto de la población (considerando historia familiar como 2 o más miembros con aneurismas cerebrales) (204). Se estima que la prevalencia de aneurismas cerebrales en la población general es entre el 2% y 3%, esta proporción se estima que asciende al 4% en población con un familiar afectado y al 8% si son dos los familiares con aneurismas cerebrales (205). El riesgo atribuible poblacional de los antecedentes familiares, es decir, la proporción de casos que se explicarían por los mismos supone un 11% según un trabajo de 2001 (38). Además, existen enfermedades hereditarias que se han asociado al desarrollo de aneurismas cerebrales, pero que

consideradas en conjunto serían responsables de menos del 1% de los casos (164,193,204,205): poliquistosis renal (riesgo atribuible poblacional: 0.3% (38)), síndrome de Marfan, neurofibromatosis tipo 1, neoplasia endocrina múltiple tipo 1, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Ehlers-Danlos tipos II y IV, telangiectasia hemorrágica hereditaria (síndrome de Rendu-Osler-Weber), o displasia fibromuscular.

Un estudio internacional que ha comparado dos grandes cohortes (206), una con pacientes con aneurismas incidentales e historia familiar positiva (FIA: *The Familial Intracranial Aneurysm study*) y otra cohorte con aneurismas incidentales sin historia familiar (cohorte ISUIA tras excluir pacientes con historia familiar), ha buscado diferencias entre las características de los aneurismas. El estudio describe que los aneurismas múltiples son más frecuentes en el FIA (35.6% frente a 27.9%, $p<0.001$), y que en esta cohorte con antecedentes familiares los aneurismas de arteria cerebral media eran más frecuentes, mientras que los aneurismas de arteria comunicante posterior fueron más frecuentes en la cohorte sin antecedentes familiares (206). Un estudio anterior (207), ya había descrito varias características con frecuencia distintas en aneurismas “familiares” en comparación con otros sin historia familiar: ruptura a una edad más temprana, mayor tamaño en el momento de la ruptura, mayor frecuencia de aneurismas múltiples, y mayor frecuencia de aneurismas de arteria cerebral media.

En el trabajo de Shi y col. (203), se evaluó la expresión genética en la pared del aneurisma de 6 pacientes operados y se utilizó la arteria temporal superficial como control interno. Analizando el ARN mediante análisis de microarrays, describen una expresión diferencial en 326 genes que pertenecen a 5 mecanismos moleculares: respuesta inflamatoria, apoptosis, adhesión focal, interacción matriz extracelular-receptor, y comunicación intercelular (203).

Sin embargo, no se han identificado genes que muestren una asociación clara y fuerte con la formación de aneurismas (170,197,208,209). Un meta-análisis del año 2013 que incluyó 61 estudios, información sobre 32.887 pacientes con aneurismas y 83.683 controles, identificó 19 polimorfismos posibles candidatos predisponentes a la formación de aneurismas (208). El análisis reveló una asociación significativa solo con tres de ellos, pero la fuerza de la asociación fue débil con OR próximas a 1 (204). Estos tres polimorfismos se encuentran: en el cromosoma 9 en el gen CDKN2B-AS1 (OR=1.29), en el cromosoma 8 próximo al gen regulador de la transcripción SOX17 (OR=1.21), y en el cromosoma 4 cerca del gen del

receptor de la endotelina (OR=1.22). Estos polimorfismos también han sido relacionados con otras enfermedades cardiovasculares (170). El principal problema en este campo de investigación es que los resultados han sido dispares y a menudo no han podido ser replicados en otros estudios, por ello los avances en el campo de la genética de los aneurismas han sido modestos (197). Por ejemplo, revisiones sistemáticas previas al citado metaanálisis habían descrito como loci prometedores otros distintos. En una revisión de 2005 (193), dichos genes prometedores se presumían en las siguientes localizaciones: 1p34.3-p36.13, 2p13, 5q22-31, 7q11, 14q22, 19q13.3. Solo tres años después, en una revisión del año 2008 (197), se describieron los siguientes loci: 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3, Xp22. Otros estudios genéticos con un enfoque distinto han buscado alteraciones genéticas en relación con genes que intuitivamente pudieran estar relacionados con la formación de aneurismas: la elastina y el colágeno (190). Sin embargo, para ninguno de ellos los resultados han sido concluyentes, para la elastina se ha sugerido un área cercana a dicho gen, pero los resultados no han podido ser reproducidos o verificados (190).

Un estudio realizado en una gran cohorte de gemelos nórdicos (*Nordic Twin Cohort*) ha valorado la concordancia en la HSA, comparando la proporción entre HSA solo en uno de los gemelos o en ambos (210). Los resultados ponen de manifiesto que el componente genético es quizás menos importante de lo que se pensaba, con una concordancia de HSA en gemelos monocigóticos del 3.1% y en gemelos dicigóticos del 0.27%. Los aspectos genéticos se han estudiado también como posibles determinantes de la ruptura aneurismática, no solo de su formación. Un estudio asoció un polimorfismo en el gen de la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, polimorfismo en el intrón 4) con un mayor riesgo de ruptura (195).

2.4. Factores histológicos, citológicos y moleculares.

Las características histológicas de las arterias cerebrales las hacen más propensas a desarrollar aneurismas, respecto al resto de arterias de la circulación sistémica (164,170,193,211,212): carecen de lámina elástica externa, la capa media posee una densidad menor de fibras elásticas, y la capa adventicia es delgada y fina. Además, las grandes arterias cerebrales discurren en el espacio subaracnoideo, rodeadas de líquido (LCR), mientras que las arterias sistémicas usualmente se encuentran rodeadas de tejido conjuntivo (170,188,190).

La resistencia de la pared de la arteria cerebral depende de la lámina elástica interna, que se encuentra entre la capa o túnica íntima y la capa media o muscular. La elasticidad de las arterias se ve favorecida por la disposición de las fibras elásticas, que siguen una dirección longitudinal en la lámina elástica interna y, en cambio, radial y concéntrica en la túnica media (164). Se ha dado gran importancia en el pasado a los defectos de la túnica media, o “*medial gaps*”, para explicar el origen de los aneurismas cerebrales (173,190). Se trata de una discontinuidad de la capa media observada al microscopio en el ápice de las bifurcaciones cerebrales. Como los aneurismas son muy frecuentes en las bifurcaciones cerebrales, se ha interpretado que estos defectos explican el origen. Sin embargo, ni todos los aneurismas cerebrales se encuentran en bifurcaciones arteriales (hasta una cuarta parte son aneurismas laterales, o “*sidewall*”), ni las bifurcaciones arteriales en la circulación sistémica que también presentan frecuentemente “*medial gaps*” son asiento frecuente de aneurismas (211). En un trabajo de Canham y Finlay (211), estudiaron 19 bifurcaciones arteriales cerebrales humanas a microscopio (sin aneurismas), incluyendo grandes arterias y otras de pequeño diámetro. Describieron interrupciones de las fibras musculares de la capa media (*medial gaps*) en todos los ápex de las bifurcaciones, que además eran mayores cuanto más agudo era el ángulo de bifurcación.

La iniciación del aneurisma ocurre en zonas con mayor sobrecarga mecánica (hemodinámica) (191,213–216), y comienza por una disrupción de la lámina elástica interna (170,187,214,216). En modelos animales, al crear bifurcaciones arteriales *de novo* (quirúrgicamente), se demuestra el origen o iniciación de aneurismas en el ápex de la bifurcación. Las regiones donde surge el aneurisma coinciden con aquellas donde las simulaciones informáticas (CFD) calculan un elevado WSS y un gradiente de WSS elevado (214). Estas regiones observadas al microscopio muestran (213): disrupción de la lámina elástica interna, pérdida de células musculares lisas de la túnica media, disminución de la proliferación celular, y pérdida de fibronectina. Mediante técnicas inmunohistoquímicas realizadas en estas regiones de iniciación de aneurismas se detecta (214): elevación de IL-1beta, metaloproteinasas de matriz 2 y 9, nitrotirosina y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), y reducción de óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Un estudio ha cuantificado también el grosor de la pared en las distintas regiones de aneurismas no rotos, encontrando que los aneurismas pequeños (<7 mm) presentan mayor proporción de superficie delgada y escasa proporción de pared gruesa (217).

En el origen del aneurisma cerebral, se produce una disrupción o defecto en la lámina elástica interna (216). Las células musculares de la túnica media invaden la íntima a través de estos defectos (216). A continuación, estas células musculares cambian su fenotipo de contráctil a secretor, y sufren hiperplasia como respuesta adaptativa al daño estructural (hiperplasia mioíntimal) (192,212,216). El daño endotelial es también uno de los sucesos iniciales de esta génesis aneurismática (187,216), los cambios hemodinámicos en la luz vascular son detectados por mecanorreceptores, que inician diferentes cascadas moleculares, por ejemplo, de apoptosis en el endotelio. Se produce a continuación la hiperplasia íntimal o mioíntimal, y la túnica media sufre un proceso de desorganización por pérdida de células musculares lisas, de degradación de la matriz extracelular, y de hialinización por aumento de colágeno tipo I y V de la matriz extracelular (187,212). Este proceso se agrava por una respuesta inflamatoria celular y humoral, con liberación de mediadores como TNF alfa, IL-1 beta, IL-6, metaloproteinasas de matriz, ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1 y 2) (170,192,215,216). Se produce una invasión de macrófagos en la pared arterial, liberando metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular (colágeno y elastina) (216). El efecto proteolítico de las metaloproteinasas, sobretodo sobre el colágeno tipo I y III, reduce la resistencia tensil de la pared. Comparadas con arterias sanas, las que han desarrollado aneurismas muestran un aumento de marcadores de inflamación y apoptosis (187), y estructuralmente son poco celulares con predominio del colágeno (sobretodo colágeno tipo I). El aneurisma crece cuando se produce un desequilibrio entre procesos reparadores, eutróficos, y procesos destructivos y distróficos (170,212). La pared arterial fisiológicamente sufre un recambio constante de su colágeno, una proliferación controlada de células musculares lisas, y una regeneración de la matriz extracelular. El equilibrio se rompe si predomina la degradación de la matriz extracelular, la síntesis excesiva de colágeno (fibrosis de la pared arterial), la progresiva pérdida de células musculares lisas y el aumento de células inflamatorias.

Numerosos trabajos han estudiado el proceso inflamatorio que sufre la pared aneurismática (170,187,192,212,215,216,218–221). La inflamación parece jugar un papel fundamental en la progresión y la ruptura. Se ha demostrado un aumento de marcadores de inflamación en la pared aneurismática (187,214,216,218,221): macrófagos, linfocitos T, mastocitos, inmunoglobulinas, metaloproteinasas, o activación del complemento. También se ha demostrado un aumento de la concentración de quemoquinas inflamatorias en la sangre obtenida del lumen aneurismático comparada con sangre periférica del mismo paciente (215). La mayoría de los aneurismas cerebrales (aproximadamente el 80%) se rompen en la

región del fundus, la región más apical del saco aneurismático. El resto lo hacen en regiones más proximales cercanas al cuello, y solo en un 2% la ruptura ocurre en el cuello propiamente (187). Es interesante que, en las paredes de aneurismas no rotos, se han detectado células inflamatorias con un gradiente y proporción similares (187).

Algunos estudios han valorado la captación de contraste en resonancia magnética de la pared del aneurisma como marcador de inflamación. Un trabajo en una serie prospectiva de 108 aneurismas (87 pacientes) (222), describió que la captación circunferencial de contraste (gadolinio) fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con crecimiento demostrado o rotos (en un 87% de ellos) que en el grupo de pacientes con aneurismas estables sin crecimiento (aunque un 28% también presentó captación de contraste). Recientemente, se ha descrito la RM utilizando como contraste el ferumoxytol. El ferumoxytol es un fármaco compuesto por nanopartículas de hierro cubiertas por un carbohidrato (223), su uso está aprobado para la anemia crónica de la insuficiencia renal. Este fármaco puede administrarse entre 24 y 72 horas antes de realizar una RM, y puesto que los macrófagos captan el fármaco se ha utilizado como marcador de inflamación. En un trabajo que combina esta técnica radiológica con el estudio histológico postoperatorio de aneurismas operados, se demostró que los aneurismas que captaban rápido el fármaco (en las primeras 24 horas) mostraron marcadores de inflamación significativamente aumentados respecto a los aneurismas sin captación o con captación tardía (72 horas) (223).

Con relación a la inflamación, en la última década se ha prestado gran atención al posible papel protector de la aspirina en la prevención del crecimiento y ruptura de aneurismas cerebrales (219,220,224–227). La aspirina es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2), cuyos niveles están aumentados en la pared de aneurismas rotos (170,220). Por el momento, ni la aspirina ni ningún otro fármaco está aceptado como tratamiento de los aneurismas no rotos, en la profilaxis del crecimiento o profilaxis de la HSA (su ruptura) (170). Los resultados publicados hasta la fecha son contradictorios. Varios estudios retrospectivos de casos y controles han asociado el uso de aspirina con un menor riesgo de ruptura (219,225) o crecimiento (226). Sin embargo, dos meta-análisis recientes de 2017 (224) y 2020 (227) coinciden en sus resultados: la aspirina no mostró un efecto protector de la ruptura aneurismática (HSA) a largo plazo (ni siquiera una tendencia, ya que las OR fueron de 1.00 y 0.981 en estos meta-análisis), y por el contrario a corto plazo ambos describen un aumento de riesgo significativo de ruptura

en el subgrupo de pacientes en los primeros 3 meses de tratamiento con aspirina (OR 1.61 y 1.697). Todos los autores coinciden en la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado con aspirina.

2.5. Factores biofísicos.

Si en la génesis de aneurismas solo interviniesen factores genéticos, epidemiológicos como la edad o el género, y ambientales como el tabaco o la hipertensión, puesto que todo el árbol vascular está expuesto a ellos cabría esperar una distribución al azar y en cualquier localización de los aneurismas cerebrales (188,190). Sin embargo, no ocurre así, ya que los aneurismas cerebrales surgen en localizaciones preferentes, típicas y predecibles: regiones de alto estrés hemodinámico (190). Estos lugares son las bifurcaciones arteriales (aneurismas de bifurcación o terminales), o el borde externo en una arteria que efectúa una curva en su trayecto (aneurismas laterales, o “*sidewall*” en inglés) (188,190,192). Existen poco más de una decena de localizaciones típicas de aneurismas cerebrales. Incluso, más del 60% de los aneurismas asientan en 4 localizaciones: la arteria comunicante anterior, la bifurcación de la arteria carótida interna, la bifurcación del segmento M1 de la arteria cerebral media, y el origen de la arteria comunicante posterior.

En los puntos del árbol vascular cerebral donde exista un aumento del estrés hemodinámico pueden originarse aneurismas. El origen del aneurisma precisa de la interacción entre el particular flujo sanguíneo y el endotelio. No existe acuerdo, sin embargo, en explicar el evento inicial como un desgarramiento o solución de continuidad en el endotelio, o bien como un proceso por el cual los mecanorreceptores del tejido responden al estrés hemodinámico e inician una serie de reacciones moleculares en cadena que provocan un segmento débil en la pared (191,192,228). Existen evidencias de reacción al flujo vascular sin lesión del endotelio (190). Se ha demostrado que una cierta velocidad de flujo sanguíneo y presión en la pared, en valores fisiológicos, son necesarias para el buen funcionamiento del mismo. Bajo estas circunstancias, las células endoteliales tienen aspecto fusiforme y se alinean en dirección al flujo. Sin embargo, en respuesta a un flujo turbulento pierden esta orientación longitudinal y su forma cambia a una forma más bien cuboidal (192). Bajo condiciones fisiológicas, el endotelio segrega también factores que inhiben la trombosis, la adhesión leucocitaria y la vasoconstricción, y lo contrario ocurre con un flujo sanguíneo dañino (192). Un flujo perjudicial puede ser tanto aquel con una

velocidad superior a la fisiológica, como el de una velocidad inferior, así como el que es turbulento en vez de laminar. Se han identificado mecanorreceptores en las superficies apical y basal del endotelio, en forma de proteínas del citoesqueleto, canales iónicos, integrinas, moléculas de adhesión celular, o receptores acoplados a proteínas G (192,229).

2.5.1. Aspectos hemodinámicos.

Métodos de estudio

El interés por el papel de la hemodinámica en la fisiopatología de los aneurismas cerebrales ha crecido enormemente en las últimas décadas. Una de las razones fundamentales es el desarrollo de programas informáticos capaces de reproducir segmentos del árbol vascular, simular el flujo sanguíneo en su interior y calcular variables como velocidad, presión o WSS, entre otras. Estos programas informáticos y técnicas se denominan en conjunto “*computational fluid dynamics*” (CFD). Estas simulaciones son complejos cálculos matemáticos, que utilizan información de pruebas radiológicas para reproducir y trabajar sobre un segmento vascular, y que por otro lado necesitan unas condiciones de partida. Las condiciones de partida son fundamentales, cuanto más próximas sean a la realidad más cercanos serán los resultados al valor real. Existen varias condiciones de partida en los programas de simulación hemodinámica (200,230–248): pared vascular rígida o no rígida, flujo sanguíneo pulsátil o continuo, fluido compresible o incompresible, fluido Newtoniano o no Newtoniano. Además, para realizar los cálculos debemos introducir el valor de determinadas variables: la densidad de la sangre, su viscosidad, su número de Reynolds, su número de Womersley, el flujo sanguíneo, la velocidad, el grosor de la pared aneurismática, o la cantidad de ciclos cardíacos por minuto. En general, se utilizan valores habituales en seres humanos para estas variables, que no tienen por qué coincidir necesariamente con los valores que presenta el paciente del que se ha obtenido la imagen del árbol vascular. Muy ocasionalmente sí se han realizado cálculos con valores específicos de pacientes, por ejemplo, estimando la velocidad del flujo en un determinado paciente y su frecuencia cardíaca habitual (246,249–252).

Las técnicas CFD presentan hoy en día 2 inconvenientes fundamentales (212,249,253,254): consumen mucho tiempo y, por otro lado, no podemos estar seguros de que los valores que hemos obtenido de WSS, presión o

velocidad, corresponden con los valores reales en ese paciente. La determinación in vivo de estas variables hemodinámicas es compleja (es posible medir valores de presión con un microcatéter, por ejemplo (255)), y los resultados con CFD no dejan de ser cálculos matemáticos. Esta reflexión no se aplica a las variables morfológicas de los aneurismas (forma y tamaño), ya que las técnicas radiológicas proporcionan información muy precisa. Bien es verdad que existen pocos estudios que evalúen la concordancia entre la morfología obtenida al reproducir aneurismas mediante alguno de los programas CFD y la morfología que proporcionan las técnicas radiológicas (256).

Relación entre la hemodinámica y el origen de aneurismas cerebrales

Se ha nombrado el estrés hemodinámico como un factor fundamental en la fisiopatología de esta enfermedad, pero es necesario profundizar en el significado de este término. El endotelio está sometido fundamentalmente a dos tipos de fuerza mecánica (190,257): la presión o tensión de pared debido a la presión en la luz vascular, y el estrés de cizallamiento debido a la velocidad del flujo (estrés de cizallamiento, o “*wall shear stress*” (WSS), se utilizarán estas siglas en el texto). La presión es una fuerza perpendicular a la superficie y representa la energía cinética del flujo sanguíneo transformada en fuerza de inercia (231,258,259). El determinante fundamental de la tensión de pared es la presión arterial (257). El WSS es una fuerza de fricción, tangencial a la pared, producida por el movimiento un fluido en contacto con una superficie sólida (228,260). El WSS aumenta al aumentar la velocidad del fluido y al aumentar su viscosidad. Como la viscosidad de la sangre es prácticamente constante, la velocidad cambiante del flujo sanguíneo es su principal determinante. La magnitud absoluta de WSS es la forma más sencilla de describir esta variable, pero se emplean también otras variables relacionadas (254): su magnitud relativa a la arteria aferente, su valor máximo, o mínimo, su índice de oscilación, su promedio en el tiempo, su magnitud relativa al área, o su gradiente entre máximo y mínimo.

Además del WSS y la tensión de pared, el patrón del flujo sanguíneo es también importante en la fisiopatología vascular. El patrón de flujo normal y fisiológico es el flujo laminar, en el cual el fluido avanza en capas paralelas siendo las líneas de flujo paralelas y el perfil de velocidad parabólico: máximo en el centro del vaso y mínimo en contacto con la pared. Cualquier flujo no laminar es en general “turbulento”, las líneas de

flujo pierden su paralelismo y los vectores de velocidad son variables y aleatorios en su interior. Se producen en lugares con geometría vascular compleja, como una bifurcación o un segmento post-estenótico. Dos tipos de flujo no laminar relevantes en la fisiopatología vascular son la recirculación y la separación de flujo (190). De la misma manera que el endotelio es capaz de responder a fuerzas como el WSS, se piensa que responde también a cambios en el patrón de flujo. Como se ha explicado anteriormente, el flujo laminar se asocia a un endotelio de aspecto celular normal (fusiforme), con alineación celular en la dirección del flujo, y que segrega sustancias que evitan la coagulación, agregación, adhesión celular y vasoconstricción (192).

La investigación en las dos últimas décadas ha puesto de manifiesto el papel central del WSS en el origen, crecimiento y ruptura de los aneurismas cerebrales (188,190,191,228,257,260,261). Las células endoteliales demuestran ser sensibles a los cambios en magnitud, dirección y variaciones temporales del WSS (190,257,258). Se ha estudiado la respuesta celular a WSS en estudios *in vitro* e *in vivo*, y se ha comprobado que el comportamiento celular es distinto para valores suprafisiológicos o infra fisiológicos de esta fuerza, pero también es distinto si se trata de una exposición aguda o una exposición crónica (190). El WSS no puede medirse directamente, puede calcularse a partir de mediciones del flujo. Los valores más elevados se calculan cerca de la raíz aórtica (mayor velocidad), y se piensa están en torno a 15 dinas/cm² (190). En la arteria carótida común, el rango de WSS se encuentra en 9.5-15 dinas/cm². La exposición aguda a WSS desencadena una serie de mecanismos de reorganización del citoesqueleto, activación de canales iónicos y estímulo de la transcripción de genes. Se ha comprobado que tanto la cascada MAPK como el factor de transcripción NF-kB aumentan su actividad (190). Estos mecanismos, iniciados por la exposición aguda a WSS, son dañinos para el endotelio. En cambio, la exposición prolongada a un nivel de WSS fisiológico parece activar mecanismos contrarios que en conjunto confieren un fenotipo “protector” del endotelio: disminuye la apoptosis, favorece el alineamiento celular, disminuye la vía de NF-kB, VCAM-1, o PDGF-G, aumenta la producción de eNOS y COX-2.

La génesis de los aneurismas cerebrales se relaciona con zonas del árbol vascular en las cuales la velocidad del flujo sanguíneo es alta (elevado WSS) (190,213,228,262). En ocasiones se utilizan sinónimos como estado hiperdinámico o elevado estrés hemodinámico. Existe evidencia experimental en modelos animales que lo fundamenta (213,263,264). En la década de 1980 (263), experimentos en ratas a las cuales se les provocaba

hipertensión mediante fármacos o mediante ligación de una o ambas arterias carótidas comunes provocaban la aparición de aneurismas cerebrales en circulación anterior y posterior. Estudios en conejos han demostrado que al ligar una o ambas arterias carótidas comunes, la velocidad y el flujo aumenta en la arteria basilar como consecuencia, y en todos ellos aparecieron aneurismas incipientes en la bifurcación de dicha arteria (264). Estudios observacionales en seres humanos han puesto de manifiesto que las bifurcaciones arteriales asimétricas presentan mayor riesgo de desarrollar aneurismas (190,265–267). Por ejemplo, si los segmentos proximales de ambas arterias cerebrales anteriores (A1) no son de un calibre similar, aumenta la frecuencia de aneurismas en la arteria comunicante anterior (266). La arteria de mayor calibre presenta una mayor velocidad de flujo como mecanismo compensador, aumentando el WSS (190). De la misma manera, en bifurcaciones como las de la arteria basilar o la arteria cerebral media si una de las ramas es hipoplásica o el ángulo que forman entre ellas es más agudo, presentan aneurismas con mayor frecuencia (267).

El inicio, génesis o formación de los aneurismas cerebrales es, por lo tanto, determinado por variables hemodinámicas. Hallazgos muy interesantes ponen de manifiesto que en las fases tempranas de un aneurisma naciente no interviene la inflamación, no se detectan infiltrados de células inflamatorias (228). De igual manera, en modelos animales en los que se realiza una depleción de macrófagos, no se evita la aparición de aneurismas (228).

Relación entre la hemodinámica y el crecimiento/ruptura de aneurismas cerebrales

Aunque existe consenso en relacionar el origen de aneurismas cerebrales con áreas de alto flujo, elevado WSS y un gradiente de WSS positivo; dicho consenso no existe para explicar el crecimiento y la ruptura (190,228,248,257,262,268–270). Asistimos a un interesante debate en la comunidad científica a este respecto: algunos investigadores sostienen que el crecimiento y la ruptura se debe al elevado WSS (233,271,272), mientras que otros proponen que se deben a un menor WSS respecto a las arterias sobre las que asienta (235,244,246,252,269,273–277). Una tercera propuesta es la búsqueda de una teoría unificadora, que sostiene que las dos anteriores podrían ser correctas (228,251,268). El flujo en el interior de cada aneurisma en particular puede ciertamente ser de gran velocidad y

gran tensión de pared en el área de impacto (elevado WSS), o bien ser un flujo lento y con cierto estancamiento (bajo WSS). Este flujo particular de cada aneurisma está determinado fundamentalmente por aspectos morfológicos y geométricos: tamaño y forma del saco aneurismático, su relación geométrica con la arteria aferente, y en menor medida con las arterias eferentes.

En los aneurismas en los cuales se produce un flujo lento en su interior se caracterizan por un bajo WSS y una mayor oscilación en el valor de WSS: índice de oscilación de cizallamiento (OSI: "*Oscillatory shear index*") (228). Esta vía de bajo WSS activa mecanismos inflamatorios en el endotelio. Las células inflamatorias segregan citoquinas proinflamatorias que aumentan la permeabilidad luminal, así como metaloproteinasas que degradan la matriz extracelular. La adhesión e invasión de células inflamatorias se ve favorecida por el flujo lento y el relativo estancamiento. Se demuestra en este tipo de aneurismas la presencia de células inflamatorias en su pared. También se favorece un fenotipo aterogénico y la formación de placas ateromatosas en la pared del aneurisma. El flujo enlentecido puede favorecer la formación de trombos intraluminales, que a su vez provocan enlentecimiento y potenciación de la inflamación. Por lo tanto, el crecimiento o progresión en aneurismas de bajo flujo-bajo WSS es mediado por mecanismos inflamatorios (228). Desde un punto de vista geométrico y morfológico, los aneurismas que presentan un bajo flujo y bajo WSS suelen presentar: un cuello estrecho (278), una menor curvatura del vaso sobre el que asientan en aneurismas laterales, y un menor calibre de arterias eferentes (278).

Por el contrario, otros aneurismas demuestran un flujo rápido en su interior presentando un elevado WSS y un gradiente positivo de WSS. Sus características morfológicas típicas son: cuello ancho (278), una curvatura mayor en la arteria sobre la que asientan (279), un mayor ángulo de inclinación del aneurisma, mayor ángulo de entrada de flujo aferente (228), y un mayor calibre de arterias eferentes (278). El elevado WSS desencadena un proceso destructivo mediado por las propias células murales del vaso, similar al proceso de génesis o iniciación del aneurisma. Esta vía produce escasa invasión de células inflamatorias en la pared (214,280), la velocidad rápida del flujo además no facilita la adhesión. En modelos animales en los que se deplecionan los macrófagos no se evita el crecimiento de los aneurismas que sufren esta vía de elevado WSS. Este crecimiento mediado por las células murales de la pared se debe a actividad proteolítica de metaloproteinasas y degradación de matriz extracelular.

Esta simplificación en dos vías claramente diferenciadas es matizada por los propios autores (228), considerando que en realidad pueda producirse una combinación de ambas. Pueden coexistir ambos mecanismos en áreas diferentes de la pared, una que sufra alto flujo y otra un flujo disminuido. Incluso, puede predominar una de ellas en un momento determinado y, tras cambios en la forma del aneurisma (por ejemplo, la formación de un “bleb”), producirse un cambio en el flujo y virar a la otra vía. Puede incluso ocurrir que el crecimiento del aneurisma se deba fundamentalmente a un elevado WSS en la pared y que la ruptura finalmente se deba a un bajo WSS. En un trabajo de Omodaka y col. (252), analizaron 6 aneurismas en los que se conocía el punto de ruptura en lobulaciones o “blebs”. Realizaron el análisis hemodinámico sobre la morfología del aneurisma roto, pero también sobre un aneurisma en el que se suprime el “bleb” donde ha crecido el aneurisma antes de romperse. Suprimido el bleb, en esa área se calcula un elevado WSS. Sin embargo, una vez formado el bleb, el análisis revela WSS disminuido en la pared de la lobulación. En otro trabajo similar de Cebal y col. (281), se realizó la misma técnica de supresión del “bleb” en 20 aneurismas, con análisis hemodinámico pre y post-bleb. Los resultados confirman que el bleb surge en el 80% de los casos en un área de elevado WSS, en el 77% de ellos coincide con el flujo de entrada en el aneurisma y en el 17% con el flujo de salida del aneurisma. Además, confirman también que una vez formado el bleb su pared soporta WSS disminuido. Un trabajo previo, sin embargo, había descrito resultados contrarios: en el trabajo de Boussel (246), realizaron el análisis en 7 aneurismas seguido radiológicamente en los que se demuestra crecimiento y para dicha área de la pared se calculó un WSS bajo.

El patrón de flujo intra-aneurismático depende fundamentalmente de la forma y dimensiones del saco aneurismático (256,282). El flujo puede describirse cualitativamente en simple y complejo, simple cuando forma un único vórtice estable en el tiempo y complejo cuando forma varios vórtices o son inestables (188,244). El impacto del flujo en la pared (“*inflow jet*”) puede ser concentrado (menor área) o difuso (mayor área). Diferentes trabajos realizados en estudios de casos y controles (aneurismas rotos y no rotos) coinciden en describir que los aneurismas rotos presentan con mayor frecuencia patrones de flujo complejos con múltiples vórtices (244,283,284), y menores áreas de impacto de flujo en la pared (233,283–285).

2.5.2. Aspectos geométricos y morfológicos del aneurisma cerebral.

La morfología del aneurisma (índices morfológicos y geometría de la arteria aferente respecto al aneurisma) constituye la variable independiente de esta Tesis Doctoral. El tamaño del aneurisma y diversos índices morfológicos se han empleado para predecir el riesgo de ruptura de los aneurismas. Sin embargo, en la presente Tesis Doctoral se estudia su relación con el volumen de sangrado, no con el riesgo de ruptura.

Los estudios clásicos que relacionan morfología y ruptura son estudios de casos y controles, en los que un grupo lo forman aneurismas rotos y el otro grupo aneurismas no rotos. Cuando comparamos la forma del aneurisma en los dos grupos, estamos asumiendo que la ruptura no cambia la forma. En realidad, desconocemos si la ruptura cambia la forma (o el tamaño) de un aneurisma al romperse. Ésta es una limitación de todos los trabajos de investigación en este campo, incluyendo la presente Tesis Doctoral. Existe un escaso número de artículos que estudian específicamente esta cuestión, y las conclusiones son contradictorias ya que algunos artículos refieren que la forma y el tamaño apenas cambian con la ruptura (286,287), mientras que otros describen que sí cambian (288–291). La dificultad radica en contar con pacientes que presenten una prueba de imagen poco antes de la ruptura del aneurisma y otra prueba de imagen tras la ruptura, situación que en la práctica es poco frecuente. A efectos de discusión de resultados, el presente trabajo asume, como la inmensa mayoría de artículos en este campo, que la morfología post-ruptura equivale a la morfología pre-ruptura.

Un trabajo clásico de casos y controles es el de Ujiie y col. (292) en 2001, en el que describieron un nuevo índice morfológico: el *aspect ratio* (AR), que es hoy en día uno de los más empleados. El AR se definió como el cociente entre la altura del aneurisma (altura perpendicular al plano del cuello) y el diámetro del cuello (292,293). Los autores evaluaron este índice en 72 aneurismas rotos y 78 aneurismas no rotos. Calcularon que el valor umbral de AR con mejor discriminación era 1.6, con casi el 80% de aneurismas rotos con AR superior a 1.6 y el 90% de aneurismas no rotos con AR inferior a 1.6. Dicho resultado fue significativo independientemente de la localización del aneurisma en el árbol vascular. El AR da una idea de lo elongado o alargado que es un aneurisma, aquellos con base estrecha y largos tienen por tanto mayor riesgo de ruptura, en comparación con los redondeados y de base ancha.

Sin embargo, si bien la mayoría de grupos de investigación en trabajos posteriores han corroborado los resultados del AR (284,294–301), otros han descrito que el AR no diferenciaba entre aneurismas rotos y no rotos en su casuística (244,302,303), y otros grupos encontraban diferencias pero con puntos de corte distintos de 1.6 (277,295,304). En el trabajo de Nader-Sepahi y col. (295), se incluyeron solo pacientes con aneurismas múltiples, de esta manera los aneurismas no rotos del propio paciente sirvieron como control respecto al aneurisma roto. El AR fue significativamente mayor en los aneurismas rotos (media 2.7) respecto a los no rotos (media 1.8). Por el contrario, en el artículo de Xiang y col. (244), analizaron variables morfológicas y hemodinámicas en 38 aneurismas rotos y 81 no rotos. En el análisis multivariable, la única variable morfológica que significativamente predecía la ruptura fue el “*size ratio*” (SR). El AR no fue significativamente diferente, y junto con el tamaño del aneurisma fueron las variables morfológicas con menor área bajo la curva ROC.

El “*size ratio*” (SR, o “*aneurysm-to-vessel size ratio*”) es otro de los índices morfológicos más empleados, fue descrito en 2008 por Dhar y col. (305). El SR se define como el cociente entre la altura máxima y el diámetro promedio de los vasos. La altura máxima es la distancia máxima desde la cúpula al centro del plano del cuello. El diámetro promedio de los vasos en un aneurisma lateral se calcula como diámetro promedio de la arteria aferente: el promedio entre el diámetro de la arteria aferente a nivel del cuello (D1) y el diámetro de la arteria aferente a una distancia $1.5 \times D1$ (D2). Sin embargo, para aneurismas de bifurcación (terminales) se realiza el promedio de forma similar, pero incluyendo vaso aferente y eferentes. En dicho artículo (305), el SR demostró asociarse al riesgo de ruptura más claramente que el AR. La asociación entre un valor de SR más elevado y un mayor riesgo de ruptura se ha confirmado en numerosos estudios posteriores (244,284,300,302,306–308). En el trabajo de Dhar se describieron 3 variables morfológicas nuevas: el SR, el ángulo de inclinación del aneurisma (ángulo de inclinación del saco aneurismático entre la altura máxima y el plano del cuello, tomando el que indica la inclinación del aneurisma respecto al flujo aferente), y el ángulo del vaso aferente (ángulo entre la línea central (*centerline*) de la arteria aferente y el plano del cuello, que informa de la dirección de entrada del flujo sanguíneo en el aneurisma). El ángulo de inclinación del aneurisma y el SR fueron los que presentaron una mayor área bajo la curva ROC en este trabajo de casos y controles, 0.85 y 0.83 respectivamente (305). En trabajos posteriores es frecuente el cálculo de un tercer ángulo, ángulo de flujo aferente (“*inflow angle*”), formado por la intersección de la altura máxima y la línea central de la arteria aferente (301,303,309). En el trabajo de Skodvin y col. (275),

que tiene la peculiaridad de analizar la morfología pre-ruptura en aneurismas que posteriormente se rompen y compararla con aneurismas no rotos, el ángulo de flujo aferente fue la única variable significativa en el modelo multivariable.

Otro índice morfológico empleado con frecuencia es el “*bottleneck factor*” (BF, o “factor de cuello de botella”) (310–312). Si el AR representa el cociente altura/cuello, el BF es el cociente anchura/cuello (313). El BF se definió originalmente como el cociente entre Dmax y el diámetro máximo del cuello (310,311), donde Dmax se definía como el diámetro máximo del aneurisma paralelo al cuello (es decir, la anchura máxima, que es el término que se utiliza con mayor frecuencia). Se ha descrito y evaluado también el índice “altura-anchura”: *height-to-width ratio* (HW). Se define como el cociente entre la altura perpendicular y la anchura máxima (312). En el artículo de Hoh y col. (312), estos dos últimos índices (BF y HW) fueron los únicos que significativamente predijeron la ruptura en el modelo multivariable, en un estudio de casos y controles analizando varias variables morfológicas.

Los cuatro índices morfológicos anteriores (AR, SR, BF, y HW) se agrupan bajo el término de índices morfológicos bidimensionales (310), ya que se calculan como el cociente entre dos diámetros unidimensionales (310). Los diámetros unidimensionales para describir la morfología del aneurisma son múltiples (285,305,312–317): el tamaño, la altura perpendicular (distancia máxima desde la cúpula a cualquier punto del plano del cuello), la altura máxima o absoluta (distancia máxima desde la cúpula al centro del plano del cuello), el diámetro del cuello (máximo, mínimo, o promedio), la anchura máxima (perpendicular al plano del cuello), el diámetro promedio de la arteria aferente o promedio de arteria aferente y eferentes, o la “altura a la protrusión” (“*bulge height*” o “*bulge location*”, altura perpendicular entre el plano del cuello y el plano de anchura máxima).

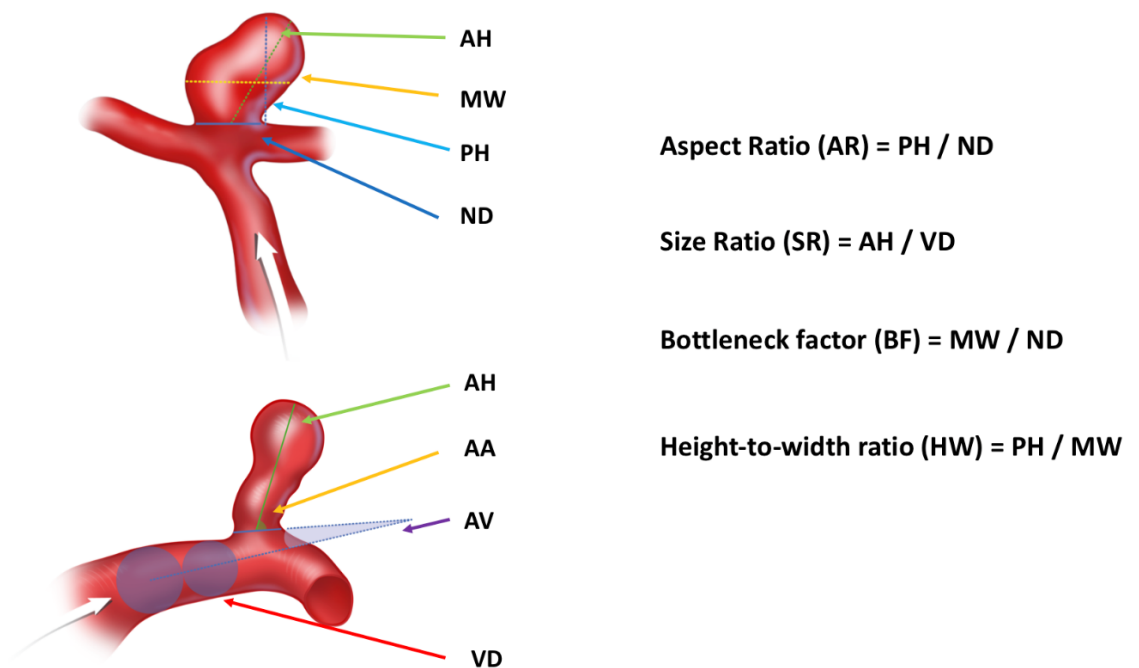
Es importante tener en cuenta que se han utilizado diferentes definiciones para la misma variable, dando lugar a una gran confusión en la literatura, que han analizado diversos autores en sus publicaciones (313,314). El mejor ejemplo de esta confusión es el tamaño del aneurisma, utilizado de manera rutinaria en la práctica clínica y en cualquier trabajo de investigación, o en grandes cohortes como ISUIA que describió que el tamaño era un determinante fundamental del riesgo de ruptura. Pues bien, se ha puesto de manifiesto que cada grupo de trabajo puede estar midiendo el tamaño de una manera distinta (313,314,318), las tres más frecuentes son: la distancia máxima entre dos puntos cualquiera del aneurisma (que

según su forma, puede asemejar a la altura, a la anchura, incluso al cuello) (285), la distancia máxima desde la cúpula al centro del plano del cuello (también llamada altura absoluta o altura máxima) (298), o el diámetro máximo paralelo al plano del cuello (también llamado anchura máxima) (299). De la misma manera, una medida tan empleada como es el cuello del aneurisma puede definirse como el diámetro máximo, mínimo, o promedio (314), aunque lo más frecuente es emplear el diámetro máximo del cuello.

Para el cálculo de los índices bidimensionales, de igual manera ocurre que en la literatura los autores han utilizado distintos numeradores o denominadores que los empleados cuando el cociente fue descrito por primera vez, creando gran confusión (313,314). En ocasiones, se debe a la falta de una descripción precisa cuando el índice fue descrito (304). Por ejemplo, el AR fue descrito como el cociente entre la altura del aneurisma y la anchura del cuello (292): para la altura, la ilustración mostraba una altura perpendicular al cuello, pero el texto hacía referencia a el diámetro máximo entre el cuello y la cúpula. En la gran mayoría de trabajos posteriores que calculan el AR, el numerador utilizado ha sido la altura perpendicular (194,199,275,305,307,315,316,319). Sin embargo, algunos autores han utilizado como numerador la altura máxima (294,299,302,303), y otros como la máxima distancia entre cualquier punto del cuello y cualquier punto de la cúpula (285). El SR fue descrito como el cociente entre la altura máxima y el diámetro promedio de los vasos, en el caso de este trabajo las definiciones son detalladas y no dejan lugar a dudas (194,199,275,299,305,307,319). Sin embargo, algunos trabajos utilizan como numerador el tamaño máximo (mayor distancia entre dos puntos cualesquiera del saco aneurismático) (285,302,308,315). Los índices BF y HW de igual manera están sujetos a confusión cuando no se ha empleado la definición original (275). En un trabajo de Lauric y col. (314), evaluaron 9 definiciones diferentes de AR, 6 definiciones de BF, y 3 definiciones de HW. En los artículos de la presente Tesis Doctoral se han empleado las definiciones originales de todas las variables, excepto para el ángulo de inclinación del saco aneurismático, que originalmente fue descrito como el ángulo entre el plano del cuello y la altura máxima tomando el ángulo próximo al flujo aferente. Como la cúpula del aneurisma habitualmente se inclina hacia la arteria eferente, este ángulo es habitualmente obtuso. El programa informático utilizado en nuestros trabajos (VMTKLab), calcula siempre los ángulos agudos, por tanto, el ángulo suplementario.

Figura 5: Resumen de variables morfológicas de los aneurismas cerebrales.

AH (*absolute height*): altura máxima; MW (*maximum width*): anchura máxima; PH (*perpendicular height*): altura perpendicular; ND (*neck diameter*): cuello o diámetro del cuello; AA (*aneurysm angle*): ángulo de inclinación del aneurisma; AV (*angle vessel*): ángulo del vaso aferente; VD (*vessel diameter*): diámetro de la arteria aferente; AR (*aspect ratio*); SR (*size ratio*); BF (*bottleneck factor*); HW (*height/width ratio*).



Por último, existen una serie de variables morfológicas tridimensionales (285,304,310,311), las más utilizadas son: la superficie del aneurisma, el volumen del aneurisma, el cociente entre volumen del aneurisma y área del cuello (VOR, o “*volume-to-ostium ratio*”), el índice de elipticidad (EI, o “*ellipticity index*”), el índice de no-esfericidad (NSI, o “*non-sphericity index*”), y el índice de ondulación (UI, o “*undulation index*”). Los programas informáticos utilizados para el análisis de la morfología aneurismática no emplean aproximaciones para calcular el volumen y la superficie del aneurisma (por ejemplo, el volumen de una esfera como volumen del aneurisma). El cálculo del volumen, por ejemplo, consiste en el sumatorio del volumen de todos los pequeños tetraedros que contiene el saco aneurismático en su volumen virtual (310). De manera similar, la superficie del aneurisma se calcula mediante el sumatorio del área de todos

los pequeños triángulos que forman la malla (*mesh*) que representa la pared del aneurisma (310).

Los índices UI, EI y NSI, se describieron por primera vez en el trabajo de Raghavan y col. (311). Se calculan mediante fórmulas matemáticas, en las cuales sus elementos comunes son el volumen y la superficie del aneurisma, así como el volumen y la superficie de la “envolvente convexa” (*convex hull*). La envolvente convexa, envoltura convexa, o cápsula convexa, es un concepto matemático que expresa la menor superficie que contiene completamente el aneurisma, pero es convexa en toda su superficie. Suele emplearse el ejemplo de una membrana de plástico tensa rodeando toda la superficie del aneurisma (310,311). La superficie y el volumen de la envolvente convexa siempre serán mayores que los del aneurisma, o en todo caso iguales si el aneurisma fuese una hemiesfera perfecta, pero nunca menores. Los tres índices (UI, EI, NSI) toman un valor que oscila entre 0 y 1. El índice de ondulación (UI) cuantifica las irregularidades y las lobulaciones en la pared aneurismática. Cualquier irregularidad hará aumentar la diferencia entre el volumen real y el volumen de la envolvente convexa. El UI representa el volumen encapsulado por fuera del volumen real pero contenido por el volumen de la envolvente convexa, en forma de porcentaje de este último. Para un aneurisma perfectamente convexo no existiría ningún espacio libre entre ambas superficies, y el UI sería 0. El índice de elipticidad (EI) cuantifica precisamente cuanto se aproxima la forma del aneurisma a un elipsoide ($EI=1$). El índice de no-esfericidad (NSI) cuantifica cuanto se aleja la superficie del aneurisma de una morfología esférica (de una hemiesfera). En una hemiesfera perfecta el NSI es 0 (también el UI y el EI). El distanciamiento de la forma esférica puede deberse a ondulación o a elipticidad, por lo tanto, el NSI puede considerarse una combinación de UI y EI.

3. JUSTIFICACIÓN DE LA LÍNEA DE TRABAJO Y TESIS

La hemorragia subaracnoidea (HSA), que habitualmente es debida a la ruptura de un aneurisma cerebral, supone un problema sanitario y de salud relevante para la comunidad. Pese a ser menos frecuente que otros tipos de ictus, su mortalidad es mayor y además afecta a población más joven, provocando una cantidad de años de vida perdidos similar a la provocada por el ictus isquémico y hemorrágico. Además de su elevada mortalidad, la morbilidad que produce en los pacientes que sobreviven también es muy significativa, ocasionando un elevado gasto sanitario y una pérdida de población activa.

El Servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre se ha distinguido particularmente en el campo de la hemorragia subaracnoidea. La HSA y el traumatismo craneoencefálico constituyen sus 2 grandes líneas de investigación. Dispone de un registro prospectivo de pacientes con HSA pionero en España, y además ha liderado la creación de un registro nacional multicéntrico de esta enfermedad. Por otro lado, ha participado en varios ensayos clínicos internacionales con fármacos para el tratamiento de la HSA, el vasoespasmo o el resangrado. El Hospital Universitario 12 de Octubre es un hospital terciario o de 3º nivel, de referencia a nivel nacional desde su creación. La población de referencia este centro es 600.000 habitantes del área sur de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), aunque debido a la presencia del helipuerto y su la reconocida experiencia de Medicina Intensiva y Neurocirugía, se atienden casos de otras áreas de Madrid y otras CCAA vecinas. Todo ello convierte a nuestro Servicio de Neurocirugía en un entorno idóneo para la investigación en la hemorragia subaracnoidea.

Siendo la HSA una enfermedad tan relevante e investigada, la justificación de la presente Tesis Doctoral la determina que su hipótesis no ha sido estudiada. Llama la atención que los factores determinantes de un mayor volumen de sangrado tras la ruptura de un aneurisma cerebral no han sido prácticamente estudiados (320). Sobre todo teniendo en cuenta que el pronóstico en la HSA ha demostrado estar muy relacionado con el volumen de sangrado inicial (93,151,152,158). En la revisión de la literatura realizada, solo se han identificado 3 artículos cuyo objetivo es similar a la presente Tesis: factores determinantes del volumen de sangrado aneurismático (ver apartado Discusión). Además, dichos trabajos se centran en variables clínicas y apenas consideran variables morfológicas. En el

presente proyecto, la morfología del aneurisma cerebral se ha analizado en detalle para después evaluar su relación con el volumen de hemorragia. Se han recogido también numerosas variables clínico-demográficas por si pudieran tener un efecto predictivo mayor que las variables morfológicas. La morfología del aneurisma cerebral si ha sido estudiada en detalle en las últimas décadas, pero el foco de atención se ha puesto siempre en el riesgo de ruptura y no en el volumen de hemorragia.

III - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

“El volumen de sangrado producido tras la ruptura de un aneurisma cerebral está relacionado con la forma del aneurisma y su relación espacial con las arterias sobre las que asienta.”

Objetivos:

Objetivo general:

Determinar la influencia de aspectos geométricos del aneurisma cerebral en el volumen de sangrado tras su ruptura.

Objetivos específicos:

- 1) Evaluar la precisión y fiabilidad del programa informático utilizado (VMTKLab) para la reproducción tridimensional de los aneurismas y cálculo de variables morfológicas.
- 2) Determinar la asociación entre el volumen de sangrado cerebral, calculado mediante técnica volumétrica computacional, y un total de 18 variables morfológicas, analizadas mediante reconstrucción tridimensional computacional del aneurisma cerebral.
- 3) Evaluar la posible asociación entre variables clínico-demográficas del paciente y el volumen de sangrado, que pudieran actuar como variables confusoras respecto de las variables morfológicas objetivo de estudio.

IV – MATERIAL Y **MÉTODOS**

1. Sinopsis y diseño del estudio de las 3 publicaciones de la Tesis Doctoral:

1º Artículo

Revisión de la literatura sobre aspectos hemodinámicos y geométricos del aneurisma cerebral. Punto de partida de la Tesis Doctoral sobre estado actual del conocimiento.

Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms.
Munarriz PM, Gómez PA, Paredes I, Castaño-Leon AM, Cepeda S, Lagares A.
World Neurosurg. 2016 Apr;88:311-319. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.031.
Cuartil de revistas científicas en “Cirugía” 2016: **Q2**

2º Artículo

Evaluación de la precisión y fiabilidad del programa empleado para reproducir y medir aneurismas cerebrales (VMTKLab), ya que se trata de un programa reciente (lanzamiento en Diciembre de 2014).

Se comparan las medidas obtenidas con el programa VMTKLab, que se basa en el AngioTC, con las medidas obtenidas en arteriografía cerebral (como estándar de oro). Para ello se analizan 40 de los primeros aneurismas de pacientes generados con el programa, y se evalúan 4 diámetros principales del aneurisma (cuello, altura máxima, altura perpendicular, y anchura). La concordancia entre los 2 métodos se analiza mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) y el método de Bland-Altman.

Reliability and accuracy assessment of morphometric measurements obtained with software for three-dimensional reconstruction of brain aneurysms relative to cerebral angiography measures.
Munarriz PM, Bárcena E, Alén JF, Castaño-Leon AM, Paredes I, Moreno-Gómez LM, García-Pérez D, Jiménez-Roldán L, Gómez PA, Lagares A.
Interv Neuroradiol. 2021 Apr;27(2):191-199. doi: 10.1177/1591019920961588. Epub 2020 Sep 30.
Cuartil de revistas científicas en “Cirugía” 2021: **Q4**

3º Artículo

Análisis de la asociación entre variables morfológicas del aneurisma cerebral y el volumen de sangrado cerebral tras ruptura del mismo, en 116 casos tras análisis morfológico detallado con el programa VMTKLab. Se evalúan 18 variables morfológicas, 12 variables clínicas, y 2 variables adicionales del aneurisma (localización y tipo). Se realizan correlaciones simples, regresión lineal múltiple, y un modelo gráfico probabilístico.

The influence of aneurysm morphology on the volume of hemorrhage after rupture.

Munarriz PM, Navarro-Main B, Alén JF, Jiménez-Roldán L, Castaño-Leon AM, Moreno-Gómez LM, Paredes I, García-Pérez D, Panero I, Eiriz C, Esteban-Sinovas O, Bárcena E, Gómez PA, Lagares A.

J Neurosurg. 2021 Sep 17:1-9. doi: 10.3171/2021.3.JNS21293. Online ahead of print.

Cuartil de revistas científicas en “Cirugía” 2021: **Q1**

2. Tipo de estudio y pacientes:

El proyecto de investigación se ha realizado en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario 12 de Octubre, en Madrid. Evaluado por el Comité de Ética de la Investigación de dicho hospital con entrada “TP17/0027” y fecha 19 de Enero de 2017.

El trabajo de investigación consiste en un estudio observacional analítico de cohorte con registro prospectivo y análisis retrospectivo. Este trabajo extrae los datos del registro o cohorte de pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) del Servicio de Neurocirugía del hospital 12 de Octubre. Se trata de una cohorte con registro de datos prospectivo. Incluye todos pacientes atendidos que presentan cualquier tipo de HSA espontánea, y no incluye el registro de pacientes que presentan HSA en relación con traumatismo craneoencefálico. Desde Diciembre de 2008 hasta Marzo de 2020, todos los pacientes admitidos de forma consecutiva presentando HSA en nuestro centro son considerados para inclusión en esta Tesis Doctoral.

Los criterios de inclusión en el presente trabajo son:

1- Edad igual o superior a 18 años.

- 2- HSA espontánea diagnosticada en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas.
- 3- Estudios radiológicos realizados en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas.
- 4- Realización de los 2 estudios radiológicos necesarios para el análisis: tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste y AngioTC craneal.
- 5- HSA debida a ruptura de aneurisma cerebral sacular.

Los criterios de exclusión son los siguientes:

- 1- Edad menor de 18 años.
- 2- HSA no aneurismática. Incluye tanto los casos en los que no se identifica causa de sangrado (HSA no filiada), como aquellos en los que la causa de sangrado espontáneo no se debe a un aneurisma cerebral (por ejemplo, malformación arteriovenosa (MAV), tumor cerebral, fístula dural cerebral o espinal, etc.).
- 3- HSA debida a ruptura de aneurisma cerebral fusiforme.
- 4- HSA diagnosticada después de las primeras 24 horas de inicio de los síntomas.
- 5- Antecedentes personales de HSA previa o ictus previo.
- 6- Ausencia de alguno de los dos estudios radiológicos necesarios para el análisis.
- 7- Presencia de 2 o más aneurismas cerebrales si no es posible identificar con seguridad cuál de ellos es el responsable del sangrado.
- 8- Incapacidad para completar el análisis posterior de las imágenes. En concreto, incapacidad para obtener la morfología final y sus medidas a partir de la reconstrucción con el programa informático VMTKLab. La obtención del volumen de sangrado pudo obtenerse en todos los casos incluidos, a partir del TC craneal sin contraste.

3. Variables clínicas:

Las variables clínicas no forman parte de la hipótesis de trabajo, en la cual el objetivo es evaluar la relación entre las variables morfológicas del aneurisma cerebral y el volumen de sangrado tras su ruptura.

Sin embargo, las variables clínicas o clínico-demográficas del paciente deben incluirse, ya que es necesario evaluar si ejercen un efecto de confusión estadística o de interacción. Es plausible también que las variables clínicas pudieran tener una mayor asociación y capacidad de

predicción del volumen de sangrado que la propia morfología del aneurisma, objeto de la hipótesis de esta Tesis.

Las variables clínico-demográficas incluidas en el análisis son:

- 1- Género
- 2- Edad del paciente en el momento de la HSA
- 3- Hipertensión arterial
- 4- Diabetes mellitus
- 5- Dislipemia
- 6- Tabaquismo
- 7- Alcoholismo o consumo excesivo de alcohol
- 8- Uso de drogas y drogadicción
- 9- Historia familiar de HSA
- 10- Fármacos antiagregantes
- 11- Fármacos anticoagulantes
- 12- Coagulopatía debido a enfermedad hepática (cirrosis o fallo hepático)

Las variables hipertensión, diabetes y dislipemia, fueron consideradas cuando existía un diagnóstico previo de las mismas o el paciente se encontraba en tratamiento farmacológico. Las variables tabaquismo, alcoholismo, y uso de drogas, fueron recogidas en la anamnesis con familiares o con el propio paciente.

La ausencia, en algunos casos de pacientes incluidos, de la mayoría de las variables clínicas se explica porque se trata de casos de pacientes que se presentan con HSA grave, inconscientes, y fallecen sin poder realizar la anamnesis. A ello se une que no pudieron localizarse familiares y no contaban con historial previo en nuestro hospital. Por ello, en casos puntuales solo pudo obtenerse la edad y el género.

Para demostrar la comparabilidad de los 2 grupos de pacientes, los incluidos y los no incluidos por presentar criterios de exclusión, se consideran las principales variables anteriores y adicionalmente dos variables más, la puntuación en las escalas de Fisher (que valora el volumen de sangrado de manera cualitativa) y la escala clínica de WFNS (*World Federation of Neurosurgical Societies*).

4. Análisis de la morfología del aneurisma cerebral:

El análisis de las variables morfológicas del aneurisma cerebral y su reproducción en tres dimensiones se ha realizado con el programa informático VMTKLab (*Vascular Modeling Toolkit Lab*), versión 1.6.1, de la empresa Orobix, con sede en Bérgamo (Italia).

Uno de los planteamientos de partida de esta Tesis Doctoral es la obtención de parámetros en relación con la morfología del aneurisma cerebral lo más exactos posibles. Para ello, realizamos una reproducción tridimensional del aneurisma gracias a este programa informático, que además calcula los principales diámetros y ángulos de manera semi-automática.

El programa VMTKLab emplea como fuente de datos para la reproducción de aneurismas el AngioTC. En nuestra serie, se emplea siempre el primer AngioTC en el momento del diagnóstico de la HSA. El estudio AngioTC se ha realizado en un equipo tipo “Brilliance” multicorte de 16 detectores (Philips Healthcare, Best, Países Bajos). Se inyecta una dosis de 90 mL de contraste iodado (Iohexol, 300 mg iodo/mL, Omnipaque 300, GE Healthcare) a una velocidad de 4.0 mL/s en una vena antecubital a través de una vía de calibre 20G, seguido por 40 mL de suero salino. La técnica de “bolus tracking” se basa en la detección del realce arterial mediante un detector “ROI” (*región of interest*), situado en este caso en el arco aórtico. La adquisición de las imágenes comienza 4 segundos después de alcanzar la atenuación predefinida en un umbral de 100–120 unidades Hounsfield. Las imágenes se reconstruyen con una sección de 1.0 mm de grosor y un incremento de 0.5 mm. Los datos son analizados en una estación independiente (IntelliSpace Portal, Philips Healthcare).

Manejo del programa VMTKLab:

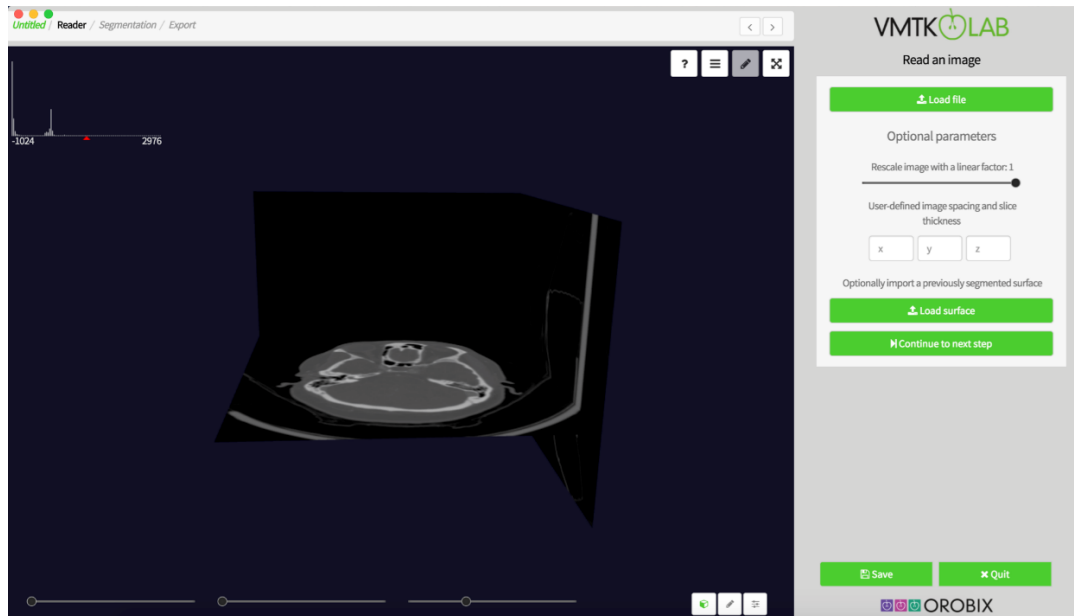
El programa VMTKLab cuenta actualmente con 8 módulos de trabajo: un módulo de carga simple de imágenes y visualización (*Viewer and exporter*), el módulo de segmentación (*Segmentation*), un módulo para la elaboración exclusiva de líneas de flujo (*Centerlines*), módulo de pre-procesado de superficies (*Surface pre-processing*), módulo de refinamiento de malla o red de superficie y volumen de aneurismas (*Meshing*), módulo para realizar estudios CFD mediante envío a Orobix (*CFD on the cloud*), módulo de post-procesado (*Post-processing*), y módulo de morfología del aneurisma (*Morphology*). Para nuestro estudio, hemos realizado la

reproducción y análisis de los aneurismas cerebrales empleando 4 módulos en el siguiente orden: *Segmentation*, *Surface pre-processing*, *Meshing*, *Morphology*.

Para comenzar, debemos utilizar el módulo de segmentación (*Segmentation*). El primer paso, es la carga de las imágenes radiológicas DICOM que utilizamos como fuente, seleccionamos las imágenes de AngioTC de un determinado paciente. Tras la carga del AngioTC en un volumen cúbico, debemos seleccionar el método de segmentación. El programa ofrece 5 métodos o algoritmos de segmentación: *colliding fronts*, *fast marching*, *threshold*, *isosurface*, *active tubes*. El método más empleado, para la mayoría de los pacientes, ha sido “*fast marching*”. Es, de hecho, el método recomendado en el tutorial del programa para segmentar aneurismas cerebrales. Consiste en seleccionar una semilla verde o fuente (*source*) que colocaremos en el interior del aneurisma. A continuación, colocaremos varias semillas rojas u objetivo (*target*) en los vasos sanguíneos, aferente y eferente, próximos al aneurisma. El algoritmo inicia un frente expansivo desde la semilla verde hacia las semillas rojas, donde se detiene, tras lo cual devuelve un volumen de iniciación (*initialization*). El segundo método empleado con más frecuencia ha sido “*colliding fronts*”. Este método según el tutorial es el más recomendado cuando queremos segmentar un vaso sanguíneo, estructura tubular. En este caso, seleccionamos dos semillas, verde y roja (*source*, *target*), en dos puntos de un vaso sanguíneo. El algoritmo inicia dos frentes expansivos, que surgen de cada semilla hacia su contraria y se detienen cuando llegan a ésta. De esta manera, se segmentan fragmentos de vasos, y cuando queremos reproducir un aneurisma éste debe encontrarse entre las dos semillas. Funciona mejor para aneurismas tipo lateral (*sidewall*) que para aneurismas de bifurcación. Independientemente del algoritmo elegido, el programa devuelve un volumen de iniciación. Inspeccionamos este volumen para que incluya el aneurisma en su totalidad, que hemos reconocido previamente del AngioTC cargado al colocar las semillas. El volumen de iniciación se debe segmentar, para lo cual el programa ofrece cuatro parámetros que pueden modificarse: número de repeticiones, escala de propagación, escala de curvatura, y escala de advección. Sin embargo, habitualmente los valores que el programa ofrece por defecto son los que más eficientemente realizan la segmentación (número de repeticiones: 300, escala de propagación: 0, escala de curvatura: 0, escala de advección: 1). Tras presionar el botón de segmentación, el programa calcula y devuelve una reproducción de nuestro volumen, que incluirá el aneurisma y los vasos adyacentes, y que guardaremos como archivo .stl.

Figura 6: Módulo de segmentación (*Segmentation*).

El primer paso del módulo de segmentación es la carga del estudio AngioTC del paciente.



El segundo módulo en este proceso es el módulo de pre-procesado de superficies (*Surface pre-processing*). Cargamos el archivo .stl resultado del módulo anterior. En este módulo “cortamos” (*clip*) las arterias aferente y eferentes a la longitud que deseamos conservar. Para ello, colocamos la semilla verde en el centro del aneurisma y las semillas rojas en dichas arterias a la distancia deseada. Una vez efectuado, este módulo permite también el suavizado (*smoothing*) de nuestro volumen (*mesh*), y permite marcar nuestros extremos arteriales como abiertos o cerrados, que elegiremos siempre como abiertos. Tras finalizar, guardaremos el resultado, que el programa guarda como archivo .vtp.

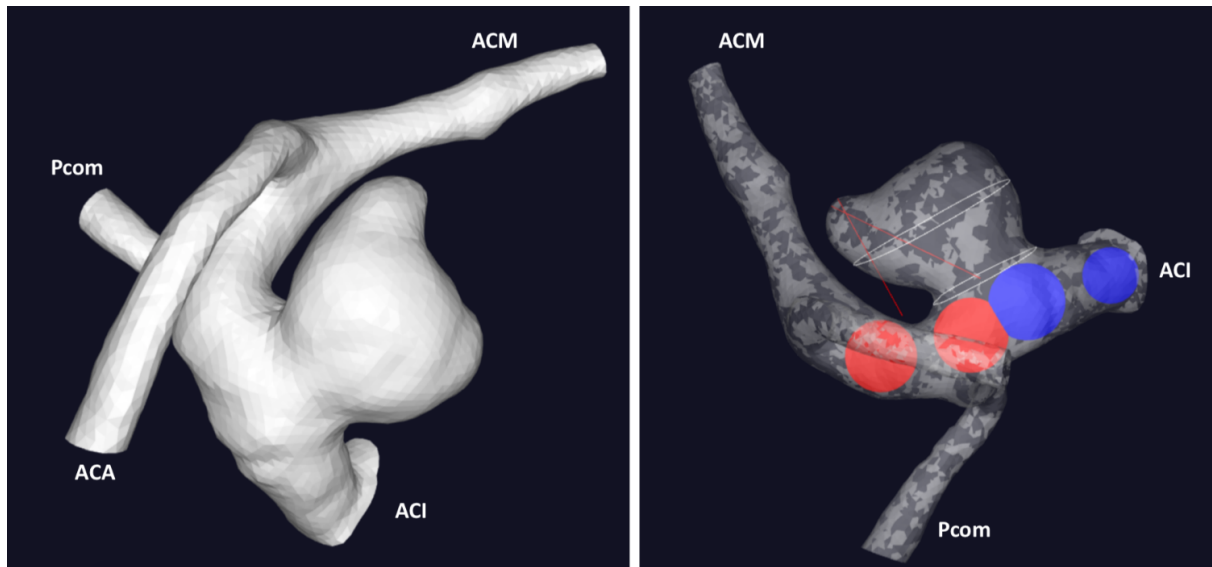
El tercer módulo es el módulo de refinamiento de la malla o volumen (*Meshing*). Cargamos el archivo .vtp resultado del módulo anterior. El módulo permite realizar un refinamiento del volumen (*mesh refinement*). El programa ofrece una barra en la que podemos desplazar el cursor hacia un extremo donde el volumen será más refinado y suave, donde el otro extremo representa un refinamiento grosero. Por defecto, el programa recomienda colocar el cursor en el punto medio de la barra. Un refinamiento más fino implica que los pequeños triángulos que forman la malla o superficie sean cada vez más pequeños, produciendo una superficie

cada vez más “suave” y también un mayor gasto computacional y tamaño de los archivos. El resultado del volumen es guardado como archivo .vtp.

El cuarto y último módulo en nuestro proceso es el análisis de morfología (*Morphology*). Debemos cargar el archivo resultado del módulo anterior. En primer lugar, el programa genera líneas de flujo (*centerlines*). Para ello, colocamos una o varias semillas verdes en el/los vasos aferentes al aneurisma, y las semillas rojas en los vasos eferentes. Este paso no tiene en realidad impacto sobre el cálculo posterior de variables morfológicas porque, aunque en teoría la elección del vaso aferente afecta al cálculo de ángulos, el programa precisa seleccionar de nuevo el vaso aferente en un paso posterior. A continuación, seleccionamos con el cursor el aneurisma. El siguiente paso es delinear el cuello del aneurisma. Una vez hecho, el programa considera aneurisma todo el volumen desde el plano del cuello en dirección al punto marcado como aneurisma. Por último, se generan unas esferas inscritas en los vasos aferente y eferentes. Debemos seleccionar la esfera aferente (*inlet sphere*) para el correcto cálculo de los ángulos. En los casos de aneurismas de la arteria comunicante anterior, seleccionamos siempre como arteria aferente aquella de mayor diámetro. El programa calcula de manera semi-automática, por tanto, una serie de diámetros y ángulos en el aneurisma. Se trata de un proceso parcialmente operador-dependiente por la necesidad de delinear el cuello e indicar la dirección del flujo (seleccionar la arteria aferente). El resultado es guardado en un archivo de datos, que permite extraer los mismos en hojas de cálculo (por ejemplo, Microsoft Excel).

Figura 7: Módulo de análisis de morfología (*Morphology*).

Izquierda: Captura del programa de un aneurisma de arteria carótida interna en la porción supraclinoidea. Se presenta el volumen sólido del aneurisma y las arterias relacionadas. En la parte inferior observamos la porción proximal de la carótida (ACI), y en la mitad superior observamos la bifurcación en arteria cerebral anterior (ACA) y media (ACM). Por detrás, oculta en parte podemos ver la arteria comunicante posterior (Pcom). *Derecha:* Captura del mismo aneurisma, en el módulo de morfología. El volumen del aneurisma se ha girado, de manera que observamos la porción proximal de la arteria carótida a la derecha, la bifurcación a la izquierda, y la arteria comunicante posterior hacia abajo. Las esferas azules indican el vaso que el operador ha seleccionado como vaso o flujo aferente. Los planos señalados con una línea blanca continua indican el plano del cuello y el plano de anchura máxima. Las dos líneas rojas continuas indican la altura perpendicular y la altura máxima.



El tiempo empleado para completar cada caso con el programa VMTKLab varía considerablemente. Para los pacientes en los cuales se consigue reproducir el aneurisma y son incluidos el tiempo es de 30-45 minutos, habitualmente. En cambio, para los pacientes en los cuales no se consigue avanzar en alguno de los pasos del proceso anterior, se insiste en el proceso hasta que finalmente se desestiman, el tiempo empleado es entre 2 y 3 horas por cada caso.

En los casos en los que conseguimos finalizar el proceso y reproducir el aneurisma cerebral, empleamos 10-15 minutos adicionales para aumentar la precisión de las mediciones. El programa en su módulo de análisis de Morfología, en el paso crítico de la delineación del cuello del aneurisma, cada vez que el operador delinea el cuello de una manera diferente las medidas son calculadas de nuevo. Variando la perspectiva del aneurisma (girando el aneurisma en el visor), podemos delinear el cuello del aneurisma desde otra perspectiva. Si el cuello se delinea correctamente, en realidad las variaciones en las mediciones son de un orden de magnitud de centésimas o milésimas de milímetro. Sin embargo, puesto que el Doctorando ha realizado el análisis con el programa en todos los casos, para aumentar la precisión en las mediciones el módulo de Morfología se ha repetido 5 veces, con 5 delineaciones de cuello y 5 conjuntos de medidas. A continuación, se ha calculado la media y la mediana para cada índice calculado por el programa informático. El valor que consideramos como final es la media o promedio de las 5 mediciones, para cada índice. Se ha elegido la media después de calcular para los 40 primeros casos el coeficiente de variación de todas las medidas (CV: desviación

estándar/media), y comprobar que el CV es mínimo demostrando gran homogeneidad. Todos los índices morfológicos han demostrado un coeficiente de variación menor del 10% tras repetir 5 veces, excepto el índice “ángulo del vaso aferente” que demostró un CV entre 10% y 30%.

Variables morfológicas:

El programa VMTKLab proporciona 17 variables morfológicas: 5 diámetros, 3 índices sencillos (cociente entre dos diámetros), 3 índices complejos, 2 variables de superficie, 2 variables de volumen, y 2 ángulos. Estas variables según la denominación del programa son, respectivamente: *absolute height*, *bottleneck diameter*, *neck diameter*, *parent vessel average diameter*, *perpendicular height*, *aspect ratio*, *bottleneck factor*, *size ratio*, *ellipticity index*, *non sphericity index*, *undulation index*, *convex hull surface area*, *sac surface area*, *convex hull volume*, *sac volume*, *aneurysm angle* (*aneurysm inclination*), *vessel angle*.

El programa calcula con precisión los 5 diámetros simples, que proporciona en forma de milímetros (mm) con 3 decimales. La superficie es calculada en milímetros cuadrados (mm²) y el volumen en milímetros cúbicos (mm³), también con 3 decimales. El programa no utiliza fórmulas aproximativas para el cálculo de la superficie o el volumen, sino que resultan del sumatorio del área de los triángulos que forman la superficie o el volumen de los tetraedros contenidos en el aneurisma, respectivamente. Los ángulos calculados son proporcionados en grados, también con 3 cifras decimales. Los 6 índices, simples o complejos, son proporcionados también con 3 decimales.

De las 17 variables anteriores, no empleamos 2 de ellas al ser variables intermedias: *convex hull surface area*, *convex hull volumen*. Se denominan en español superficie de “envolvente convexa” y volumen de “envolvente convexa”, respectivamente. Estas dos variables se utilizan en las fórmulas para el cálculo de los índices de elipticidad (EI, o “*ellipticity index*”) y de ondulación (UI, o “*undulation index*”), que el programa ya calcula. La envolvente convexa, envoltura convexa, o cápsula convexa, es un concepto matemático que expresa la menor superficie que contiene completamente el aneurisma, pero es convexa en toda su superficie.

A las 15 variables restantes, calculamos 3 variables adicionales que el programa no calcula, que consisten en índices simples como cociente entre dos diámetros. Estas 3 variables propias son: índice altura/anchura, índice

cuello/diámetro del vaso, e índice anchura/diámetro del vaso. Con ello, disponemos de un total de 18 variables morfológicas para el análisis.

Adicionalmente, incluimos para el análisis 2 variables que no pueden considerarse exactamente morfológicas o clínicas, pero que pudieran tener un efecto sobre la variable resultado. Estas variables son la localización del aneurisma en la circulación cerebral, y el tipo de aneurisma. En la primera consideramos 8 localizaciones diferentes del aneurisma cerebral: arteria comunicante anterior (Acom), arteria cerebral media (ACM), arteria comunicante posterior (Pcom), arteria carótida interna (ACI), arteria cerebral anterior (ACA, distal al segmento comunicante), arteria basilar, arteria cerebral posterior (ACP), y arteria vertebral. La segunda variable, el tipo de aneurisma, es una variable dicotómica de clasificación de los aneurismas en aneurisma laterales (*sidewall*), y aneurismas terminales o de bifurcación. Los primeros se sitúan en la pared lateral del vaso siendo el mismo arteria aferente y eferente. Los aneurismas terminales, en cambio, se localizan en la bifurcación de una arteria (aferente al aneurisma) en el punto donde se ramifica en 2 o más arterias distales (eferentes al aneurisma).

A continuación, definimos las 18 variables morfológicas empleadas en el estudio:

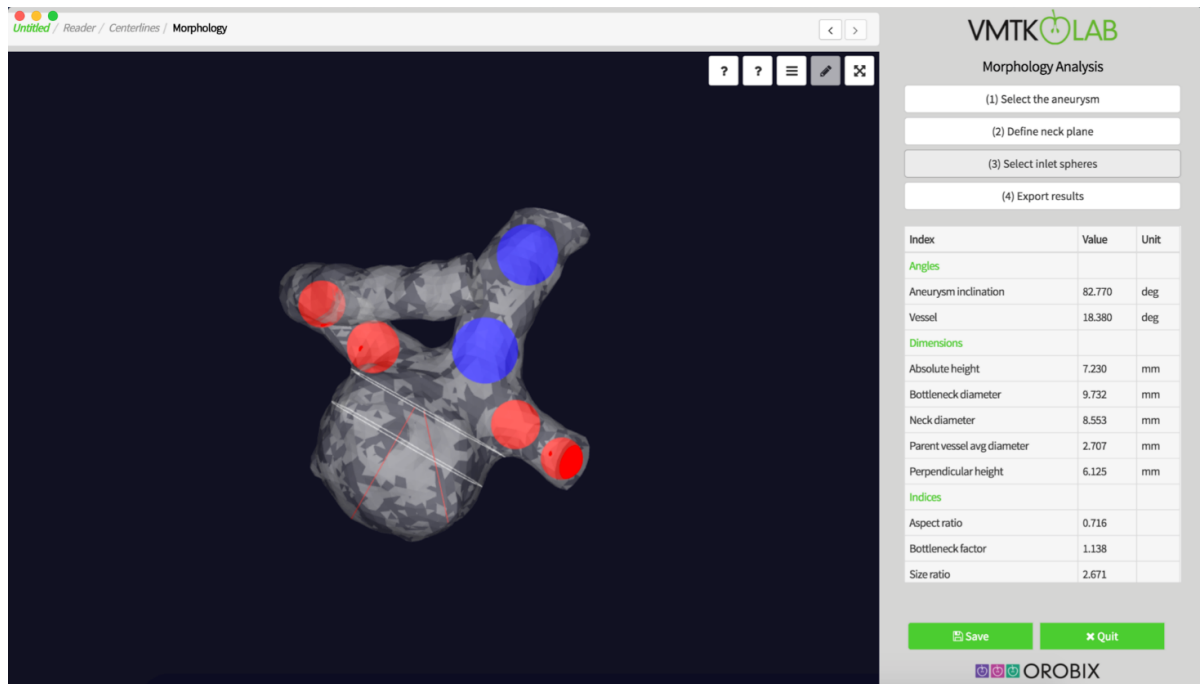
- 1) Altura máxima (*absolute height*): distancia máxima entre cualquier punto de la cúpula y el centro del cuello.
- 2) Altura perpendicular (*perpendicular height*): distancia máxima perpendicular entre dos puntos del plano del cuello y de la cúpula.
- 3) Anchura máxima (*bottleneck diameter*): diámetro máximo entre dos puntos de la cúpula, siendo paralelo al plano del cuello, por tanto, ortogonal a la altura perpendicular.
- 4) Cuello o diámetro del cuello (*neck diameter*): diámetro máximo del plano del cuello.
- 5) Diámetro de la arteria aferente (*parent vessel average diameter*): diámetro promedio de las esferas inscritas en la arteria aferente. El programa genera una serie de esferas inscritas en el vaso aferente, en las cuales se cumple que el diámetro de la esfera coincide con la sección transversal del vaso. El valor final es el promedio de las esferas contenidas en un segmento de vaso de

longitud igual al doble del diámetro de la primera esfera inscrita (más próxima al plano del cuello).

- 6) *Aspect ratio*: cociente entre altura perpendicular / diámetro del cuello.
- 7) *Size ratio*: cociente entre altura máxima / diámetro de la arteria aferente.
- 8) *Bottleneck factor*: cociente entre anchura máxima / diámetro del cuello.
- 9) Índice altura/anchura (*height/width ratio*): cociente entre altura perpendicular / anchura máxima.
- 10) Índice cuello/diámetro del vaso: cociente entre diámetro del cuello / diámetro de la arteria aferente.
- 11) Índice anchura/diámetro del vaso: cociente entre anchura máxima / diámetro de la arteria aferente.
- 12) Superficie del aneurisma (*sac surface area*): superficie del aneurisma.
- 13) Volumen del aneurisma (*sac volumen*): volumen del aneurisma.
- 14) Índice de ondulación (*undulation index*): el volumen contenido entre el aneurisma y volumen de “envolvente convexa” (*convex hull*), es decir: $1 - (\text{volumen aneurisma} / \text{volumen envolvente convexa})$.
- 15) Índice de elipticidad (*ellipticity index*): $1 - (18\pi)^{1/3} * (\text{volumen envolvente convexa})^{2/3} / (\text{superficie envolvente convexa})$.
- 16) Índice de no-esfericidad (*non-sphericity index*): $1 - (18\pi)^{1/3} * (\text{volumen aneurisma})^{2/3} / (\text{superficie aneurisma})$.
- 17) Ángulo del aneurisma o de inclinación del aneurisma: ángulo entre la altura máxima y el plano del cuello (el menor de ellos).
- 18) Ángulo del vaso aferente: ángulo entre la línea de flujo del vaso aferente (*centerline*) y el plano del cuello (el menor de ellos).

Figura 8: Variables morfológicas en el programa VMTKLab

Captura del módulo de morfología para un aneurisma de bifurcación de arteria cerebral media. En la parte derecha de la pantalla del programa se muestran algunas de las mediciones efectuadas.



Valoración de la morfología del aneurisma mediante arteriografía cerebral:

La arteriografía cerebral se emplea únicamente en 40 casos, para realizar la comparación de 4 diámetros principales del aneurisma medidos en la arteriografía frente a los obtenidos con el programa VMTKLab (ver IV - 6.1: Análisis estadístico del Artículo 2).

La arteriografía cerebral se realiza habitualmente en las primeras 48 horas tras el ingreso del paciente en nuestro centro. Se trata de una angiografía por sustracción digital 3D (3D-DSA, por sus siglas en inglés). Se emplea en nuestro centro un angiógrafo “Axiom Artis” (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemania). Las imágenes se obtienen mediante un arco en “C” con una velocidad rotacional de 48°/seg, cubriendo de +120° a -120°. La adquisición de imágenes comienza 2 segundos después de la administración de contraste iodado: 21 mL de medio de contraste a través

de un inyector a una velocidad de 3 mL/seg. El tiempo de adquisición de imágenes es de 5 segundos. Para la reconstrucción de las imágenes se emplea una estación de post-procesado “Leonardo” (Siemens).

5. Análisis volumétrico del volumen de sangrado tras HSA:

Para la medición volumétrica del volumen de sangrado utilizamos el TC craneal sin contraste. Empleamos el programa informático Analyze (versión 10.0; AnalyzeDirect, Stilwell, Kansas). Este método ha sido descrito en dos artículos previos de nuestro grupo de trabajo (151,158), en particular, ha demostrado presentar mayor reproducibilidad interobservador y una mejor predicción del pronóstico tras HSA (mayor área bajo la curva) en comparación con escalas de estimación cualitativa del volumen de sangrado (escala de Fisher, modificada de Fisher, y escala de Claasen) o semicuantitativas (escala de Hijdra).

El programa Analyze permite la carga del TC craneal con archivos en formato DICOM. Realiza una medición semiautomática del volumen, requiriendo la participación del operador. El método empleado es el de regiones de interés (ROI, *region of interest*). Dado un corte de TC que presenta sangrado, definimos un umbral de unidades Hounsfield que representen densidad sangre. Seleccionamos un punto o pixel que consideramos contiene sangre (semilla). El programa automáticamente añade o amplifica puntos vecinos a la semilla de densidad similar. De esta manera, propone un área para ese corte, aunque con la herramienta de selección manual de pixeles podemos aumentar en áreas de sangrado que no se han seleccionado o disminuir en otras que no lo son. Además de la herramienta de selección de pixel, también podemos variar el umbral (unidades Hounsfield) y observamos como cambia el área de sangrado propuesta. Una vez finalizado un corte determinado, debemos repetir el proceso en todos los cortes del TC que presentan sangrado. El programa suma el volumen de sangrado de todos los cortes considerados, y calcula el volumen en mililitros. El tiempo medio utilizado en cada caso es de aproximadamente 15 minutos. Para el trabajo hemos empleado la variable volumen total de sangrado intracraneal, que incluye el sangrado cisternal, intraventricular, y cerebral.

6. Análisis estadístico:

6.1. Artículo 2

El artículo número 2 consiste en la comparación de las medidas morfológicas obtenidas con el programa VMTKLab frente a las obtenidas mediante arteriografía cerebral, como forma de validar un programa informático relativamente novedoso (lanzamiento en Diciembre 2014). El programa VMTKLab utiliza las imágenes de AngioTC para reproducir el aneurisma cerebral. Realizamos la comparación con la arteriografía cerebral de sustracción digital por ser la prueba radiológica considerada estándar de referencia para el análisis morfológico de los aneurismas cerebrales, hasta la fecha.

El programa informático calcula un gran número de variables morfológicas del aneurisma cerebral, como hemos visto anteriormente el programa proporciona 17 variables, la mayoría de las cuales serían muy difícilmente calculables sobre la arteriografía convencional. Por ello, seleccionamos 4 variables morfológicas principales y sencillas de calcular en la arteriografía cerebral:

- 1) Altura máxima (*absolute height*): distancia máxima entre cualquier punto de la cúpula y el centro del cuello.
- 2) Altura perpendicular (*perpendicular height*): distancia máxima perpendicular entre dos puntos del plano del cuello y de la cúpula.
- 3) Anchura máxima (*bottleneck diameter*): diámetro máximo entre dos puntos de la cúpula, siendo paralelo al plano del cuello, por tanto, ortogonal a la altura perpendicular.
- 4) Cuello o diámetro del cuello (*neck diameter*): diámetro máximo del plano del cuello.

Las definiciones empleadas para el cálculo en arteriografía cerebral son las mismas definiciones utilizadas por el programa VMTKLab.

Para demostrar la validez y precisión del programa estudiamos los 40 primeros casos de aneurismas cerebrales reproducidos exitosamente con VMTKLab, que a su vez dispusieran de una arteriografía cerebral realizada. Los casos corresponden a pacientes atendidos por hemorragia

subaracnoidea entre 2012 y 2016, ya que arbitrariamente comenzamos estudiando los casos de ese periodo. En el caso de la medición en arteriografía, todos los casos fueron analizados por el mismo investigador, radiólogo intervencionista con 14 años de experiencia. En cuanto al programa VMTKLab, todos los casos fueron estudiados por el mismo investigador (el Doctorando), neurocirujano con 10 años de experiencia.

El análisis estadístico utilizado para evaluar el grado de concordancia entre cada par de mediciones consiste en el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (CCI) y en el análisis mediante el método Bland-Altman. El CCI se basa en el modelo de análisis de la varianza, se trata de un índice que toma valores entre 0 y 1. La interpretación habitual del CCI considera valores menores de 0.5 como concordancia pobre, entre 0.5 y 0.75 moderada, entre 0.75 y 0.9 buena, y mayor de 0.9 excelente. El cálculo del CCI se realizó con el programa informático *SPSS* (versión 22-0, IBM, Chicago, E.E.U.U). El modelo empleado para el cálculo del CCI, dada la naturaleza de nuestros datos, es un modelo aleatorio bidireccional, de medidas únicas y acuerdo absoluto.

El método de Bland-Altman evalúa también la concordancia o acuerdo entre dos variables cuantitativas. Para ello emplea el promedio o media de las diferencias (valor obtenido con un método menos valor obtenido con el otro método). En nuestro estudio, arbitrariamente la diferencia calculada es: valor obtenido mediante VMTKLab menos valor obtenido mediante arteriografía. Si las diferencias obtenidas entre ambas mediciones se deben a un error aleatorio o imprecisión aleatoria, el promedio de las diferencias será próximo a 0. El método gráfico de Bland-Altman muestra en el eje vertical la diferencia entre ambas mediciones y en el eje horizontal el promedio de ambas mediciones, para cada par de medidas o caso. Debe verificarse siempre si la distribución de las diferencias sigue una distribución normal. El análisis mediante el método de Bland-Altman se realiza con el programa *RStudio* (*RStudio: Integrated Development for R*, Boston, E.E.U.U) y el paquete “blandr” (Datta D. <https://github.com/deepankardatta/blandr>).

6.2. Artículo 3

El artículo número 3 evalúa la relación entre variables morfológicas del aneurisma cerebral y el volumen de sangrado tras su ruptura.

Debido al elevado número de pacientes con aneurismas saculares excluidos por no poder finalizar el proceso de estudio con el programa VMTKLab o bien por carecer de un AngioTC de suficiente calidad, el primer paso del análisis estadístico consiste en la comparación de las cohortes de pacientes incluidos (116 pacientes) y excluidos (193 pacientes). De esta manera, se evalúa la comparabilidad de ambas cohortes tratando de descartar un sesgo sistemático en la presencia de los pacientes en uno u otro grupo. Se evalúan las variables clínico-demográficas siguientes: edad, género, antecedentes personales como hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, alcoholismo o consumo excesivo de alcohol, uso de drogas y drogadicción, e historia familiar de HSA, escala clínica al ingreso (utilizando la escala *WFNS* – Anexo 3), estimación del sangrado inicial mediante la escala cualitativa de Fisher (Anexo 4), localización del aneurisma en la circulación cerebral, y por último el tamaño del aneurisma (altura máxima) dividido en 3 subgrupos (<5 mm, entre 5 mm y <10 mm, y >10 mm). Se han utilizado los test exacto de Fisher, chi-cuadrado, y test t de Student, para la comparación de proporciones, proporciones múltiples, y medias, respectivamente.

La segunda parte del análisis estadístico es propiamente la evaluación de correlación entre variables morfológicas del aneurisma o clínicas del paciente y el volumen de sangrado. Para ello, en primer lugar, se han realizado correlaciones simples de todas ellas. Se ha utilizado el coeficiente de correlación rho de Spearman puesto que la mayoría de las variables no se ajustan a una distribución normal. Las variables que demuestran ser significativas en la correlación simple se incluyen en un modelo de regresión lineal múltiple. Para la inclusión de variables en el modelo de regresión se utiliza “*forward conditional*”. Los análisis se realizan con el programa informático *SPSS* (versión 22-0, IBM, Chicago, E.E.U.U).

Adicionalmente, se realiza un modelo gráfico probabilístico para evaluar mediante otro método la relación entre las variables, y de esta manera reforzar o corroborar los resultados de la regresión múltiple. El modelo probabilístico ordena las variables en una estructura en forma de árbol. Nos permite observar cómo se estructuran las variables en conjunto, no sólo en una relación aislada con el volumen de sangrado, pudiendo detectar el rol que posee cada una de ellas dentro del conjunto. Para ello se utiliza el algoritmo Chow-Liu. El análisis probabilístico se realiza con el programa *RStudio* (*RStudio: Integrated Development for R*, Boston, E.E.U.U) y el paquete “*corrplot*” de Taiyun Wei y Viliam Simko (versión 0.84, <https://github.com/taiyun/corrplot>).

V – RESULTADOS

1º ARTÍCULO:

Revisión de la literatura sobre aspectos hemodinámicos y geométricos del aneurisma cerebral.



Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms

Pablo M. Munarriz, Pedro A. Gómez, Igor Paredes, Ana M. Castaño-Leon, Santiago Cepeda, Alfonso Lagares

Key words

- Cerebral aneurysm
- Computational fluid dynamics
- Hemodynamics
- Rupture
- Wall shear stress
- Wall tension

Abbreviations and Acronyms

- 3D**: Three-dimensional
AR: Aspect ratio
BA: Basilar artery
CFD: Computational fluid dynamics
ICA: Internal carotid artery
MCA: Middle cerebral artery
MRA: Magnetic resonance angiography
PCA: Posterior cerebral artery
SR: Size ratio
WSS: Wall shear stress

Department of Neurosurgery, University Hospital "12 de Octubre", Complutense, University of Madrid, Madrid, Spain

To whom correspondence should be addressed:
 Pablo M. Munarriz, M.D.

[E-mail: pablonmunarriz@gmail.com]

Citation: World Neurosurg. (2016) 88:311-319.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.01.031>

Journal homepage: www.WORLDNEUROSURGERY.org

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2016 Elsevier Inc.
 All rights reserved.

INTRODUCTION

The prevalence of intracranial aneurysms in the general population is approximately 2%–3%.^{1,2} The most serious complication of aneurysms is their rupture and the resulting intracranial hemorrhage into the subarachnoid space, which is associated with high mortality and morbidity.^{3,4} As a consequence of the more frequent detection of unruptured aneurysms, a dilemma has emerged about treating this condition,⁵ because although the prevalence of aneurysms is high in the general population, the rate of rupture is not (the incidence of subarachnoid hemorrhage is approximately 10 per 100,000 person-years^{4,6}). Furthermore, the preventive treatment (both surgical and endovascular) of unruptured aneurysms is not free of risk.⁷ The ideal scenario would be to determine exactly those aneurysms that

■ **BACKGROUND:** Rupture is the most serious consequence of cerebral aneurysms, and its likelihood depends on nonmodifiable and modifiable risk factors. Recent efforts have focused on analyzing the effects of hemodynamic forces on the initiation, growth, and rupture of cerebral aneurysms. Studies of the role of hemodynamics in the physiopathology of intracranial aneurysms fall between mechanical engineering and molecular biology.

■ **METHODS:** This review summarizes the basic principles of the effect of hemodynamic forces on the cerebral vascular wall.

■ **CONCLUSIONS:** The size of the aneurysm dome is the most common parameter used in clinical practice to estimate the risk of rupture. However, relying only on aneurysm size means excessively simplifying a more complicated reality. Aneurysms emerge in areas of the vascular wall exposed to high wall shear stress. The direction in which blood flows once an aneurysm forms depends on aspects such as neck diameter, its angle with respect to the parent artery, the parent vessel caliber, the caliber or the angle of efferent vessels, and aneurysm shape. The progression and rupture of aneurysms have been associated with zones of the aneurysm wall exposed to both high and low wall shear stresses. Advances in this challenging and growing field are intended to predict more precisely the risk of rupture of aneurysms and to better understand the mechanisms of origin and growth of aneurysms.

will never rupture and those that will; we could then treat only the latter. Research efforts have accordingly been dedicated to developing statistical models that predict aneurysm rupture more accurately. Size and location in anterior or posterior circulation are classic risk factors, but in the last decade, hemodynamic factors have been introduced as a promising tool to improve rupture predictions.

The initiation of cerebral aneurysms has a congenital and an acquired component.^{8,9} As in many conditions that are multifactorial (e.g., hypertension, type 2 diabetes), external factors act in concert with a predisposing genetic background to promote the development of the disease. Regarding the genesis, development, and further rupture of cerebral aneurysms, there have been advances in 3 different fields of knowledge: genetics; the molecular aspect and its conceptualization as an inflammatory disease; and the biophysical aspect. Considerable research effort is being

placed on the first 2 topics, which are out of the scope of this review.

More recently, there has been an increasing interest in hemodynamics and the effect of blood flow in the pathogenesis of cerebral aneurysms. Technological advances, particularly in computer software, account for most advances in this field because many studies rely on computational simulations of blood flow and aneurysms. The purpose of this review is to highlight and summarize the basic principles of hemodynamics as related to cerebral aneurysms.

DISCUSSION

Research Methods in Cerebral Hemodynamics

Radiologic imaging techniques are the oldest and most accessible methods of study. These techniques afford the advantage of providing real patient data that are not based on previous assumptions.

Radiologic studies yield valuable information about the geometrics and disposition of the aneurysm¹⁰ (static information) but also possess disadvantages in that they poorly measure variables such as blood velocity and do not measure variables such as pressure.^{11,12} Radiologic techniques used more frequently include three-dimensional (3D) digital subtraction angiography or 3D rotational angiography, magnetic resonance angiography (MRA), and computed tomography angiography.^{10,13,14} In vitro aneurysm models or phantoms have been used as an artificial replica of real aneurysms^{15,16}; the models can be made of acrylic (rigid) or silicone (elastic). In vivo animal models have also been developed of mice, rabbits, and dogs. For example, cerebral aneurysms developed in hypertensive rats with ligation of 1 or both common carotid arteries on the vessels in which hemodynamic stresses were apparently increased.¹⁷ These findings suggest a causal relationship between hyperdynamic flow conditions and the formation of aneurysms.

The development of computational fluid dynamics (CFD) as a result of improvements in computer software first used in fluid engineering and applied to biomechanics has revolutionized studies in the last 2 decades. The use of CFD explains the increasing number of investigations in this field.^{12,18-21} CFD studies apply

mathematical models to simulate blood flow conditions, the shapes of vessels and aneurysms, velocity, and forces such as tension or shear stress (Figure 1). Depending on which formulas and assumptions are used, the simulation adjusts more or less to biological reality. It is important to determine whether researchers used pulsatile or continuous flow conditions, Newtonian or non-Newtonian fluid considerations, rigid or elastic conditions on the vessel wall, and patient-specific flow conditions or flow conditions from healthy individuals.^{13,22-26} CDF studies have also been used to study the effect of therapeutic devices such as coils or stents on aneurysmal flows and to design new devices.^{27,28} CFD simulations still require a considerable number of personnel and a significant investment of time, which is 1 important reason why this tool is used more in research than in clinical practice.^{20,29,30} However, CFD technology is in its infancy for predicting risk of aneurysm rupture, and it will likely advance in the future.^{13,31}

Blood Flow Variations Produce Physical Forces that the Elements of the Vessel Wall Are Able to Detect and Transform into Biological Responses

The blood vessel wall is exposed to physical forces, and it does not ignore such stimuli. Instead, the vessel wall reacts at

the molecular level by increasing or decreasing protein synthesis, varying genetic expression, or acting on the cellular cycle to cause proliferation or apoptosis.³²⁻³⁸ There is increasing interest in determining how a physical force is transformed into a biological (molecular) response on the wall of the blood vessels. Which element of the vessel wall acts as a sensor? The mechanisms and signaling pathways that first sense and then translate the mechanical stimulus remain poorly understood.^{21,39} The membrane proteins of the endothelial cells, the cytoskeleton, the intercellular junctions between the endothelial cells, and the proteins of the basal membrane have all been considered.^{32,39-41}

Wall shear stress (WSS) is perhaps the most well-studied force acting on vessel walls. A certain level of stress on the vessel wall has been shown to be necessary and beneficial to normal functioning.^{32,33,41,42} Physiologic levels of WSS promote endothelial cell survival, the correct alignment of endothelial cells in the direction of blood flow, the secretion of vasodilator and anticoagulant elements, and an overall atheroprotective phenotype.^{39,40,42} Conversely, low levels of WSS and sustained high levels of WSS have been implicated in the pathogenesis of vascular diseases. Low levels of WSS lead to the release of proinflammatory and prothrombotic factors such as interleukin 1 and interferon gamma and chemotactic factors attracting blood inflammatory cells, which results in the endothelial cells possessing an atherogenic phenotype.^{39,40,43}

Two Fundamental Types of Saccular Aneurysms: Sidewall and Bifurcation

Aneurysms can be either saccular or fusiform. Because most intracranial aneurysms are saccular,³⁶ we focus our discussion on this type of aneurysm (Figure 2). Sidewall saccular aneurysms are located on the lateral walls of arteries; the afferent and efferent flow is on the same vessel.^{20,44} The flow jet typically impinges first on the neck of the aneurysm and rarely on the dome.⁴⁵ Intracavernous portion or supraclinoid segment aneurysms of the internal carotid artery (ICA) are examples of sidewall aneurysms. On the other hand, in bifurcation (or terminal) aneurysms, the blood flow from the afferent or parent artery splits to 2 or

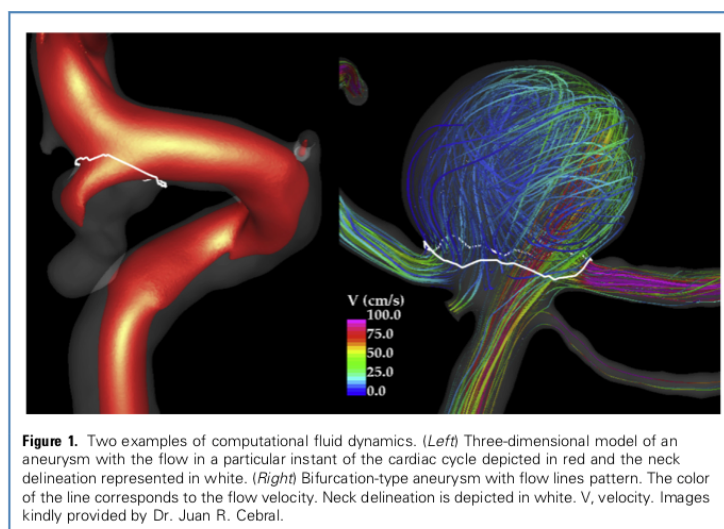


Figure 1. Two examples of computational fluid dynamics. (Left) Three-dimensional model of an aneurysm with the flow in a particular instant of the cardiac cycle depicted in red and the neck delineation represented in white. (Right) Bifurcation-type aneurysm with flow lines pattern. The color of the line corresponds to the flow velocity. Neck delineation is depicted in white. V, velocity. Images kindly provided by Dr. Juan R. Cebal.

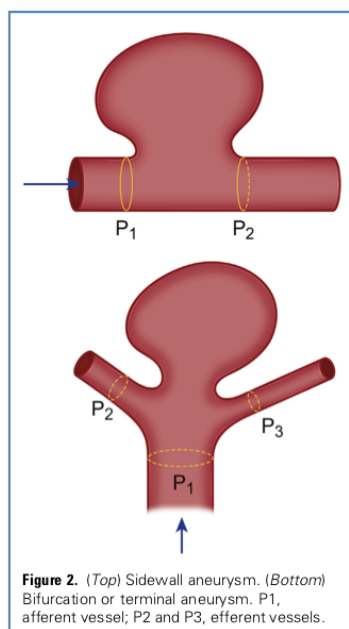


Figure 2. (Top) Sidewall aneurysm. (Bottom) Bifurcation or terminal aneurysm. P1, afferent vessel; P2 and P3, efferent vessels.

more efferent arteries.^{44,46} The blood flow jet often impinges directly on the dome of the aneurysm.^{45,47} Examples of bifurcation aneurysms are those located in the middle cerebral artery (MCA) or basilar artery (BA) bifurcations.

Two Fundamental Types of Forces Acting on the Vessel Wall

Vessel walls sustain 2 significant forces: wall tension and WSS (Figure 3).^{32,48} The wall pressure is perpendicular to the surface and represents the kinetic energy of the blood transformed into inertial force on the impact site of the jet flow³²; the wall tension is the force exerted by the wall of equal magnitude and in the opposite direction. Isaksen et al.⁴⁹ reported computations of wall tension and flow velocity in a bifurcation-type aneurysm (patient-based unruptured MCA aneurysm). These investigators reported a maximal wall tension on the impingement region in the aneurysm dome. Furthermore, the wall tension was the highest at the peak systole. The location of the maximal velocity was distinct and was located near the neck of the aneurysm.

WSS is a dynamic frictional force induced by a viscous fluid moving across

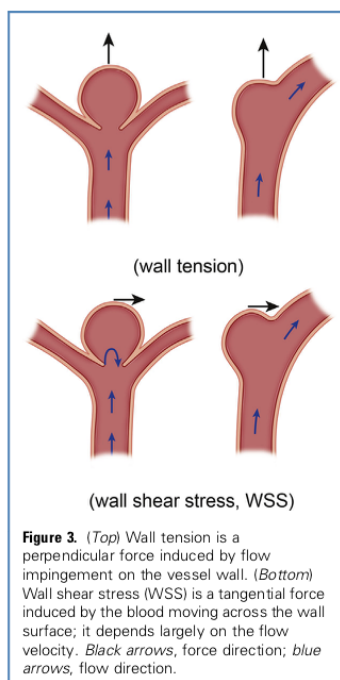


Figure 3. (Top) Wall tension is a perpendicular force induced by flow impingement on the vessel wall. (Bottom) Wall shear stress (WSS) is a tangential force induced by the blood moving across the wall surface; it depends largely on the flow velocity. Black arrows, force direction; blue arrows, flow direction.

the surface of a solid material.⁵⁰ WSS is tangential to the wall and increases when the velocity or viscosity of the blood increases.^{32,49,41,51} Although the mechanisms by which WSS influences the vessel wall are still not understood, it is accepted that WSS plays a central role in cerebral aneurysm pathogenesis.^{11,20,41,52-57} Furthermore, the effect of WSS on initiation contrasted with growth and rupture might be different. WSS has featured in most hemodynamic studies within the last decade. Hoi et al.,⁵⁸ using idealized sidewall aneurysm models, found that flow velocity and consequent WSS on the distal side of the neck intensified as the degree of parent vessel curvature increased. In addition, WSS increased as width of the neck increased.

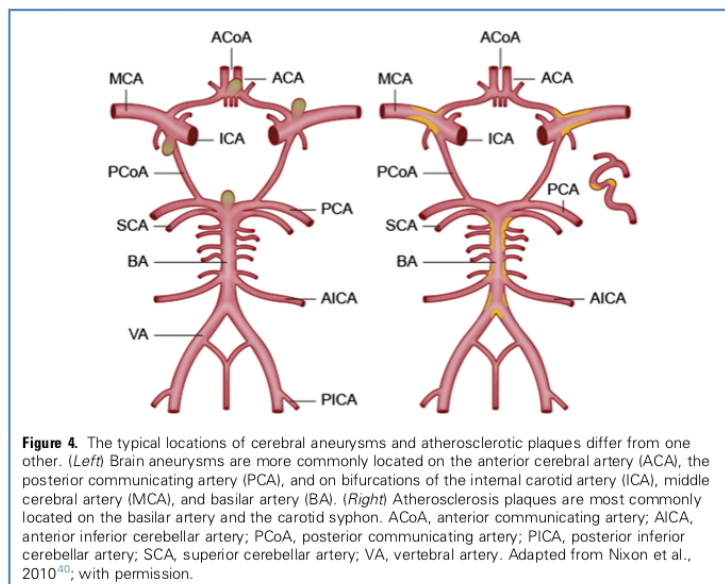
Aneurysm Initiation Regions Are Related to High-WSS Regions, and Atherosclerosis Is Related to Low-WSS Regions

Considering the incidence of atherosclerosis and cerebral aneurysms in the general population, relevant risk factors

can be established via epidemiologic investigations. Common risk factors of both atherosclerosis and cerebral aneurysms include arterial hypertension and smoking.⁵⁹ Because the entire vascular system is exposed to these risk factors, one might expect to observe a random distribution of aneurysms and atherosclerotic lesions throughout the arterial tree. However, the distribution of such lesions proves to be far from random.^{40,60,61} Cerebral aneurysms tend to occur preferentially, even predictably, at certain locations; atherosclerotic plaques occur preferentially at locations distinct from those of aneurysms (Figure 4). This phenomenon supports the hypothesis that specific flow conditions in these regions may modulate the pathogenesis of vascular disease.

The natural history of cerebral aneurysms includes 3 stages: origin, enlargement, and rupture. It is accepted that aneurysm initiation regions are related to high-WSS areas^{35,48,52,56,57,62,63}; atherosclerotic plaques occur in regions of low WSS.^{33,40,42,50} Gao et al.⁵⁷ reported a rabbit aneurysm model in which by occluding both common carotid arteries, increased flow in the BA was consequently observed. High WSS induced at the basilar bifurcation resulted in aneurysms at the basilar bifurcation. Although it is generally accepted that aneurysms develop in high-WSS regions, conflicting findings exist regarding growth and rupture because these conditions have been shown to persist in both low- and high-WSS regions.^{29,40,53,64} Two theories exist^{36,52}: a low-flow theory that relates ruptures with areas of flow stagnation and low WSS^{20,41,55,65-72} and a high-flow theory pointing to regions of increased flow and shear stress as being related to rupture.^{47,52,73-74} In a recent review, Meng et al.³⁶ suggested that both theories may possibly be valid and that rupture might occur in both low- and high-WSS regions.

When an aneurysm is already formed, its dome typically experiences lower-than-physiologic levels of WSS (although the situation depends on shape and flow characteristics; see below). Lower-than-physiologic levels of WSS are related to inflammatory response and



atherosclerosis.⁴⁰ Kadasi et al.⁷⁵ semiquantitatively assessed the wall thickness of 16 aneurysms during surgery. These investigators also performed CFD flow simulations and reported that thinner regions on the aneurysm wall were related to low WSS and flow stasis. Boussel et al.⁴¹ reported an MRA-based study of 7 patients with aneurysms that were not suitable for treatment; only surveillance was carried out. These investigators used 2 studies of MRA separated by a mean of 16 months. They reported that aneurysms that grew did so at regions of the wall with low WSS. Aneurysm blebs or secondary lobulations that some aneurysms present were related in 1 study⁷⁶ to high-WSS regions on the wall of the aneurysm before the bleb was formed. However, in another study,⁷⁷ bleb formation was correlated with low-WSS areas before the bleb arose. Moreover, another report⁷⁸ related high WSS with tendency toward recanalization near the remnant neck of partially embolized aneurysms. Similarly, a recent report analyzing the effect of flow diverter devices on aneurysm hemodynamics with pre- and posttreatment CFD studies revealed a possible correlation between flow reduction (lower velocity and lower

WSS) and higher aneurysm occlusion rate.⁷⁹

Principal Determinants of Flow Velocity and WSS Are Vessels Calibers, Curvature, the Angle Between Them, and Neck Width

The geometric arrangement of the cerebral vasculature is the primary determinant of the magnitude and spatial distribution of the forces acting on the vessel wall such as wall tension or WSS.^{33,50,66,76,80,81} In the case of WSS, flow velocity is the factor that is directly related to this frictional force. Intra-aneurysmal flow patterns have been shown to vary with afferent vessel caliber or its angle with respect to the aneurysm,^{44,45,50,82,83} efferent vessel caliber or their angle with respect to the aneurysm,^{66,84} aneurysm shape,^{76,85} and neck width.⁶⁶

For instance, BA bifurcation is typically symmetric with respect to both the angles and calibers of the 2 posterior cerebral arteries.⁸⁴ Alnaes et al.⁸⁴ simulated a model of BA bifurcation with varying angles and radii of the initial segments of the posterior cerebral artery (PCA). Both WSS and wall tension were found to increase at the origin of the PCA with decreased radii or larger branching angles. These findings are consistent

with epidemiologic data demonstrating that aneurysms are more frequent at asymmetric basilar bifurcation^{60,61} and experimental models such as those of Ujiie et al.⁶⁶ These investigators found that flow toward the inside of the aneurysm decreased if efferent arteries were configured symmetrically in an animal bifurcation model. Increased inflow in the aneurysm was also shown to occur when the neck width increased. In the study of Alnaes et al.⁸⁴ noted earlier, the outflow pressure was also reduced in 1 of the PCAs to simulate the hemodynamic effect of an arteriovenous malformation in which the outflow pressure is lower and the flow rate on the side of the malformation is higher. Increased WSS was reported on the side with the higher flow. This finding corresponds to the higher observed incidence of aneurysms on arteries feeding arteriovenous malformations.⁸⁶

Principle of Minimum Work (Optimality Principle) in the Cerebral Vasculature

The principle of minimum work predicts the geometric configuration of an arterial bifurcation with a minimum of energy dissipation as a result of frictional resistance. The WSS is minimized when the relation of angles and radius of the vessels in a bifurcation follows the principle of minimum work.^{87,88} In 1926, Murray stated that when a parent blood vessel branches into daughter vessels, the cube of the radius of the parent vessel is equal to the sum of the cubes of the radii of the daughter blood vessels (Murray's Law):

$$(r_0)^n = (r_1)^n + (r_2)^n$$

Therefore, the exponent n in a theoretical situation of minimum energy dissipation is 3.^{87,88} Murray's Law also predicts the conformation of angles,⁶⁰ but this discussion is beyond the scope of this article.

Rossitti and Löfgren⁸⁹ attempted to prove such a law in cerebral vasculature by analyzing 174 analog angiographs of individuals classified as normal. These authors measured the radii and angles of bifurcation of the MCA, ICA, and BA. An exponent of 2.9 was obtained for the radius, which is close to the theoretical value of 3. However, the angles measured on the real

angiographs were considerably different from those predicted mathematically. The investigators concluded that the process of branching of the brain vasculature obeys the principle of minimum work. In a later study, Ingebrigtsen et al.⁶⁰ analyzed a series of 107 3D digital subtraction angiograms of the same 3 types of bifurcation that included aneurysms in 13% of the bifurcations. An exponent of 1.6 was calculated for the ICA and BA bifurcations, and an exponent of 2.9 was calculated for the MCA bifurcations; these differences are statistically significant. The angles found were significantly different from those predicted mathematically. Ingebrigtsen et al. hypothesized that the unique anatomy of the circle of Willis in which a confluence of flow from 3 vessels

(both ICAs and the BA) exists was responsible for the deviations from normal branching; this anatomy might induce more complex hemodynamic conditions.^{60,90} The investigators concluded that bifurcations beyond the circle of Willis (i.e., the MCA) closely approximated optimality principles, whereas the bifurcations within the circle of Willis (i.e., the BA and ICA) did not.

Flow Patterns Differ in Sidewall and Bifurcation Aneurysms

The flow pattern refers to the direction of flow lines inside a given aneurysm (Figure 5). This pattern depends on the size and shape of the aneurysm, the neck position, and the flow and angle of the afferent and efferent vessels.^{66,91}

In sidewall aneurysms, the afferent flow impinges on the distal side of the neck, ascends toward the dome over the distal aspect, descends over the proximal side of the wall, and returns to the parent vessel (Figure 5).^{49,45} In bifurcation or terminal aneurysms, the inflow typically impinges directly on the dome and then moves down the dome in the direction of the neck and efferent arteries (Figure 5).^{45,53} This explanation simplifies the complexity of intra-aneurysmal flow, although other possibilities are encountered in practice.^{47,73}

In terms of a sidewall aneurysm, the inflow impact is localized on the distal side of the neck, and consequently, an increased wall tension is expected. The flow velocity at this point is high because the flow is directed toward the dome; the WSS is high on the distal side of the neck.^{34,55,67} The wall tension is expected to be low at the dome because the flow does not impinge on it directly, but WSS at the dome may be high or low depending on the velocity of the flow and the particular characteristics of the aneurysm. In a bifurcation aneurysm, the inflow more often impinges directly on the dome, and consequently, the wall tension is expected to be high.⁴⁹ The flow velocity at the dome (and WSS) can be explained as being either higher⁴⁷ or lower^{45,49} depending on the specific flow pattern within the aneurysm. The flow velocity and WSS are expected to be increased at the neck of the bifurcation aneurysm,^{49,55} but the wall tension is not because the inflow did not impinge directly on the neck.

Several investigations have related the complex flow patterns inside an aneurysm with an increased risk of rupture.^{11,20,73,92-94} Xiang et al.²⁰ found that 23 of 38 ruptured aneurysms (61%) exhibited complex flow with multiple vortices, and 61 of 81 unruptured aneurysms (75%) exhibited simple flow patterns with a single vortex. A smaller impingement flow area has also been described as a risk factor for aneurysm rupture^{11,73,74,92,95}; a larger impingement region on the aneurysm would carry a protective effect.

Aneurysm Shape and the Risk of Rupture

The shape of an aneurysm is not precisely a hemodynamic aspect but is static. Nonetheless, it has been demonstrated that minor variations in aneurysm shape

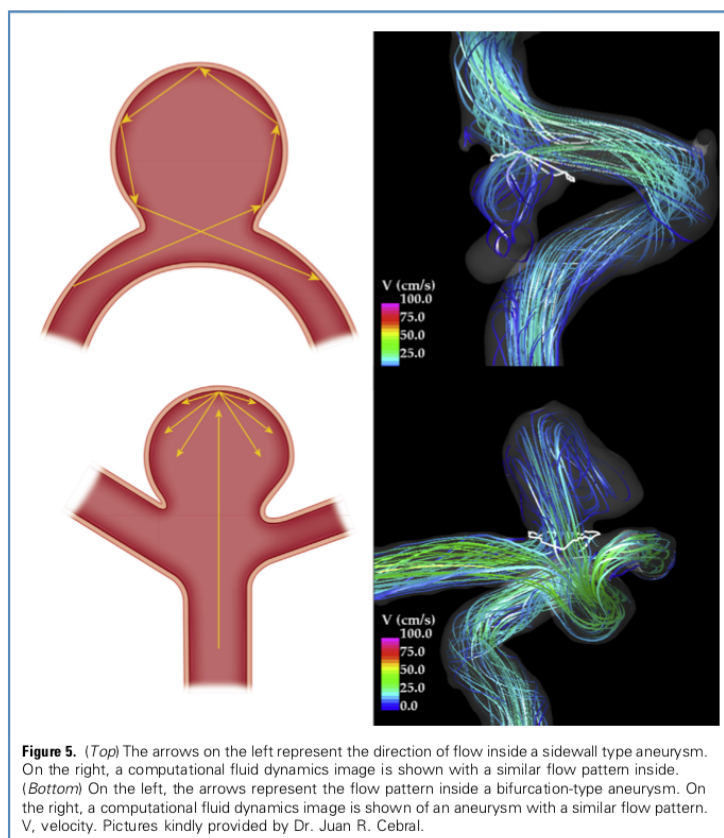


Figure 5. (Top) The arrows on the left represent the direction of flow inside a sidewall type aneurysm. On the right, a computational fluid dynamics image is shown with a similar flow pattern inside. (Bottom) On the left, the arrows represent the flow pattern inside a bifurcation-type aneurysm. On the right, a computational fluid dynamics image is shown of an aneurysm with a similar flow pattern. V, velocity. Pictures kindly provided by Dr. Juan R. Cebral.

strongly influence intra-aneurysmal flow.⁸⁵ Several studies have analyzed the influence of aneurysm shape on rupture risk. A limitation that must be taken into account is the shapes of ruptured aneurysms compared with the shapes of unruptured aneurysms; the shape of an aneurysm may change after rupture.^{20,96-98} However, It is not clear, that the size of an aneurysm varies (decreases) after rupture; this theory has not been proved. Rahman et al.⁹⁹ used data from 13 patients for whom images before and after rupture were available and showed that aneurysms did not shrink significantly after rupture; 6 of the ruptured aneurysms were found to be 2 mm larger than their unruptured states.

A multitude of geometric indices have been described to improve the rupture risk prediction of size of aneurysm.¹⁰⁰⁻¹⁰² Although some indices are complex, based on volumetric reconstructions, and cumbersome to calculate; others are simple and easily applicable to clinical practice.

Ujiie et al.⁶⁶ described the aspect ratio (AR) of an aneurysm, which is probably the index that is used most often. The AR is the ratio of the height and neck width of an aneurysm. In a retrospective study, Ujiie et al.¹⁰³ found that almost 80% of the (129) ruptured aneurysms had an AR greater than 1.6, and almost 90% of the (78) unruptured aneurysms had an AR smaller than 1.6. Other later studies have also validated this index,^{104,105} but investigations have not always reported the same threshold value of 1.6. However, other groups did not find significant differences in AR between ruptured and unruptured aneurysms.^{20,44,45} For example, Xiang et al.²⁰ analyzed 81 unruptured and 38 ruptured aneurysms and did not find significant differences in AR.

Some other indices have been described more recently. Dhar et al.¹⁰⁶ proposed the aneurysm-to-vessel size ratio or size ratio (SR) defined as the ratio of the maximum aneurysm height and average afferent and efferent vessel diameter. These investigators found an association between larger SR and higher rupture risk. In the study of Xiang et al.,²⁰ the SR was the factor most strongly correlated with the risk of rupture. Other investigators have reported the usefulness of SR for the subgroup of small aneurysms (<5 mm).⁹⁶ Based on

the definition of SR, an aneurysm of a given size has greater risk of rupture on a smaller parent artery. For example, a 3-mm aneurysm on the ICA has a smaller risk of rupture than a 3-mm aneurysm on the anterior cerebral artery.¹⁰⁷ Kashiwazaki et al.⁹⁶ found that in a subgroup of small aneurysms (<5 mm), including 236 ruptured and 138 unruptured, approximately half (48.7%) of the ruptured were on the anterior communicating artery. A case-control study by Hoh et al.¹⁰⁸ revealed other indices associated with rupture: the ratio of the maximum width and neck diameter (the bottleneck factor) and the ratio of the aneurysm height and maximum width.

CONCLUSIONS

The mechanisms that modulate aneurysm formation have been only partially identified. The origin, growth, and rupture of cerebral aneurysm are phenomena that are only somewhat understood. Given a certain genetic predisposition, cellular and molecular agents and hemodynamic forces act in tandem.

Brain aneurysms arise at locations in the vasculature that sustain abnormally high WSS. Once the aneurysm develops, blood flows inside it in a unique pattern that depends on its type (sidewall or bifurcation), the shape of the dome and the neck, and the properties of the afferent and efferent vessels (e.g., their calibers and angles). This intra-aneurysmal flow produces regions with low and high WSS. However, the debate whether ruptures occur in regions of low or high WSS is still ongoing.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors warmly acknowledge Dr. Juan R. Cebal (George Mason University, Fairfax, Virginia, USA) for kindly providing us with original computational pictures to illustrate the article. In addition, we thank Andrés Martín (Production Engineering Department, Krohne Ltd., Wellingborough, UK) for his technical review of biomechanics.

REFERENCES

1. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29:251-256.

2. Rinkel GJE. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2008;35:99-103.
3. Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke*. 2003;34:16-21.
4. Seibert B, Tummala RP, Chow R, Faridar A, Mousavi SA, Divani AA. Intracranial aneurysms: review of current treatment options and outcomes. *Front Neurol*. 2011;2:45.
5. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007;38:1404-1410.
6. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369:306-318.
7. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000;123:205-221.
8. Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg*. 1989;70:823-831.
9. Canham PB, Finlay HM. Morphometry of medial gaps of human brain artery branches. *Stroke*. 2004;35:1153-1157.
10. Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Patient-specific computational modeling of cerebral aneurysms with multiple avenues of flow from 3D rotational angiography images. *Acad Radiol*. 2006;13:811-821.
11. Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2550-2559.
12. Cebal JR, Pergolizzi RSJ, Putman CM. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: qualitative comparison with cerebral angiography. *Acad Radiol*. 2007;14:804-813.
13. Wong GKC, Poon WS. Current status of computational fluid dynamics for cerebral aneurysms: the clinician's perspective. *J Clin Neurosci*. 2011;18:1285-1288.
14. San Millán Ruiz D, Yılmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rufenacht DA. The perianeurysmal environment: influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:504-512.
15. Acevedo-Bolton G, Jou L-D, Dispensa BP, Lawton MT, Higashida RT, Martin AJ, et al. Estimating the hemodynamic impact of interventional treatments of aneurysms: numerical simulation with experimental validation: technical case report. *Neurosurgery*. 2006;59:E429-E430 [author reply E429-E430].
16. 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*. 2003;34:187-192.

17. Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol*. 1980;13:41-45.
18. Cebal J, Mut F, Sforza D, Löhner R, Scrivano E, Lylyk P, et al. Clinical Application of Image-Based CFD for Cerebral Aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2011;27:977-992.
19. Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, Takahashi I, Ishii K, Izumi T, et al. Risk of aneurysmal rupture: the importance of neck orifice positioning-assessment using computational flow simulation. *Neurosurgery*. 2008;62:767-773.
20. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011;42:144-152.
21. Chatziprodromou I, Tricoli A, Poulikakos D, Ventikos Y. Haemodynamics and wall remodeling of a growing cerebral aneurysm: a computational model. *J Biomech*. 2007;40:412-426.
22. Kallmes DF. Point: CFD—computational fluid dynamics or confounding factor dissemination. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:395-396.
23. Cebal JR, Castro MA, Putman CM, Alperin N. Flow-area relationship in internal carotid and vertebral arteries. *Physiol Meas*. 2008;29:585-594.
24. Karmonik C, Yen C, Grossman RG, Klucznik R, Benndorf G. Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:479-485 [discussion: 485].
25. Karmonik C, Yen C, Diaz O, Klucznik R, Grossman RG, Benndorf G. Temporal variations of wall shear stress parameters in intracranial aneurysms—importance of patient-specific inflow waveforms for CFD calculations. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:1391-1398 [discussion: 1398].
26. Castro MA, Ahumada Olivares MC, Putman CM, Cebal JR. Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamic aneurysm models under Newtonian and Casson rheological models. *Med Biol Eng Comput*. 2014;52:827-839.
27. Chung B, Cebal JR. CFD for evaluation and treatment planning of aneurysms: review of proposed clinical uses and their challenges. *Ann Biomed Eng*. 2015;43:122-138.
28. Damiano RJ, Ma D, Xiang J, Siddiqui AH, Snyder KV, Meng H. Finite element modeling of endovascular coiling and flow diversion enables hemodynamic prediction of complex treatment strategies for intracranial aneurysm. *J Biomech*. 2015;48:3332-3340.
29. Janiga G, Berg P, Sugiyama S, Kono K, Steinman DA. The Computational Fluid Dynamics Rupture Challenge 2013—Phase I: prediction of rupture status in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:530-536.
30. Karmonik C, Diaz O, Klucznik R, Grossman RG, Zhang YJ, Britz G, et al. Quantitative comparison of hemodynamic parameters from steady and transient CFD simulations in cerebral aneurysms with focus on the aneurysm ostium. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:367-372.
31. Augsburger L, Reymond P, Fonck E, Kulcsar Z, Farhat M, Ohta M, et al. Methodologies to assess blood flow in cerebral aneurysms: current state of research and perspectives. *J Neuroradiol*. 2009;36:270-277.
32. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H1209-H1224.
33. Davies PF, Shi C, Depaola N, Helmke BP, Polacek DC. Hemodynamics and the focal origin of atherosclerosis: a spatial approach to endothelial structure, gene expression, and function. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:7.
34. Kadirvel R, Ding Y-H, Dai D, Zakaria H, Robertson AM, Danielson MA, et al. The influence of hemodynamic forces on biomarkers in the walls of elastase-induced aneurysms in rabbits. *Neuroradiology*. 2007;49:1041-1053.
35. Wang Z, Kolega J, Hoi Y, Gao L, Swartz DD, Levy EI, et al. Molecular alterations associated with aneurysmal remodeling are localized in the high hemodynamic stress region of a created carotid bifurcation. *Neurosurgery*. 2009;65:169-177.
36. 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. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1254-1262.
37. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intra-operative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions. *J Neurointerv Surg*. 2013;5:201-206.
38. Robertson AM, Duan X, Aziz KM, Hill MR, Watkins SC, Cebal JR. Diversity in the Strength and Structure of Unruptured Cerebral Aneurysms. *Ann Biomed Eng*. 2015;43:1502-1515.
39. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:677-685.
40. Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *J Neurosurg*. 2010;112:1240-1253.
41. Boussel 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*. 2008;39:2997-3002.
42. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282:2035-2042.
43. Chatziprodromou I, Poulikakos D, Ventikos Y. On the influence of variation in haemodynamic conditions on the generation and growth of cerebral aneurysms and atherogenesis: a computational model. *J Biomech*. 2007;40:3626-3640.
44. Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao B-L, Malek AM. Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis. *Stroke*. 2010;41:1423-1430.
45. Szikora I, Paal G, Ugron A, Nasztanovics F, Manosfoi M, Berentei Z, et al. Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study. *Neuroradiology*. 2008;50:411-421.
46. Baharoglu MI, Lauric A, Gao B-L, Malek AM. Identification of a dichotomy in morphological predictors of rupture status between sidewall- and bifurcation-type intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2012;116:871-881.
47. Castro M, Putman C, Radaelli A, Frangi A, Cebal J. Hemodynamics and rupture of terminal cerebral aneurysms. *Acad Radiol*. 2009;16:1201-1207.
48. Meng H, Swartz DD, Wang Z, Hoi Y, Kolega J, Metaxa EM, et al. A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo. *Neurosurgery*. 2006;59:1094-1100.
49. 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*. 2008;39:3172-3178.
50. 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*. 2005;103:662-680.
51. Sforza DM, Putman CM, Cebal JR. Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech*. 2009;41:91-107.
52. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:145-151.
53. Cebal JR, Vazquez M, Sforza DM, Houzeaux G, Tateshima S, Scrivano E, et al. Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture. *J Neurointerv Surg*. 2015;7:530-536.
54. Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, et al. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation. *Stroke*. 2012;43:1436-1439.
55. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm:

- computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2004;35: 2500-2505.
56. Alfano JM, Kolega J, Natarajan SK, Xiang J, Paluch RA, Levy EI, et al. Intracranial aneurysms occur more frequently at bifurcation sites that typically experience higher hemodynamic stresses. *Neurosurgery*. 2013;73:497-505.
 57. Gao L, Hoi Y, Swartz DD, Kolega J, Siddiqui A, Meng H. Nascent aneurysm formation at the basilar terminus induced by hemodynamics. *Stroke*. 2008;39:2085-2090.
 58. Hoi Y, Meng H, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: three-dimensional computational fluid dynamics study. *J Neurosurg*. 2004;101:676-681.
 59. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*. 2013;44:984-987.
 60. Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H. Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2004;101:108-113.
 61. Bor ASE, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJE. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: a follow-up study. *Neurology*. 2008;70:700-705.
 62. Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz DD, et al. Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral artery aneurysm initiation. *Stroke*. 2007;38:1924-1931.
 63. Kolega J, Gao L, Mandelbaum M, Mocco J, Siddiqui AH, Natarajan SK, et al. Cellular and molecular responses of the basilar terminus to hemodynamics during intracranial aneurysm initiation in a rabbit model. *J Vasc Res*. 2011;48: 429-442.
 64. Sugiyama S, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, et al. Hemodynamic analysis of growing intracranial aneurysms arising from a posterior inferior cerebellar artery. *World Neurosurg*. 2012;78:462-468.
 65. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, Tanemura H, Suzuki H, Matsushima S, et al. Low wall shear stress is independently associated with the rupture status of middle cerebral artery aneurysms. *Stroke*. 2013;44:519-521.
 66. 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*. 1999;45:119-130.
 67. Jou L-D, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall shear stress on ruptured and unruptured intracranial aneurysms at the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1761-1767.
 68. Omodaka S, Sugiyama S, Inoue T, Funamoto K, Fujimura M, Shimizu H, et al. Local hemodynamics at the rupture point of cerebral aneurysms determined by computational fluid dynamics analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34: 121-129.
 69. Kono K, Fujimoto T, Shintani A, Terada T. Hemodynamic characteristics at the rupture site of cerebral aneurysms: a case study. *Neurosurgery*. 2012;71:E1202-E1208 [discussion: 1209].
 70. Tanoue T, Tateshima S, Villablanca JP, Vinuela F, Tanishita K. Wall shear stress distribution inside growing cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:1732-1737.
 71. Kawaguchi T, Nishimura S, Kanamori M, Takazawa H, Omodaka S, Sato K, et al. Distinctive flow pattern of wall shear stress and oscillatory shear index: similarity and dissimilarity in ruptured and unruptured cerebral aneurysm blebs. *J Neurosurg*. 2012;117:774-780.
 72. Fukazawa K, Ishida F, Umeda Y, Miura Y, Shimosaka S, Matsushima S, et al. Using computational fluid dynamics analysis to characterize local hemodynamic features of middle cerebral artery aneurysm rupture points. *World Neurosurg*. 2015;83:80-86.
 73. Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, Cebal JR. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:297-302.
 74. Mut F, Lohner R, Chien A, Tateshima S, Vinuela F, Putman C, et al. Computational Hemodynamics Framework for the Analysis of Cerebral Aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng*. 2011;27:822-839.
 75. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Colocalization of thin-walled dome regions with low hemodynamic wall shear stress in unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 2013;119:172-179.
 76. Cebal JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31: 304-310.
 77. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N. Role of shear stress in the blister formation of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67:1268-1274.
 78. Luo B, Yang X, Wang S, Li H, Chen J, Yu H, et al. High shear stress and flow velocity in partially occluded aneurysms prone to recanalization. *Stroke*. 2011;42:745-753.
 79. Xiang J, Damiano RJ, Lin N, Snyder KV, Siddiqui AH, Levy EI, et al. High-fidelity virtual stenting: modeling of flow diverter deployment for hemodynamic characterization of complex intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2015;123: 832-840.
 80. Chien A, Castro MA, Tateshima S, Sayre J, Cebal JR, Vinuela F. Quantitative hemodynamic analysis of brain aneurysms at different locations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1507-1512.
 81. Mantha AR, Benndorf G, Hernandez A, Metcalfe RW. Stability of pulsatile blood flow at the ostium of cerebral aneurysms. *J Biomech*. 2009;42:1081-1087.
 82. Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:1703-1709.
 83. Ford MD, Lee S-W, Lownie SP, Holdsworth DW, Steinman DA. On the effect of parent-aneurysm angle on flow patterns in basilar tip aneurysms: towards a surrogate geometric marker of intra-aneurysmal hemodynamics. *J Biomech*. 2008;41: 241-248.
 84. Alnaes MS, Isaksen J, Mardal K-A, Romner B, Morgan MK, Ingebrigtsen T. Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke*. 2007;38:2500-2505.
 85. Castro MA, Putman CM, Cebal JR. Patient-specific computational fluid dynamics modeling of anterior communicating artery aneurysms: a study of the sensitivity of intra-aneurysmal flow patterns to flow conditions in the carotid arteries. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:2061-2068.
 86. Redekop G, TerBrugge K, Montaner W, Willinsky R. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998;89:539-546.
 87. Oka S, Nakai M. Optimality principle in vascular bifurcation. *Biorheology*. 1987;24:737-751.
 88. Painter PR, Eden P, Bengtsson H-U. Pulsatile blood flow, shear force, energy dissipation and Murray's Law. *Theor Biol Med Model*. 2006;3:31.
 89. Rossitti S, Lofgren J. Vascular dimensions of the cerebral arteries follow the principle of minimum work. *Stroke*. 1993;24:371-377.
 90. Moore S, David T, Chase JG, Arnold J, Fink J. 3D models of blood flow in the cerebral vasculature. *J Biomech*. 2006;39:1454-1463.
 91. Kerber CW, Imbelsi SG, Knox K. Flow dynamics in a lethal anterior communicating artery aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:2000-2003.
 92. Cebal JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of hemodynamic characteristics and cerebral aneurysm rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:264-270.
 93. Shimogonya Y, Ishikawa T, Imai Y, Matsuki N, Yamaguchi T. Can temporal fluctuation in spatial wall shear stress gradient initiate a cerebral aneurysm? A proposed novel hemodynamic index, the gradient oscillatory number (GON). *J Biomech*. 2009;42:550-554.
 94. Sforza DM, Kono K, Tateshima S, Vinuela F, Putman C, Cebal JR. Hemodynamics in

- growing and stable cerebral aneurysms [e-pub ahead of print]. *J Neurointerv Surg*. 2015. pii: neurintsurg-2014-011339, <http://dx.doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011339>.
95. Russin J, Babiker H, Ryan J, Rangel-Castilla L, Frakes D, Nakaji P. Computational fluid dynamics to evaluate the management of a giant internal carotid artery aneurysm. *World Neurosurg*. 2015;83:1057-1065.
 96. Kashiwazaki D, Kuroda S. Size ratio can highly predict rupture risk in intracranial small (<5 mm) aneurysms. *Stroke*. 2013;44:2169-2173.
 97. You SH, Kong D-S, Kim JS, Jeon P, Kim KH, Roh HK, et al. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: predictive risk factors for aneurysm rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:479-484.
 98. Kono K, Tomura N, Yoshimura R, Terada T. Changes in wall shear stress magnitude after aneurysm rupture. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155:1559-1563.
 99. Rahman M, Ogilvy CS, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Siddiqui AH, Bulsara KR, et al. Unruptured cerebral aneurysms do not shrink when they rupture: multicenter collaborative aneurysm study group. *Neurosurgery*. 2011;68:155-161.
 100. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-110.
 101. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014;45:1958-1963.
 102. de Rooij NK, Velthuis BK, Algra A, Rinkel GJE. Configuration of the circle of Willis, direction of flow, and shape of the aneurysm as risk factors for rupture of intracranial aneurysms. *J Neurol*. 2009;256:45-50.
 103. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery*. 2001;48:495-502.
 104. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery*. 2004;54:1343-1348.
 105. Ryu C-W, Kwon O-K, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology*. 2011;53:883-889.
 106. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63:185-196.
 107. Laurie A, Hippelheuser J, Baharoglu MI, Malek AM. Overriding role of parent over daughter vessel dimension in size ratio detection performance of bifurcation aneurysms ruptured status. *Neurol Res*. 2013;35:883-889.
 108. 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*. 2007;61:716-722.

Conflict of interest statement: The authors declare that the article content was composed in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received 13 August 2015; accepted 5 January 2016;
Available online 22 January 2016

Citation: *World Neurosurg*. (2016) 88:311-319.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.01.031>

Journal homepage: www.WORLDNEUROSURGERY.org

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2016 Elsevier Inc.
All rights reserved.

2º ARTÍCULO:

Evaluación de la precisión y fiabilidad del programa
VMTKLab.

Reliability and accuracy assessment of morphometric measurements obtained with software for three-dimensional reconstruction of brain aneurysms relative to cerebral angiography measures

Interventional Neuroradiology
2021, Vol. 27(2) 191–199
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1591019920961588
journals.sagepub.com/home/ine
SAGE

Pablo M Munarriz^{1,2} , Eduardo Bárcena³, Jose F Alén^{2,4},
Ana M Castaño-Leon^{1,2}, Igor Paredes^{1,2}, Luis Miguel Moreno-Gómez¹,
Daniel García-Pérez¹, Luis Jiménez-Roldán^{1,2}, Pedro A Gómez^{1,2} and
Alfonso Lagares^{1,2}

Abstract

Objective: To analyze the reliability and accuracy of morphological measurements of software employed to three-dimensionally reconstruct aneurysms and vessels (VMTKlab, version 1.6.1,) with computed tomography angiography (CTA) as the source of images. Agreement with measurements from three-dimensional digital subtraction angiography (3 D-DSA) was evaluated.

Methods: We evaluated 40 patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). We analyzed four main variables of the aneurysm morphology: absolute height (size), neck (maximum neck width), perpendicular height, and maximum width. The CTA images were uploaded to the software and then segmented to reconstruct the aneurysm. This new method was compared to the current gold standard—3D reconstruction of pretreatment cerebral angiography. We used intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman plot analyses to evaluate the agreement between these methods.

Results: The ICCs obtained for absolute height, neck, perpendicular height, and maximum width were 0.85, 0.57, 0.85, and 0.89, respectively. This implied good agreement except for the neck of the aneurysm (moderate agreement). Bland-Altman plots are presented for the four indexes. The average of the differences was not significant in terms of absolute height, perpendicular height, and maximum width indicating good agreement. However, it was significant for the neck of the aneurysm.

Conclusions: We report good agreement between the values generated using VMTKlab and cerebral angiography for three of the four main variables. Discrepancies in neck diameter are not surprising and its underestimation with a traditional delineation from cerebral angiography has been reported before.

Keywords

Intracranial aneurysm, cerebral angiography, subarachnoid hemorrhage, CFD, computational geometry, image segmentation, mesh generation

Received 13 July 2020; revised 10 August 2020; accepted 1 September 2020

Introduction

Accurate and reliable reconstruction of brain aneurysms from clinical images is an obvious interest both in clinical practice and research.¹ Intracranial aneurysm rupture leads to subarachnoid hemorrhage and is associated with significant morbidity and mortality. Aneurysm morphology, among other factors, can estimate the risk of rupture in incidentally diagnosed patients. Precise aneurysm morphology and anatomical relationships with vessels and bone structures are

¹Department of Neurosurgery, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i±12, Madrid, Spain

²Department of Surgery, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

³Department of Radiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

⁴Department of Neurosurgery, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

Corresponding author:

Pablo M Munarriz, Department of Neurosurgery, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i±12, Avenida de Córdoba s/n. PC: 28045, Madrid, Spain.

Email: pablommunarriz@gmail.com

very important in treatment planning (surgical or endovascular) of ruptured or unruptured aneurysms.¹ It is also desirable that the process of computer-assisted 3D reconstruction of an intracranial aneurysm be easy, fast, and simple.²

Image-based reconstruction of intracranial aneurysms is also very relevant to research. A precise aneurysm morphology is a starting point for computational fluid dynamics (CFD) studies. The first reports of image-based computational fluid dynamics (CFD) were published in the late 1990s, and they are currently used by an increasing number of groups. The interest in blood flow simulations and hemodynamic variables—as well as the precise morphology of the brain aneurysms—has been increasingly pursued over the last two decades.^{3–9} Image-based CFD can analyze the effects of hemodynamic forces on the initiation, growth, and rupture of cerebral aneurysms.^{7,10–14}

Nevertheless, it is necessary to translate research findings into clinical settings. Thus, it will be necessary to establish the accuracy and reliability of the measurements obtained from computer approaches. The morphometric measurements rendered by computer-assisted aneurysm reconstructions need to be evaluated against real measurements or at least measurements obtained from a gold standard diagnostic test. The purpose of this study is to assess the reliability of the morphometric measures obtained with VMTKLab software that uses CTA images. VMTKLab is an application for image-based modeling of the cardiovascular system. Here, measurements are compared with data obtained from 3D digital subtraction angiography (3D-DSA).

Methods

We used VMTKLab software (Vascular Modeling Toolkit lab - VMTKLab, version 1.6.1, Orobix, Bergamo, Italy) for precise 3D reconstruction of ruptured intracranial aneurysms. We analyzed our prospective collected series of patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) patients (Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain). The output of CTA images in DICOM format were imported into VMTKLab. CTA images always corresponded to the diagnostic examination before any treatment (surgical or endovascular) was performed on the aneurysm. CTA was performed on CT scanner, Brilliance 16-detector row, (Philips Healthcare, Best, the Netherlands). A 90-mL dose of iodinated contrast medium (iohexol, 300 mg of iodine/mL, Omnipaque 300; GE Healthcare), was injected at a rate of 4.0 mL/s into an antecubital vein via a 20-ga catheter, followed by 40 mL of saline solution. CT scanning was triggered using a bolus-tracking technique, with the ROI placed in the aortic arch. Image acquisition started 4 seconds after the attenuation reached the predefined threshold of 100–120 HU.

Images were reconstructed with 1.0-mm section thickness and 0.5-mm increment. CTA data were reformatted on an independent 3D workstation (IntelliSpace Portal; Philips Healthcare).

We then ran the VMTKLab modules: segmentation, surface pre-processing, meshing, and morphology (Video 1). The morphology module calculates a variety of morphological measurements upon manual introduction of the afferent and efferent vessels and delineation of the neck of the aneurysm. Once this is done, the software automatically calculates the maximum diameters of the aneurysm. Delineation of the neck is performed manually and relies on visual observations and the observers' expertise. The neck is defined as the attachment site where the aneurysmal sac pouched outward from the parent vessel.¹⁵

We employed four fundamental measurements for characterization of the aneurysm among the seventeen rendered by the software: absolute height (size), neck (maximum neck width), perpendicular height, and maximum width of the dome. Every delineation of the aneurysm neck provides a slightly different measurement, but a variation of a magnitude of hundredths of a millimeter. Therefore, to consider this, we performed the morphology module five times for every patient, delineating five times the neck and obtaining five sets of measurements. The same rater delineated the neck in all cases. We selected as a final value of each index the mean value of the five, after calculating the coefficient of variation (CV: standard deviation/mean) and verifying a low variability. All indexes calculated with VMTKLab show precision after repetition, and the CV was lower than 10% for all indexes, except for the vessel angle, which was less than 30%. Thus, the average of the five measurements is an appropriate choice to represent the set.

Our reliability analysis assessed the first 40 patients we have segmented and simulated: They correspond to cases from 2012 to 2016. We began to use VMTKLab in mid-2017, and we arbitrarily decided to start simulating cases from December 2016. Several aSAH cases from this period were excluded (Figure 1). The exclusion criteria were the absence of pretreatment CTA or a low-quality exam, absence of pretreatment angiography, non-aneurysmal SAH, non-saccular aneurysm (fusiform), and inability to segment or reconstruct the aneurysm with the software. Inability to reconstruct the aneurysm was often due to the presence of bone structures next to the vessels (e.g., anterior clinoid process).

3D-DSA was employed as the gold standard test for aneurysmal morphology against which we have compared the software. The 3D angiography images were acquired using a C-arm system (Axiom Artis; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Images were obtained with a head C arm orientation at a rotational speed of 48°/s, covering +120° to -120°. Image acquisition was started 2 seconds after contrast injection (21 mL of non-ionic contrast medium via an injector

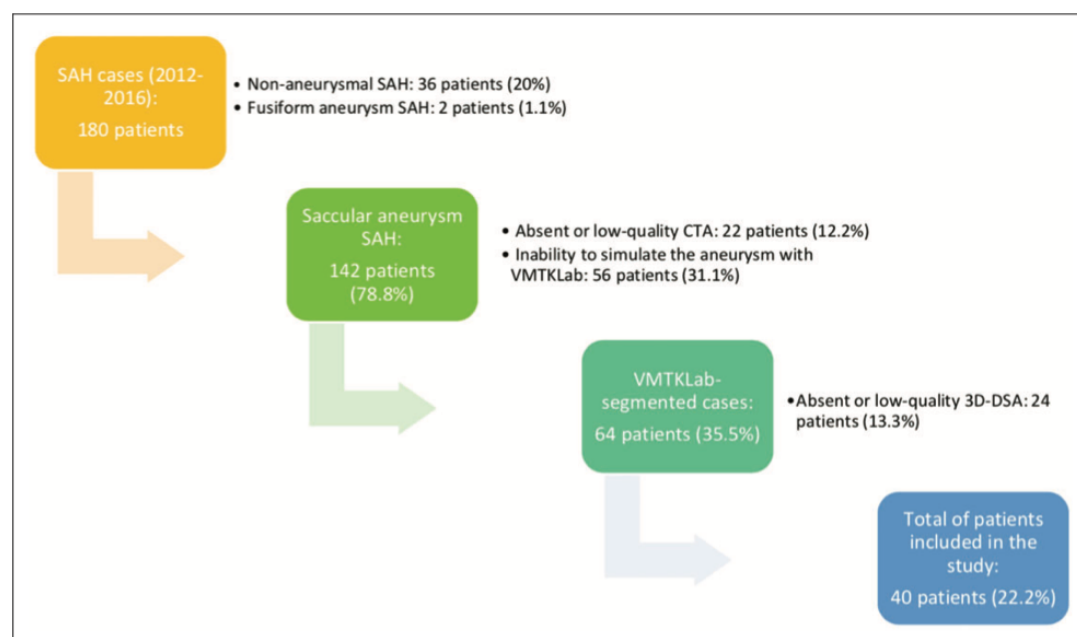


Figure 1. Flowchart of the total of patients presenting with SAH in the period of study in our center. Percentages refer to the total of patients (180 cases).

with a velocity rate of 3 mL/s); image acquisition time was 5 s. For the virtual reconstruction of the image postprocessing workstation Leonardo (Siemens) was used.

In all cases, angiography was performed in the first 48 hours of admission—usually the day after admission. The same four morphological indexes were measured from the angiography: absolute height, neck, perpendicular height, and maximum width. The definition of absolute height of the aneurysm (or size) employed was the maximum projection from the aneurysm dome to the neck plane. The definition of perpendicular height considered was the maximum perpendicular distance of the dome to the neck plane. The maximum width was defined as the maximal projection orthogonal to perpendicular height.^{15,16} The definition of neck is provided above.

The VMTKLab analysis was performed by one rater (P.M.M.), neurosurgeon with ten years of experience. The angiography analysis was performed by a different operator (E.B.), interventional neuroradiologist with fourteen years of experience. Each rater reviewed the cases separately and blinded to the other.

To evaluate the grade of agreement between the two methods, we used the intraclass correlation coefficient (ICC) and Bland-Altman method. We assessed the four variables obtained from both methods. To calculate the ICC, we used SPSS 22.0 software (IBM, Chicago, IL). The ICC model most appropriate for

our study is two-way random effects, absolute agreement, and single measurement. The Bland-Altman plot analysis includes the mean difference (bias), its statistical significance, and the Bland-Altman plots. These were all obtained from software R using a Bland-Altman package.¹⁷

Results

Forty patients presenting aneurysmal SAH were analyzed. The demographic characteristics are presented in Table 1. The VMTKLab software allows precise three-dimensional image-based reconstruction of brain aneurysms (Figure 2) as well as semiautomatic calculation of morphometric variables (Figure 3). The process of segmentation and creation of the aneurysm rendering with VMTKLab is shown in the supplemental video (Video 1). The 3D reconstruction from a cerebral angiography allows measurement of aneurysmal morphological variables as well (Figure 4).

The ICC reflects both the degree of correlation and agreement between measurements obtained via analysis of variance. When the absolute height was evaluated, the ICC was 0.85 (CI 95%: 0.74 to 0.92; $p < 0.001$). The ICC was 0.57 for the neck of the aneurysm (CI 95%: -0.08 to 0.84; $p < 0.0001$). The ICC of the perpendicular height was 0.85 (CI 95%: 0.73 to 0.92; $p < 0.0001$). The ICC for the maximum width was 0.89 (CI 95%: 0.80 to 0.94; $p < 0.0001$).

Table 1. Demographic characteristics and aneurysm location of the series of patients.

Gender	N	%
Women	25	62.5%
Men	15	37.5%
Age	Mean ($\pm$ SD)	Range
Age (years)	53.8 ($\pm$ 13.2)	20–75
Location	N	%
Anterior communicating artery	16	40%
Anterior cerebral artery	2	5%
Middle cerebral artery	6	15%
Internal carotid artery	4	10%
Posterior communicating artery	10	25%
Basilar artery	1	2.5%
Posterior cerebral artery	1	2.5%
Size (absolute height)	Mean ($\pm$ SD)	Range
Size (mm)	6.01 ($\pm$ 3.12)	1.20–13.68
	N	%
<5 mm	15	37.5%
5 mm to <10 mm	20	50%
$\geq$ 10 mm	5	12.5%

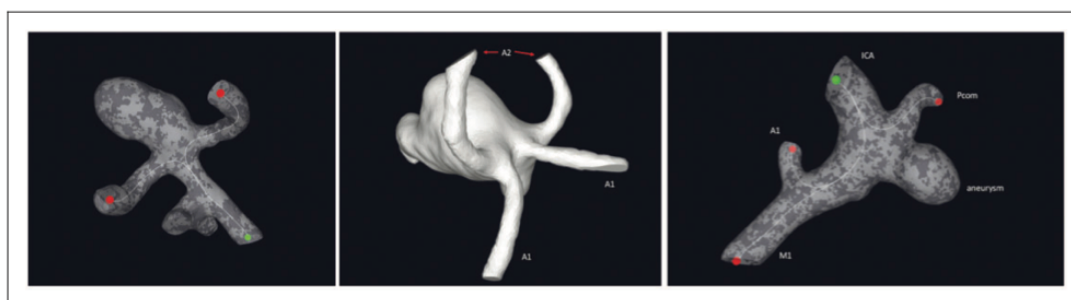


Figure 2. *Left:* Bifurcation aneurysm of the middle cerebral artery (MCA), 3D reconstruction obtained from VMTKLab. The green seed is placed in the afferent vessel (M1 segment). Red seeds are placed in the efferent vessels (M2 segments). Centerlines are automatically traced. *Center:* Anterior communicating artery (Acom) aneurysm, 3D reconstruction obtained with VMTKLab. Both afferent vessels (A1 segments) and efferent vessels (A2) are indicated. *Right:* Internal carotid artery (ICA) aneurysm, 3D reconstruction rendered by VMTKLab. The green seed is placed in the afferent vessel (ICA). Red seeds are placed in the efferent vessels. Centerlines are shown.

The typical interpretation for ICC values is that values below 0.5, between 0.5 and 0.75, between 0.75 and 0.9, and greater than 0.90 are indicative of poor, moderate, good, and excellent reliability, respectively.¹⁸ Thus, our results show good reliability regarding the absolute height, perpendicular height, and maximum width, whereas that of the neck of the aneurysm is moderate.

Bland-Altman plot analysis can assess the agreement between two quantitative measurements. This analysis uses the average of the differences between every pair of measurements. In our case, this was the value obtained with VMTKLab minus the value obtained from arteriography.

When the absolute height was evaluated using the Bland-Altman method, the mean difference (or bias) was -0.241 mm; this is not statistically significant

since its confidence interval includes the zero, which represents the line of equality or nil value (average of the differences equal to zero) (CI 95%: $+0.253$ to -0.735 mm). Plot analysis is presented for the absolute height in Figure 5; note the homogeneous distribution without bias even for larger and smaller aneurysms.

The neck of the aneurysm agreement evaluation showed a mean difference of $+1.311$ mm. In this case, the confidence interval limits do not include the zero (CI 95%: $+1.608$ and $+1.014$ mm). The interpretation is that the measurement of the neck from the VMTKLab software is, on average, 1.3 mm greater than the same measurement from the angiography. The Bland-Altman plot for the neck (Figure 5) shows that most points are located above the zero lines.

The mean difference was -0.266 mm for perpendicular height measurements. The result was not

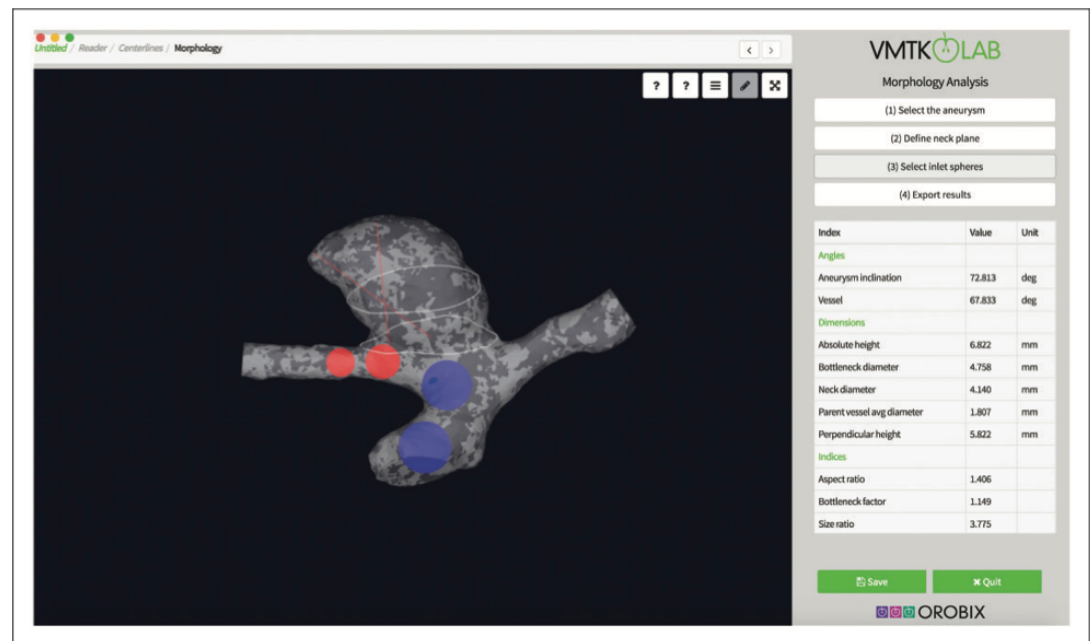


Figure 3. Results screen from the morphology module of VMTKLab. ICA bifurcation aneurysm is presented. Blue spheres designate the afferent vessel (ICA). Red spheres denote the efferent vessel(s) (anterior cerebral artery, in this case). Once one manually delineates the neck of the aneurysm, the software automatically calculates the morphological indexes that are partially shown on the right side of the screen. Two white circumferences and two red lines automatically emerge and are presented. The inferior white circumference corresponds to the neck of the aneurysm. The superior white circumference corresponds with the plane of the maximum sac width. The red lines represent the absolute (maximum) height of the aneurysm and the perpendicular height (the line that is perpendicular to the neck plane).

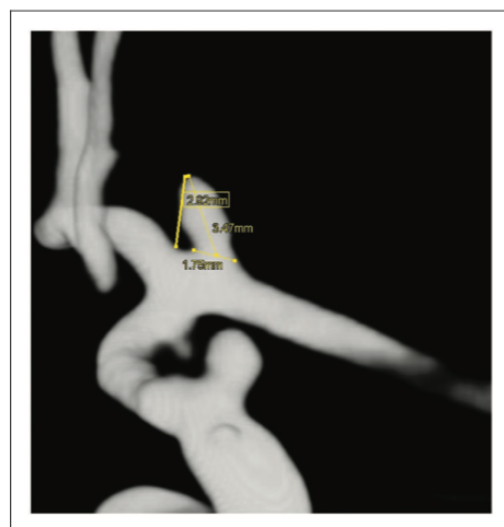


Figure 4. 3D reconstruction from digital subtraction angiography (3D-DSA) of an ICA bifurcation aneurysm. Three measurements are shown: absolute height, perpendicular height, and neck width.

statistically significant (CI 95%: +0.249 and -0.781). The plot analysis for this variable is shown in Figure 5. For the absolute height, the plot again shows a homogeneous distribution of the points, and the shaded area that represents the confidence interval includes the zero. As stated previously, the distribution of the points is homogeneous for the absolute height and perpendicular height. The differences are not biased depending on a small, medium or large aneurysms sizes. Thus, the size of the aneurysm did not affect reliability.

For the maximum width of the aneurysm, the mean of the differences was +0.161 mm, which again is not statistically significant because it includes the nil value (CI 95%: +0.504 and -0.181 mm), and thus the bias is not significant. The Bland-Altman plot is presented in Figure 5. The distribution of measurements is not biased, and the shaded area (confidence interval of the mean difference) includes the zero.

Finally, a Kolmogorov-Smirnov test was conducted to assess the normal distribution of the differences. The result was not statistically significant for any variable. Thus, a normal distribution of the differences of every variable can be assumed.

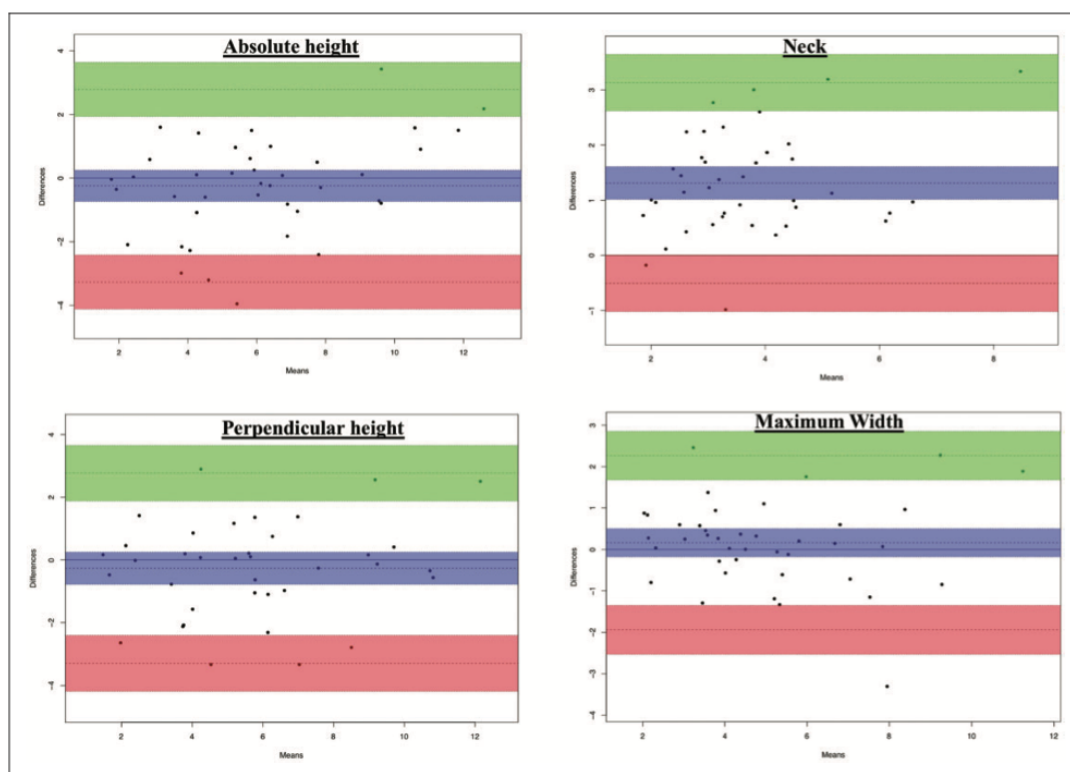


Figure 5. Bland-Altman plot of differences for: absolute height (upper left), neck (upper right), perpendicular height (lower left), and maximum width (lower right). The violet shaded area and its dotted line represent the bias and its confidence interval limits. Green and red shaded areas with their dotted lines represent upper and lower agreement limits with their confidence interval.

Discussion

The morphological evaluation of brain aneurysms is routinely carried out for treatment planning and risk of rupture estimation. Computer software may improve the accuracy of morphometric aneurysm measurements. Substantial improvements in accuracy assessment are needed to extend the use of computer-assisted methods for brain aneurysm research in clinical settings.¹¹ Thus, it is necessary to test if the measurements obtained with this computer software are valid and accurate. Here, we validated the results obtained with VMTKLab from a preliminary set of patients presented with aneurysmal SAH before further extending its use to our database. We focused on aneurysm morphological parameters and compared these with values obtained from the 3D reconstructions of cerebral angiography—the accepted best radiological examination to determine aneurysm morphology.^{1,19,20} We found that this software offers accurate and reliable morphometric measurements.

We conducted a PubMed-MEDLINE search for articles that had used VMTKLab. Only two papers were found. In the study of Botti et al.,¹¹ the authors compared two CFD software that solve the flow-governing equations via different numerical

approaches: one relies on the finite element method (VMTKLab), and the other is based on finite volume method (ANSYS Inc., Canonsburg, PA). The aim was to compare both methods of hemodynamic computations in a complex patient-specific aneurysm geometry assessing accuracies and computational costs. The authors conclude that despite different CFD solver methods, similar numerical solutions were observed.

The second article found employing VMTKLab is that of Nakagawa et al.²¹ These authors assessed the presence of microbleeds in patients suffering from a sentinel headache when an intracranial aneurysm was demonstrated, using a new and developing sequence of magnetic resonance imaging: quantitative susceptibility mapping (MRI-QSM). Once a microbleed was demonstrated, the authors studied several morphological variables of these aneurysms considered unstable and prone to rupture. VMTKLab was employed to reproduce the aneurysms. The authors concluded that the MRI sequence is promising to detect microbleeds. Among the morphometric characteristics, they report a higher undulation index in the MRI-QSM-positive group.

Upon analyzing our results, three of the four morphometric variables showed good agreement between

both methods. These variables are the absolute height, perpendicular height, and maximum width. The fourth index (the maximum neck width of the aneurysm) deserves a deeper analysis given that it shows only moderate agreement. In our study, the average of the differences between two methods (bias) was +1.3 mm, meaning that VMTKLab usually estimates the neck about 1 mm greater than angiography. In our study and in other previous work in the literature,^{1,19,20} we use the cerebral angiography as the ground truth or gold standard when comparing to newer computational approaches; however, in our opinion and in other authors',^{1,22} the real maximum neck width is probably closer to that calculated with the computer-assisted approach compared to angiography. This might be extended to any morphometric variable but further research is needed. Computer software algorithms calculate any morphometric variable rendering the maximum possible distance for any given index²² when the traditional method relies on human experience to decide the maximum length.¹⁶ The software we use needs manual delineation of the neck plane including operator bias;^{15,23} however, advances have been made in computer software that automatically calculates the neck plane and the maximum neck diameter as well.^{16,22,24,25}

When relying on traditionally obtained morphological measures from radiological images, the first consideration is that these measurements have demonstrated to present from good to poor interrater and even intrarater agreement depending on the morphometric measurement. In clinical practice, aneurysm measurements are typically manually obtained from 2-dimensional (2D) projections or 3-dimensional (3D) digital subtraction angiographic (DSA) images as in our control measurements. Aneurysm views might not show the maximum dimension of the neck^{1,19,22} leading to more frequent underestimation than overestimation. Moderate or poor agreement has been reported when analyzing measurements of different clinicians for the same set of aneurysms obtained from radiological exams.^{1,20} In the paper from Maldaner et al.,²⁰ ten clinicians evaluated the morphology of 30 aneurysms based on CTA: the neck diameter showed a poor agreement (ICC=0.39). Furthermore, it is important to specify which definitions of the morphometric variables have been employed because alternative definitions have historically been used.^{15,16,26} For example, the size of the aneurysm may be defined as in our work as the maximal length from the neck to the dome while other studies define the size as the maximal diameter within the sac between 2 any points.^{1,15,27}

Previous reports have studied the agreement between traditionally obtained morphology measurements and those from computer-assisted reconstructed aneurysms.^{1,22,25,28} Rajabzadeh-Oghaz et al.¹ reported differences in the size and neck measurements between manual 2D projections from DSA and computer-

assisted approaches. These measurements were analyzed in 39 intracranial aneurysms. They report that manual 2D measurements were, on average, 2.01 mm and 1.85 mm less for the size and neck respectively, than computer-assisted 3D measurements. These differences were both statistically significant. This work suggests underestimation of the clinical method, and their findings regarding the neck diameter are similar to ours. They also report a moderate interrater agreement among five neurointerventionists for neck diameter from manual 2D measurements with a reported ICC of 0.52. Similarly, Cárdenas et al.²⁵ report that the neck was higher in the automatic method than the manual measures. Other reports have similarly demonstrated that measurements slightly vary using 3D-DSA versus 2D-DSA.^{19,26,29,30}

Finally, it must be taken into account that we employ the CTA examination to segment and simulate the aneurysm dome with VMTKLab—an exam that is performed when the patient arrives at the hospital. Cerebral angiography is performed hours later; in our center, most of the angiographies are performed the day after the patient arrives. Theoretically, the aneurysm shape might suffer minor changes between these two time periods, especially considering that we evaluate the accuracy by tenths of millimeters. In our study, all of the possible subtle differences produced by these two exams carried out at two different time are attributed to the inaccuracy of the software. However, this non-measurable inaccuracy is attributable to random error. Thus, this reasoning concedes greater value when a good agreement is demonstrated between methods, since minor shape changes would tend to hamper the accuracy of the software.

This study has several limitations. First, only four morphometric variables are considered. We limited the analysis to the essential variables frequently used in clinical practice. A second limitation is the use of only two raters measuring the computer-assisted reconstructions and the 3D-DSA studies. Third, the software requires manual delineation of the neck, and it renders the maximum neck diameter of the plane afterwards; however, advanced algorithms that include the automated calculation of the maximum neck diameter may be even more accurate. Finally, we did not evaluate intrarater agreement in a test-retest scenario.

Conclusions

VMTKLab morphometric measurements of brain aneurysms showed good agreement and accuracy when compared with the same indexes measured from the 3D-DSA. Specifically, good agreement was demonstrated for the absolute height, perpendicular height, and maximum width of the aneurysm. A moderate agreement was found for the neck diameter.

A weaker agreement with the neck diameter is not surprising in light of previous evidence. Traditionally manually measured morphological variables have demonstrated variable grades of agreement but particularly poor agreement for the neck of the aneurysm. Furthermore, the computer software exactly calculates the maximum lengths within the aneurysm, and this precision is difficult to achieve with the “naked eye”. Therefore, the real neck diameter—and generally all morphometric measurements—are probably closer to those calculated computationally.

Declaration of conflicting interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article. The authors declare no conflicts of interest with the owner of the software.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iD

Pablo M Munarriz  <https://orcid.org/0000-0002-9888-7046>

Supplemental material

Supplemental material for this article is available online.

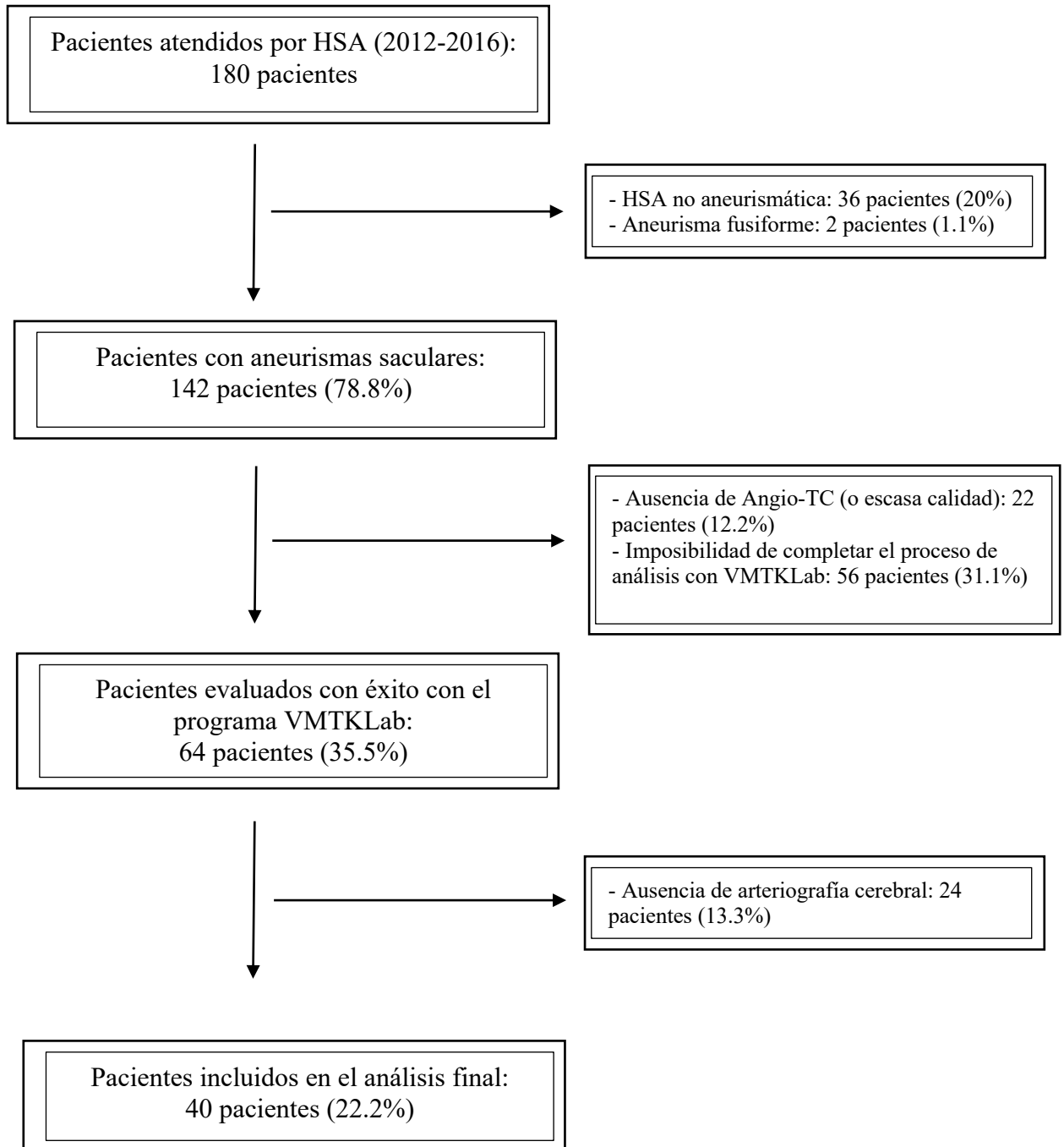
References

1. Rajabzadeh-Oghaz H, Varble N, Shallwani H, et al. Computer-assisted three-dimensional morphology evaluation of intracranial aneurysms. *World Neurosurg* 2018; 119: e541–e550.
2. Xiang J, Antiga L, Varble N, et al. AView: an image-based clinical computational tool for intracranial aneurysm flow visualization and clinical management. *Ann Biomed Eng* 2016; 44: 1085–1096.
3. Ma B, Harbaugh RE and Raghavan ML. Three-dimensional geometrical characterization of cerebral aneurysms. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 264–273.
4. Cebal JR, Castro MA, Burgess JE, et al. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2550–2559.
5. Antiga L, Piccinelli M, Botti L, et al. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Med Biol Eng Comput* 2008; 46: 1097–1112.
6. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery* 2008; 63: 185–196.
7. Munarriz PM, Gómez PA, Paredes I, et al. Basic principles of hemodynamics and cerebral aneurysms. *World Neurosurg* 2016; 88: 311–319.
8. Boussel L, Rayz V, McCulloch C, et al. Aneurysm growth occurs at region of low wall shear stress: patient-specific correlation of hemodynamics and growth in a longitudinal study. *Stroke* 2008; 39: 2997–3002.
9. Piccinelli M, Veneziani A, Steinman DA, et al. A framework for geometric analysis of vascular structures: application to cerebral aneurysms. *IEEE Trans Med Imaging* 2009; 28: 1141–1155.
10. Detmer FJ, Chung BJ, Mut F, et al. Development and internal validation of an aneurysm rupture probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2018; 13: 1767–1779.
11. Botti L, Paliwal N, Conti P, et al. Modeling hemodynamics in intracranial aneurysms: Comparing accuracy of CFD solvers based on finite element and finite volume schemes. *Int J Numer Method Biomed Eng* 2018; 34: e3111.
12. Chien A, Xu M, Yokota H, et al. Nonsphericity index and size ratio identify morphologic differences between growing and stable aneurysms in a longitudinal study of 93 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 500–506.
13. Cebal JR, Mut F, Weir J, et al. Quantitative characterization of the hemodynamic environment in ruptured and unruptured brain aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 145–151.
14. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke* 2011; 42: 144–152.
15. Lauric A, Baharoglu MI and Malek AM. Ruptured status discrimination performance of aspect ratio, height/width, and bottleneck factor is highly dependent on aneurysm sizing methodology. *Neurosurgery* 2012; 71: 38–45.
16. Piccinelli M, Steinman DA, Hoi Y, et al. Automatic neck plane detection and 3D geometric characterization of aneurysmal sacs. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 2188–2211.
17. Datta D. 2017. blandr: a Bland-Altman Method Comparison package for R. Zenodo, <https://github.com/deepankardatta/blandr> (accessed 15 September 2020).
18. Koo TK and Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 2016; 15: 155–163.
19. Kucukay F, Oken RS, Tekiner A, et al. Three-dimensional volume rendering digital subtraction angiography in comparison with two-dimensional digital subtraction angiography and rotational angiography for detecting aneurysms and their morphological properties in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur J Radiol* 2012; 81: 2794–2800.
20. Maldaner N, Stienen MN, Bijlenga P, et al. Interrater agreement in the radiologic characterization of ruptured intracranial aneurysms based on computed tomography angiography. *World Neurosurg* 2017; 103: 876–882.
21. Nakagawa D, Kudo K, Awe O, et al. Detection of microbleeds associated with sentinel headache using MRI quantitative susceptibility mapping: pilot study. *J Neurosurg* 2018; 1: 1–7.
22. Larrabide I, Cruz Villa-Uriol M, Cárdenes R, et al. Three-dimensional morphological analysis of intracranial aneurysms: a fully automated method for aneurysm sac isolation and quantification. *Med Phys* 2011; 38: 2439–2449.
23. Ford MD, Hoi Y, Piccinelli M, et al. An objective approach to digital removal of saccular aneurysms:

- technique and applications. *Br J Radiol* 2009; 82 Spec No 1: S55–61.
24. Lauric A, Miller E, Frisken S, et al. Automated detection of intracranial aneurysms based on parent vessel 3D analysis. *Med Image Anal* 2010; 14: 149–159.
 25. Cárdenes R, Pozo JM, Bogunovic H, et al. Automatic aneurysm neck detection using surface Voronoi diagrams. *IEEE Trans Med Imaging* 2011; 30: 1863–1876.
 26. Suh SH, Cloft HJ, Huston J 3rd, et al. Interobserver variability of aneurysm morphology: discrimination of the daughter sac. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 38–41.
 27. Wostrack M, Mielke D, Kato N, et al.; Giant Intracranial Aneurysm Study Group. Interobserver variability in the characterization of giant intracranial aneurysms with special emphasis on aneurysm diameter and shape. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1859–1865.
 28. Bescós JO, Slob MJ, Slump CH, et al. Volume measurement of intracranial aneurysms from 3D rotational angiography: improvement of accuracy by gradient edge detection. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2569–2572.
 29. Brinjikji W, Cloft H, Lanzino G, et al. Comparison of 2D digital subtraction angiography and 3D rotational angiography in the evaluation of dome-to-neck ratio. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 831–834.
 30. Wong SC, Nawawi O, Ramli N, et al. Benefits of 3D rotational DSA compared with 2D DSA in the evaluation of intracranial aneurysm. *Acad Radiol* 2012; 19: 701–707.

2.1. Resultados Artículo 2:

Diagrama de flujo de pacientes, artículo 2. Los porcentajes se refieren al total de pacientes del periodo (180 pacientes).



Los resultados del análisis de concordancia de las mediciones en los 40 pacientes evaluados son los siguientes:

Coefficiente de correlación intraclase (CCI):

Para la altura máxima, el CCI hallado es 0.85 (IC95%: 0.74 a 0.92, $p < 0.001$), cuyo valor absoluto se interpreta como una concordancia buena.

La altura perpendicular presenta un CCI de 0.85 (IC95%: 0.73 a 0.92, $p < 0.0001$), igualmente concordancia buena.

Para la anchura máxima, el CCI es 0.89 (IC95%: 0.80 a 0.94, $p < 0.0001$), igualmente una concordancia buena, próxima a 0.90 y la mayor de las cuatro variables.

El diámetro del cuello aneurismático muestra el menor CCI, siendo 0.57 (IC95%: -0.08 a 0.84, $p < 0.0001$), cuyo valor absoluto se interpreta como una concordancia moderada.

Método de Bland-Altman:

Se verifica en primer lugar que la distribución de las diferencias entre mediciones sigue una distribución normal. Mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se ha comprobado que para las cuatro variables el resultado de este test es no significativo, asumiéndose una distribución normal.

Para la altura máxima, el promedio de las diferencias es -0.241 mm, siendo este resultado no significativo (IC95%: +0.253 a -0.735 mm). En el método de Bland-Altman, el resultado que indica que la concordancia es buena es aquel no significativo ya que la media de las diferencias (o sesgo) no es significativo, por lo tanto. El gráfico de Bland-Altman también proporciona información adicional, por ejemplo, en el caso de la altura máxima podemos ver que tanto los aneurismas que son pequeños (hacia la izquierda, menor altura) como los grandes (hacia la derecha, mayor altura media) se distribuyen a ambos lados del cero que es el valor nulo (por encima y por debajo de la línea del 0). Pudiera ocurrir que entre dos métodos de medición para mediciones o bien altas o bien bajas hubiese un

sesgo en alguno de los métodos, y podríamos detectarlo mejor con el método gráfico que con el resultado del promedio de las diferencias.

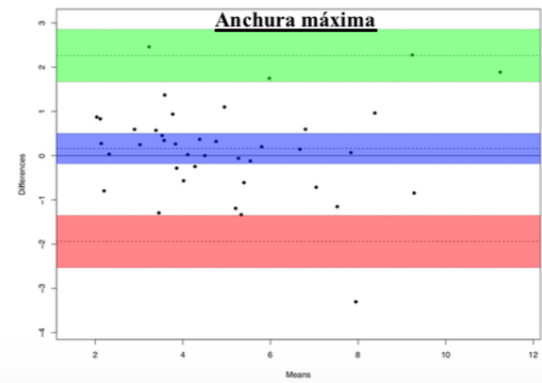
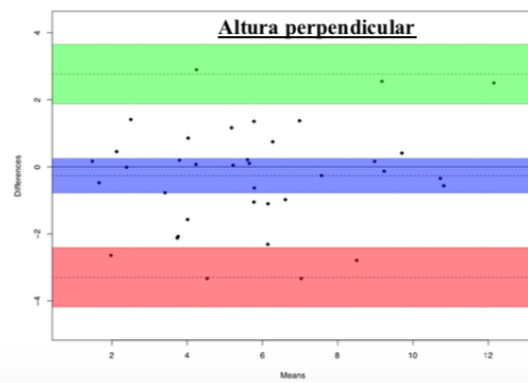
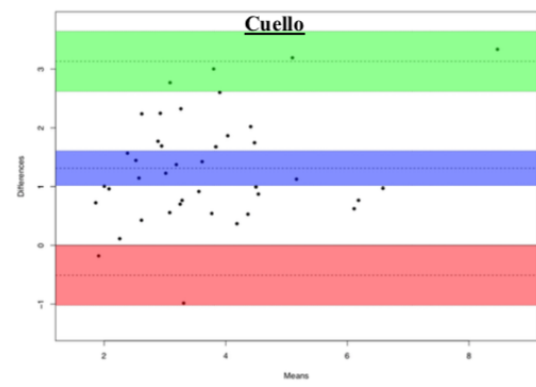
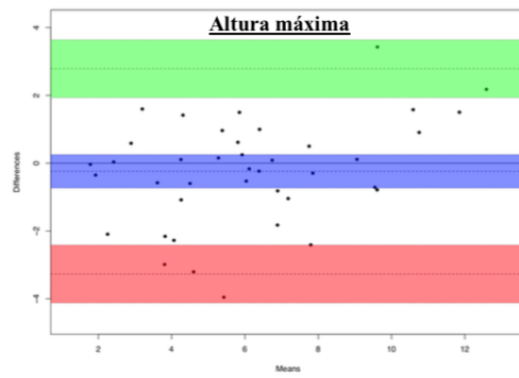
Para la altura perpendicular la media de las diferencias es -0.266 mm, siendo también no significativa ya que el intervalo de confianza incluye el cero o valor nulo (IC95%: $+0.249$ a -0.781 mm). De igual manera que para la altura máxima, la distribución de puntos en el gráfico se encuentra homogéneamente repartida por encima y por debajo del 0.

El promedio de las diferencias para la anchura máxima es $+0.161$ mm, siendo este resultado de nuevo no significativo (IC95%: $+0.505$ a -0.181 mm). El intervalo de confianza (franja color violeta del gráfico) incluye el valor nulo o cero.

En cambio, el diámetro del cuello es la única variable que muestra un sesgo o promedio de las diferencias significativo. La media de las diferencias resulta $+1.311$ mm, con un intervalo de confianza al 95% que no incluye el cero, entre $+1.608$ y $+1.014$ mm. Este método nos permite identificar y cuantificar la falta de concordancia entre los dos métodos para el cuello del aneurisma. La interpretación es que las mediciones con el programa VMTKLab calculan un cuello consistentemente mayor que con la arteriografía, de media 1.3 milímetros mayor. El gráfico de Bland-Altman para el cuello muestra que la franja violeta que indica IC95% del sesgo no incluye el 0, si no que se sitúa por encima del 1 en este caso. La mayoría de los puntos se sitúan por encima de la línea del 0, solo dos puntos o casos se encuentra por debajo del cero, solo en dos casos de 40 la medición del cuello con arteriografía fue mayor que con el programa VMTKLab. En los 38 casos restantes, la medición del cuello fue mayor con el programa VMTKLab.

Figura 9: Diagrama de Bland-Altman

Distribución de puntos de la diferencia entre cada par de mediciones. La franja morada representa el intervalo de confianza del promedio de las diferencias (sesgo), cuyo valor es su línea punteada central. Las franjas verde y roja representan los límites de acuerdo superior e inferior, con sus intervalos de confianza.



3º ARTÍCULO:

Influencia de la morfología del aneurisma cerebral en el volumen de hemorragia tras su ruptura.

The influence of aneurysm morphology on the volume of hemorrhage after rupture

Pablo M. Munarriz, MD,^{1,2} Blanca Navarro-Main, MPsy,¹ Jose F. Alén, MD, PhD,^{2,3}

Luis Jiménez-Roldán, MD, PhD,¹ Ana M. Castaño-Leon, MD, PhD,¹

Luis Miguel Moreno-Gómez, MD,¹ Igor Paredes, MD, PhD,¹ Daniel García-Pérez, MD, PhD,¹

Irene Panero, MD,¹ Carla Eiriz, MD,¹ Olga Esteban-Sinovas, MD,¹ Eduardo Bárcena, MD,⁴

Pedro A. Gómez, MD, PhD,¹ and Alfonso Lagares, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Neurosurgery, Hospital Universitario 12 de Octubre; ²Universidad Complutense de Madrid; ³Department of Neurosurgery, Hospital Universitario La Princesa; and ⁴Department of Radiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

OBJECTIVE Factors determining the risk of rupture of intracranial aneurysms have been extensively studied; however, little attention is paid to variables influencing the volume of bleeding after rupture. In this study the authors aimed to evaluate the impact of aneurysm morphological variables on the amount of hemorrhage.

METHODS This was a retrospective cohort analysis of a prospectively collected data set of 116 patients presenting at a single center with subarachnoid hemorrhage due to aneurysmal rupture. A volumetric assessment of the total hemorrhage volume was performed from the initial noncontrast CT. Aneurysms were segmented and reproduced from the initial CT angiography study, and morphology indexes were calculated with a computer-assisted approach. Clinical and demographic characteristics of the patients were included in the study. Factors influencing the volume of hemorrhage were explored with univariate correlations, multiple linear regression analysis, and graphical probabilistic modeling.

RESULTS The univariate analysis demonstrated that several of the morphological variables but only the patient's age from the clinical-demographic variables correlated ($p < 0.05$) with the volume of bleeding. Nine morphological variables correlated positively (absolute height, perpendicular height, maximum width, sac surface area, sac volume, size ratio, bottleneck factor, neck-to-vessel ratio, and width-to-vessel ratio) and two correlated negatively (parent vessel average diameter and the aneurysm angle). After multivariate analysis, only the aneurysm size ratio ($p < 0.001$) and the patient's age ($p = 0.023$) remained statistically significant. The graphical probabilistic model confirmed the size ratio and the patient's age as the variables most related to the total hemorrhage volume.

CONCLUSIONS A greater aneurysm size ratio and an older patient age are likely to entail a greater volume of bleeding after subarachnoid hemorrhage.

<https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2021.3.JNS21293>

KEYWORDS intracranial aneurysm; subarachnoid hemorrhage; computational geometry; image segmentation; volumetric analysis; aneurysm morphology; vascular disorders

SUBARACHNOID hemorrhage (SAH) continues to carry a great risk of permanent morbidity and mortality. Its incidence among the young population produces considerable potential years of life lost. The prevalence of intracranial aneurysms (IAs) in the general population without risk factors is 2%–3%.^{1,2} The overall risk of rupture per year is approximately 1%. Due to advances in non-invasive neuroimaging, unruptured IAs are increasingly

detected.^{1,3} Therefore, physicians must increasingly make decisions about whether to treat unruptured aneurysms. Thus, the risks and benefits of preventive treatments must be carefully evaluated.

The risk of rupture of IAs has been the most studied aspect. Determinants of the risk of rupture, such as demographic or clinical characteristics of the patients, as well as aneurysm aspects (e.g., location, shape, and hemodynamic

ABBREVIATIONS CTA = CT angiography; IA = intracranial aneurysm; SAH = subarachnoid hemorrhage; SR = size ratio; WFNS = World Federation of Neurosurgical Societies.

SUBMITTED February 2, 2021. **ACCEPTED** March 19, 2021.

INCLUDE WHEN CITING Published online September 17, 2021; DOI: 10.3171/2021.3.JNS21293.

©AANS 2021, except where prohibited by US copyright law

J Neurosurg September 17, 2021

1

Brought to you by Hospital Universitario 12 de Octubre | Unauthenticated | Downloaded 09/17/21 07:03 PM UTC

profile) have been abundantly analyzed. However, the determinants of the amount of hemorrhage occurring when IAs rupture have received virtually no attention. A greater SAH volume after the rupture has consistently proved to worsen the outcome^{4–6} and increase the likelihood of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia.^{4,7–11}

Factors that determine the amount of hemorrhage after aneurysm rupture are practically unexplored,^{12,13} whether morphological, hemodynamic, or clinical. Aneurysms that are expected to bleed profusely might be prioritized to undergo treatment. Our *a priori* hypothesis is that the morphology of the aneurysm and the geometry with respect to the afferent artery influence the volume of bleeding after aneurysmal rupture. In this study we aimed to analyze the correlation between the hemorrhage volume after aneurysmal SAH and aneurysm morphometric variables, as well as patient characteristics.

Methods

After institutional review board approval, informed consent was waived because no diagnostic tests other than routine clinical imaging were used in this study. The study is reported according to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement for observational studies.

Study Design

We conducted an analytical study of our SAH registry at our tertiary care center, in which data had been prospectively collected from December 2008 to March 2020. In the case of multiple aneurysms, the ruptured aneurysm was the only one included for analysis. Aneurysm shape indexes as well as angles of the arteries with respect to the aneurysm dome were calculated. The main patient demographic and clinical characteristics were also included as possible predictor variables. Morphometric measurements were calculated after detailed reconstruction and computer-assisted analysis. We used the initial CT angiography (CTA) study as a source of images for morphology assessment.

Hemorrhage volume after SAH was the dependent variable. It was quantitatively calculated from the initial noncontrast CT by a computer-assisted approach. Finally, a univariate correlation study, multivariate analysis, and a graphical probabilistic approach were performed to evaluate possible predictors of SAH bleeding volume.

Patient Selection

All patients who were consecutively admitted in our center presenting with confirmed SAH, and in whom diagnostic CT could be performed in the first 24 hours after the onset of symptoms, were included in the initial cohort. A noncontrast CT and a CTA study at the time of diagnosis were required for inclusion. All patients were treated in accordance with published national guidelines for the management of aneurysmal SAH.¹⁴

The inclusion criteria were as follows: 1) age 18 years or older; 2) spontaneous SAH diagnosed in the first 24 hours after the onset of symptoms; and 3) CT and CTA performed in the first 24 hours after the onset and identification of a ruptured aneurysm.

The exclusion criteria were: 1) age younger than 18 years; 2) previous SAH or previous stroke; 3) diagnosis more than 24 hours after the onset of symptoms; 4) absence of initial noncontrast CT or CTA; 5) nonaneurysmal SAH; 6) ruptured fusiform aneurysm; 7) inability to obtain an optimal 3D reconstruction for morphological measures; and 8) multiple aneurysms in which the ruptured aneurysm was difficult to identify.

Image Acquisition and Volumetric Analysis of the Hemorrhage

Noncontrast CT images were used for computer-assisted volumetric calculation of bleeding. We used Analyze software (version 10.0; AnalyzeDirect). The method for semiautomated calculation of the bleeding volume has been extensively addressed in previous work by our group.^{6,10} The region-of-interest method was used. A semiautomated threshold of density (Hounsfield units) was used in every CT slice. The software operates with semiautomated segmentation tools, such as region growing, edge tracing, and connected thresholding tools, as well as a manual pixel selection tool. The method consists of selecting a pixel within an area of blood that is called a seed. Neighboring pixels of similar density are automatically added or connected. The operator selects a threshold of density to capture the total volume of bleeding on the CT slice. This process is repeated for every slice with hemorrhage, and the total volume is automatically added up. The total bleeding volume was calculated, which consists of the subarachnoid (cisternal), intraventricular, and intraparenchymal volumes. The unit of measurement was the milliliter (ml). We were able to calculate the volume of hemorrhage even for some patients with barely visible hemorrhage (cataloged as Fisher grade 1).

Morphological Variables

CTA images were used for the computer-assisted reconstruction of the aneurysm with the VMTKLab software (Vascular Modeling Toolkit lab [VMTKLab], version 1.6.1; Orobix). In a previous work published by our group, we have described in detail the reconstruction and measuring method that we used with the software, and have demonstrated a good agreement with cerebral angiography measurements.¹⁵ The aneurysm and adjacent arteries were segmented by using level set segmentation. The morphology module of the software semiautomatically calculates several morphometric diameters and angles after manual delineation of the neck of the aneurysm and selection of the afferent and efferent vessels. The units of measurement were as follows: millimeters (mm), square millimeters (mm²), and cubic millimeters (mm³).

A total of 18 morphological variables were calculated (Table 1 and Fig. 1). The precise definition of each variable is provided^{16,17} because different definitions are frequently used in the literature (Table 1). An additional two variables were analyzed that were not exactly related to the shape of the aneurysm. One was the localization of the aneurysm; up to 8 different locations were present in our sample. The second was the type of aneurysm: this was dichotomized into sidewall or bifurcation (terminal) type.

TABLE 1. Summary of the variables included in the study

Variable	Abbreviation	Definition	Mean	SD	Correlation Coefficient (to hemorrhage vol)	p Value
Localization	LOC	Location in different brain arteries			0.009	0.922
Type	Type	Sidewall or bifurcation			-0.047	0.623
Geometric variables						
Absolute height (mm)	AH	Maximal projection from dome to neck midpoint	6.196	3.285	0.273†	0.003
Perpendicular height (mm)	PH	Maximal orthogonal distance from aneurysm dome to neck plane	5.398	3.060	0.273†	0.003
Maximum width (mm)	MW	Maximal diam parallel to neck plane; thus, orthogonal to PH	5.360	2.619	0.272†	0.003
Neck diam (mm)	ND	Maximal diam of neck plane	4.440	1.654	0.178	0.058
Parent vessel avg diam (mm)	VD	The diam of avg parent vessel inscribed sphere. A number of inscribed spheres are generated upstream from proximal neck. Its diam is equivalent to vessel cross-sections. Final value is the avg of the sphere's diams.	1.991	0.545	-0.188*	0.046
Sac surface area (mm ²)	SS	Surface of aneurysm dome	135.236	152.407	0.293†	0.002
Sac vol (mm ³)	SV	Vol of aneurysm dome	175.889	386.855	0.292†	0.002
Undulation index	UI	Vol encapsulated btwn aneurysm & its fully convex self (convex hull), determined as $1 - (SV/CHV)$	0.116	0.085	-0.046	0.629
Ellipticity index	EI	Measure of ellipticity of dome, determined as $1 - (18\pi)^{1/3} * CHV^{2/3}/CHSA$	0.302	0.042	-0.154	0.102
Nonsphericity index	NSI	Deviation from spherical shape, determined as $1 - (18\pi)^{1/3} * SV^{2/3}/SS$	0.338	0.051	-0.102	0.279
Angle aneurysm	AA	Angle btwn AH & neck plane	79.640	6.539	-0.236*	0.011
Angle vessel	AV	Angle btwn afferent artery centerline & neck plane	50.180	21.601	-0.054	0.566
Aspect ratio	AR	PH/ND	1.235	0.601	0.140	0.136
Size ratio	SR	AH/VD	3.232	1.847	0.388†	<0.001
Bottleneck factor	BF	MW/ND	1.198	0.279	0.288*	0.015
Height/width ratio	HW	PH/MW	1.005	0.360	0.052	0.583
Neck-to-vessel ratio	NV	ND/VD	2.310	0.883	0.270†	0.004
Width-to-vessel ratio	WV	MW/VD	2.785	1.382	0.346†	<0.001
Clinical & demographic variables						
Age (yrs)	Age		55.3	14.4	0.250†	0.007
Sex	Sex				-0.167	0.076
Hypertension	HT				0.108	0.252
Tobacco smoking	SM				0.042	0.660
Diabetes mellitus	DM				-0.057	0.544
Dyslipidemia	DL				0.110	0.246
Alcohol abuse	AL				0.029	0.756
Drug abuse	DR				0.044	0.640
Familial history of SAH	FAM				0.030	0.751
Antiplatelet Tx	AP				-0.014	0.885
Anticoagulant Tx	AC				0.037	0.700
Hepatopathy/cirrhosis	HEP				0.024	0.800

Avg = average; CHSA = convex hull surface area; CHV = convex hull volume; diam = diameter; Tx = treatment.

Variables included for analysis with their definition, average value, and SD. The correlation of each variable to the total bleeding volume is presented (coefficient and p value). Boldface type indicates statistical significance.

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

† Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

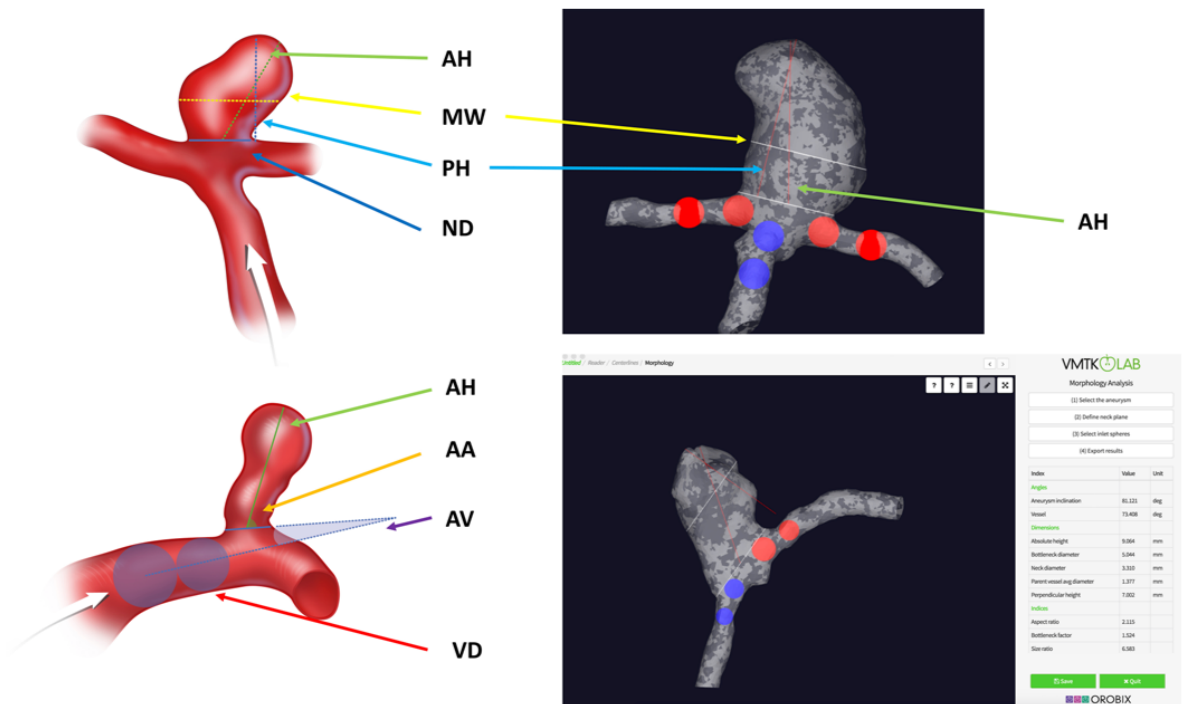


FIG. 1. Drawings and VMTKLab screen capture of bifurcation aneurysms (upper row) and sidewall aneurysms (lower row). The lower right image presents the morphology module of the software with some of the morphometric variables calculated. Blue spheres indicate the afferent vessel, and red spheres designate the efferent vessel(s). AA = angle aneurysm or aneurysm angle; AH = absolute height; AV = angle vessel; MW = maximum width; ND = neck diameter; PH = perpendicular height; VD = vessel diameter or parent vessel average diameter.

Clinical Variables

Data on age, sex, hypertension, tobacco smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, excessive alcohol consumption, drug abuse, familial history of SAH, antiplatelet treatment, anticoagulant treatment, and hepatopathy/cirrhosis (probable coagulopathy) were prospectively collected. Hypertension, diabetes, and dyslipidemia were considered if there was a prior diagnosis by a physician or the patient was being treated for these diseases. The information regarding alcohol and drug abuse were retrieved from the family or the patient.

Statistical Analyses

First, the main baseline characteristics were compared between the group of patients with aneurysmal SAH included for analysis and the group of patients with saccular aneurysmal SAH but excluded for analysis because of the absence of images or inability to obtain ideal reconstructions to calculate morphometric measurements. For this analysis, clinical characteristics, location of the aneurysm in the anterior or posterior circulation, and maximum height were compared between both groups. Fisher's exact test, chi-square test, and t-test were used for proportion, multiple proportions, and mean comparisons, respectively.

Second, an analysis of the relationship between the different morphological, clinical, and demographic variables

and the total volume of bleeding was performed by simple correlations (Spearman's rho). Variables significantly correlated to the total bleeding volume were selected for the multiple linear regression model. For further assessment of the relationships among the statistically significant variables, a probabilistic graphical model was developed. This model disposes the variables in a tree structure network representing the most relevant bivariate associations from the joint behavior of the variables. It was built using the Chow-Liu algorithm based on information measures. All these analyses were performed using SPSS software (version 22.0; IBM Corp.) and packages *corr*, *corrplot*, and *bnlearn* in RStudio (Integrated Development for R. RStudio, PBC). Taiyun Wei and Viliam Simko's (2017) R package "corrplot": Visualization of a Correlation Matrix (version 0.84; <https://github.com/taiyun/corrplot>) was used.

Results

Baseline Characteristics

A total of 392 patients with spontaneous SAH diagnosed between December 2008 and March 2020 were registered (Fig. 2). Nonaneurysmal SAH was diagnosed in 76 patients, and 7 patients presented with aneurysmal SAH due to a fusiform aneurysm rupture. A total of 193 patients

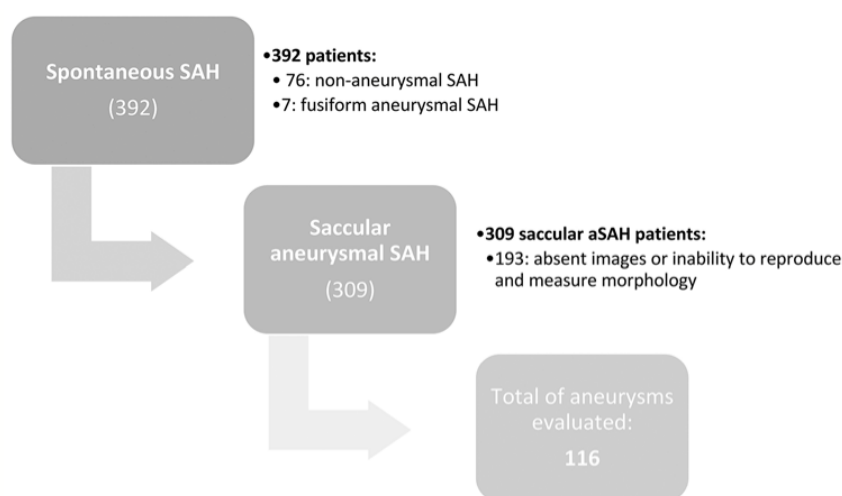


FIG. 2. Flowchart of patients.

with aneurysmal SAH were excluded due to the absence of radiological images or image quality precluding reliable aneurysm measurements. Inability to achieve an optimal 3D reconstruction was often due to adjacent efferent branches to the aneurysm sac impeding their separation, and occasionally to the proximity of osseous structures (i.e., the anterior clinoid process). Ultimately, 116 aneurysms (116 patients) were included for further analysis.

The main baseline characteristics were compared between the final included cohort and the excluded cohort of patients (Table 2). Regarding aneurysm size, a recent study has demonstrated that 5 mm is the best cutoff value between small and large aneurysms.¹⁸ Thus, three groups were evaluated (< 5 mm, 5 mm to < 10 mm, and 10 mm or larger). The cohorts showed no significant differences regarding age, sex, past medical history, aneurysm size (absolute height), aneurysm location in the anterior or posterior circulation, World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) grade, or Fisher CT grade on admission.

Variables Related to the Total Volume of Hemorrhage

Variables correlated to the total bleeding volume are shown in Table 1 and Fig. 3. Those significantly and positively correlated to the total volume of hemorrhage were as follows: the absolute height, perpendicular height, maximum width, sac surface area, sac volume, size ratio (SR), bottleneck factor, neck-to-vessel ratio, width-to-vessel ratio, and the age of the patient. Two variables were significantly and negatively correlated to the total volume of bleeding: the parent vessel average diameter and the aneurysm angle. The SR demonstrated the highest correlation coefficient (0.388, $p < 0.001$).

The regression model was performed with the variables that correlated significantly with the bleeding volume. Multivariate analysis demonstrated that only two variables remained significantly associated with the total volume of hemorrhage: the SR and the age of the patient

(Table 3). After forward conditional variable selection, the model, including the SR and the age, showed an adjusted R^2 of 0.166.

The probabilistic graphical model provided a similar result; the network is presented (Fig. 3, right). The hemorrhage volume variable was connected with the age of the patient on one edge, and with the SR on the other edge. SR connected with most of the morphological variables afterward in a tree structure.

Discussion

In this observational study based on a prospective SAH registry, the aneurysm SR and the patient age were positively correlated with the volume of bleeding after aneurysm rupture. The study may constitute preliminary evidence of morphometric variables predicting the amount of aneurysmal hemorrhage. Both factors might contribute when deciding to operate on unruptured IAs. The patient's age is somehow a less useful factor, because even though an older age could entail greater bleeding, an older patient presents a generally higher surgical or endovascular risk and lower life expectancy. The SR, however, may become an additional factor for unruptured IA treatment algorithms, because it is an easy to calculate morphological index. The SR has also been consistently associated with an increased risk of aneurysm rupture^{19–22} and growth.²³ The probabilistic graphical model adds consistency to our results. The methodology differs from regression modeling, because the probabilistic model displays the structure relation of the whole set of variables (statistically significant variables). The bleeding volume occupies a central role in the joint behavior of the variables, and also the SR and age are the closest variables in the model.

Simple correlations also provide interesting information. Intuitively, one may hypothesize that greater bleeding volumes are due to larger aneurysms, with wider neck di-

TABLE 2. Comparison of demographic variables between the included and excluded cohorts

Variable	Included Cohort, n = 116	Excluded Cohort—Saccular aSAH, n = 193	p Value
Sex			0.2492
Women	86/116 (74.1%)	130/193 (67.4%)	
Men	30/116 (25.9%)	63/193 (32.6%)	
Age			0.9081
Mean, yrs	55.3	55.2	
SD, yrs	14.4	12.6	
Past medical history			
Hypertension	46/112 (41.1%)	73/193 (37.8%)	0.6266
Tobacco	39/112 (34.8%)	51/193 (26.4%)	0.1517
Diabetes mellitus	21/112 (18.8%)	33/193 (17.1%)	0.7565
Dyslipidemia	15/112 (13.4%)	27/193 (13.9%)	>0.99
Alcohol abuse	7/112 (6.3%)	13/193 (6.7%)	>0.99
Drug abuse	1/112 (0.9%)	6/193 (3.1%)	0.4294
Familial history of SAH	1/112 (0.9%)	2/193 (1.0%)	>0.99
WFNS grading scale			0.0744
I	42/112 (37.5%)	70/193 (36.3%)	
II	28/112 (25%)	30/193 (15.5%)	
III	1/112 (0.9%)	9/193 (4.7%)	
IV	18/112 (16.1%)	28/193 (14.5%)	
V	23/112 (20.5%)	56/193 (29.0%)	
Fisher CT grading scale			0.7696
1	4/112 (3.6%)	5/193 (2.5%)	
2	13/112 (11.6%)	22/193 (11.4%)	
3	79/112 (70.5%)	130/193 (67.4%)	
4	16/112 (14.3%)	36/193 (18.7%)	
Aneurysm localization			0.5055
Anterior circulation	109/116 (94.0%)	164/180 (91.1%)	
Posterior circulation	7/116 (6.0%)	16/180 (8.9%)	
Cerebral artery location			
ACoA	46/116 (39.7%)	66/180 (36.7%)	
MCA	23/116 (19.8%)	30/180 (16.7%)	
PCoA	17/116 (14.7%)	32/180 (17.8%)	
ICA	15/116 (12.9%)	33/180 (18.3%)	
ACA	8/116 (6.9%)	3/180 (1.7%)	
Basilar	3/116 (2.6%)	6/180 (3.3%)	
PICA	3/116 (2.6%)	0/180	
Vertebral	1/116 (0.9%)	10/180 (5.5%)	
Aneurysm absolute height			0.1684
<5 mm	40/116 (34.5%)	51/169 (30.2%)	
5 mm to <10 mm	63/116 (54.3%)	85/169 (50.3%)	
≥10 mm	13/116 (11.2%)	33/169 (19.5%)	

ACA = anterior cerebral artery; ACoA = anterior communicating artery; aSAH = aneurysmal SAH; ICA = internal carotid artery; MCA = middle cerebral artery; PCA = posterior cerebral artery; PCoA = posterior communicating artery.

ameters, on larger arteries with higher blood flow. Our results, however, demonstrate that the parent vessel diameter negatively correlates with the bleeding volume, meaning that aneurysms bleed more on smaller arteries. The aneurysm neck diameter does not correlate with the bleeding

volume in our sample. On the other hand, our results may indicate that a generally larger aneurysm produces greater hemorrhage, given that several size measurements are positively correlated (absolute height, perpendicular height, maximum width, aneurysm surface, and aneurysm vol-

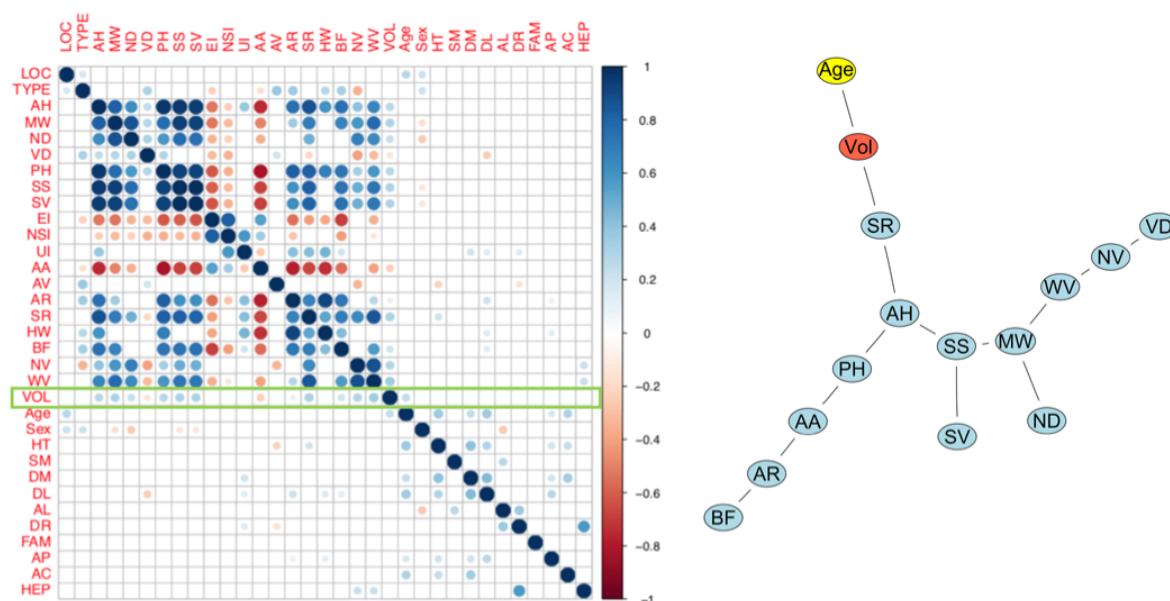


FIG. 3. **Left:** Correlation panel, including all variables. The *green rectangle* highlights the correlations with respect to the volume of bleeding, which is the important row for the research hypothesis. Not surprisingly, the correlation coefficients are higher between morphological diameters and indexes because they are inherently related. **Right:** Probabilistic graphical model, a tree structure network that represents the most relevant bivariate associations from the joint behavior of the variables. Clinical, morphological, and the volume of hemorrhage variables are depicted in *yellow, blue, and red*, respectively. See Table 1 for definitions of abbreviations.

ume). Prior publications have suggested no relationship between aneurysm size and hemorrhage volume;^{13,24,25} however, coarser methods of morphology assessment (manual delineation on angiography or CTA) and hemorrhage volume assessment were used in those earlier studies.

Regarding the pathophysiology of IAs, the risk of rupture has been extensively studied.^{19–21,26–28} Fewer studies have addressed the probability of growth for an unruptured aneurysm.^{29,30} We have conducted a literature search for articles investigating the predictors of aneurysmal hemorrhage volume, and few studies were found. Our results challenge those of Russell et al.¹² in their study of 100 patients presenting with SAH. Russell et al. found that smaller aneurysms tend to bleed more, analyzing the amount of hemorrhage with a semiquantitative radiological scale and collecting mostly demographic variables, with aneurysm size as the only morphological variable (size defined as

the greatest dimension). Of note, age was not significantly related to the volume of hemorrhage in their study. Rosen et al.¹³ evaluated clinical and morphological variables, possibly predicting the volume of SAH. In the majority of their patients the volume of bleeding was qualitatively assessed, but in 74 patients it was quantitatively calculated. Neck diameter, maximum length, width, aspect ratio, and volume were the morphological variables, calculated from 2D projections of cerebral angiograms. The volume of the aneurysm was calculated using an approximation formula. These authors reported that clinical variables such as age, history of hypertension, WFNS grade, or systolic blood pressure at admission were correlated with SAH volume. However, aneurysm size and shape failed to correlate with the volume of SAH in their cohort.

The finding of an association of age and greater hemorrhage is in line with prior studies.^{13,31} Although no prior

TABLE 3. Regression model summary and coefficients

	R	R ²	Adjusted R ²	SE
Regression model	0.425	0.181	0.166	18.6836
Regression Coefficients	Unstandardized Coefficient (beta)	SE	Standardized Coefficient (beta)	p Value
(Constant)	−8.291	7.589		0.277
SR	4.121	0.945	0.375	<0.001
Age	0.282	0.122	0.198	0.023

SE = standard error.

publications have comprehensively studied the relationship between aneurysmal morphometric variables and SAH volume, some have described the association of clinical variables and the Fisher grade.³¹ Several studies have described that increasing age is associated with a higher grade on qualitative radiological scales.^{13,31} Rosen et al.¹³ hypothesize that older patients present increased brain atrophy and larger subarachnoid space, leading to larger hemorrhage by two mechanisms: 1) larger CSF space to spread adjacent to the aneurysms; and 2) less pressure or tension from arachnoid and other tissue adjacent to the aneurysm, which is thought to be important in stopping the hemorrhage.

Thus, one of the strengths of the present work is that our hypothesis has been barely investigated. Another advantage is that the calculation of the variables (such as the hemorrhage volume and the aneurysm morphology analysis) have been made computationally. Volumetric assessment of aneurysm bleeding has demonstrated better reliability and accuracy than qualitative or semiquantitative radiological scales.^{7,10} Also, regarding the aneurysm morphology, computational geometry probably provides more accurate and reliable results.^{15,32,33} Traditional morphometric assessment relies on manual delineation over 2D or 3D aneurysm projections that are exposed to superpositions and perspective errors. The automated or semiautomated aneurysm morphology assessment provides more reliable results relative to previous studies from other authors^{32,33} and from our group.¹⁵ Nevertheless, a further effort regarding accuracy assessment is desirable in the research field of brain aneurysm morphology and hemodynamics simulation. Additionally, some authors point out that we are not using the same definitions for morphological variables.^{34,35} Indexes such as aspect ratio or SR are frequently used, but different authors calculate these indexes differently or do not provide definitions. Here we have made efforts to clearly define the morphological variables applied.

Several limitations of the present study should be considered. First, this is a single-center SAH database, and the generalizability of the results would need to be explored in future studies. Second, the high number of excluded patients raises concern for comparability of the cohorts. Nevertheless, the included and excluded cohort were compared regarding 13 relevant variables (Table 2). None of them were demonstrated to be significantly different between the groups, an approach that counteracts selection bias.

Third, it is assumed that aneurysms do not significantly change in shape due to a rupture. We analyzed the morphology of ruptured aneurysms and their correlation with the volume of bleeding; however, we propose to extrapolate these results to unruptured aneurysms. The vast majority of research studies assume that the process of rupture does not significantly change aneurysm shape or size. A great number of articles analyzing morphological variables predicting an increased risk of rupture do so with postrupture morphology. There are few studies focusing on morphology changes before and after rupture; some report that there are no significant changes in size after rupture,^{36,37} whereas others report size and shape changes.^{38–41} Therefore, the latter studies recommend that morphological comparisons

between ruptured and unruptured aneurysms should be interpreted with caution.

Last, our regression model showed an R^2 of 0.181 and an adjusted R^2 of 0.166. This means that the aggregate of all variables we have considered could explain 16%–18% of the volume of bleeding. Disregarded variables or unknown variables might play a role in explaining the volume of bleeding after SAH. Those previously mentioned results regarding simple correlations are perhaps the most valuable: i.e., the understanding of how the parent artery diameter or different morphometric indexes influence the volume of hemorrhage when the aneurysm ruptures.

Conclusions

A greater aneurysm SR and an older patient age may be associated with a greater volume of bleeding after SAH. Univariate correlations also suggest that a generally larger aneurysm (increments of any index except for the neck diameter) produces an increased volume of hemorrhage. On the contrary, the smaller the parent artery, the greater the bleeding.

References

1. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke*. 1998;29(1):251–256.
2. 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*. 2011;10(7):626–636.
3. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2013;44(9):2414–2421.
4. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012–2020.
5. Rosengart AJ, Schulteiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315–2321.
6. Lagares A, Jiménez-Roldán L, Gomez PA, et al. Prognostic value of the amount of bleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a quantitative volumetric study. *Neurosurgery*. 2015;77(6):898–907.
7. Zijlstra IA, Gathier CS, Boers AM, et al. Association of automatically quantified total blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with delayed cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(9):1588–1593.
8. van der Steen WE, Marquering HA, Boers AM, et al. Predicting delayed cerebral ischemia with quantified aneurysmal subarachnoid blood volume. *World Neurosurg*. 2019;130:e613–e619.
9. Ishihara H, Oka F, Kawano R, et al. Hounsfield unit value of interpeduncular cistern hematomas can predict symptomatic vasospasm. *Stroke*. 2020;51(1):143–148.
10. Jiménez-Roldán L, Alén JF, Gómez PA, et al. Volumetric analysis of subarachnoid hemorrhage: assessment of the reliability of two computerized methods and their comparison with other radiographic scales. *J Neurosurg*. 2013;118(1):84–93.
11. Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(3):669–674.
12. Russell SM, Lin K, Hahn SA, Jafar JJ. Smaller cerebral an-

- eurysms producing more extensive subarachnoid hemorrhage following rupture: a radiological investigation and discussion of theoretical determinants. *J Neurosurg*. 2003;99(2): 248–253.
13. Rosen DS, Amidei C, Tolentino J, et al. Subarachnoid clot volume correlates with age, neurological grade, and blood pressure. *Neurosurgery*. 2007;60(2):259–267.
 14. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of the Spanish society of neurosurgery management guideline. *Neurocirugía (Astur)*. 2011;22(2):93–115.
 15. Munarriz PM, Bárcena E, Alén JF, et al. Reliability and accuracy assessment of morphometric measurements obtained with software for three-dimensional reconstruction of brain aneurysms relative to cerebral angiography measures. *Interv Neuroradiol*. 2021;27(2):191–199.
 16. Antiga L, Piccinelli M, Botti L, et al. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(11):1097–1112.
 17. Piccinelli M, Veneziani A, Steinman DA, et al. A framework for geometric analysis of vascular structures: application to cerebral aneurysms. *IEEE Trans Med Imaging*. 2009;28(8): 1141–1155.
 18. Varble N, Tutino VM, Yu J, et al. Shared and distinct rupture discriminants of small and large intracranial aneurysms. *Stroke*. 2018;49(4):856–864.
 19. Mocco J, Brown RD Jr, Torner JC, et al. Aneurysm morphology and prediction of rupture: an International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms analysis. *Neurosurgery*. 2018;82(4):491–496.
 20. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke*. 2011;42(1):144–152.
 21. Detmer FJ, Chung BJ, Jimenez C, et al. Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology*. 2019;61(3):275–284.
 22. Chung BJ, Mut F, Putman CM, et al. Identification of hostile hemodynamics and geometries of cerebral aneurysms: a case-control study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(10): 1860–1866.
 23. Chien A, Xu M, Yokota H, et al. Nonsphericity index and size ratio identify morphologic differences between growing and stable aneurysms in a longitudinal study of 93 cases. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(3):500–506.
 24. Roos EJ, Rinkel GJ, Velthuis BK, Algra A. The relation between aneurysm size and outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;54(12):2334–2336.
 25. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE Jr. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2007;107(1):13–17.
 26. Munarriz PM, Gómez PA, Paredes I, et al. Basic principles of hemodynamics and cerebral aneurysms. *World Neurosurg*. 2016;88:311–319.
 27. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg*. 2005;102(2):355–362.
 28. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63(2):185–197.
 29. Backes D, Rinkel GJE, Laban KG, et al. Patient- and aneurysm-specific risk factors for intracranial aneurysm growth: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2016;47(4): 951–957.
 30. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017;88(17):1600–1606.
 31. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg*. 1996;85(3):410–418.
 32. Larrabide I, Cruz Villa-Urriol M, Cárdenas R, et al. Three-dimensional morphological analysis of intracranial aneurysms: a fully automated method for aneurysm sac isolation and quantification. *Med Phys*. 2011;38(5):2439–2449.
 33. Rajabzadeh-Oghaz H, Varble N, Shallwani H, et al. Computer-assisted three-dimensional morphology evaluation of intracranial aneurysms. *World Neurosurg*. 2018;119:e541–e550.
 34. Lauric A, Baharoglu MI, Malek AM. Ruptured status discrimination performance of aspect ratio, height/width, and bottleneck factor is highly dependent on aneurysm sizing methodology. *Neurosurgery*. 2012;71(1):38–45.
 35. Kocur D, Przybyłko N, Niedbała M, Rudnik A. Alternative definitions of cerebral aneurysm morphologic parameters have an impact on rupture risk determination. *World Neurosurg*. 2019;126:e157–e164.
 36. Rahman M, Ogilvy CS, Zipfel GJ, et al. Unruptured cerebral aneurysms do not shrink when they rupture: multicenter collaborative aneurysm study group. *Neurosurgery*. 2011;68(1): 155–161.
 37. Yi J, Zielinski D, Chen M. Cerebral aneurysm size before and after rupture: case series and literature review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(5):1244–1248.
 38. Chien A, Sayre J. Morphologic and hemodynamic risk factors in ruptured aneurysms imaged before and after rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(11):2130–2135.
 39. Cornelissen BMW, Schneiders JJ, Potters WV, et al. Hemodynamic differences in intracranial aneurysms before and after rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(10):1927–1933.
 40. Schneiders JJ, Marquering HA, van den Berg R, et al. Rupture-associated changes of cerebral aneurysm geometry: high-resolution 3D imaging before and after rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1358–1362.
 41. Skodvin TØ, Johnsen LH, Gjertsen Ø, et al. Cerebral aneurysm morphology before and after rupture: nationwide case series of 29 aneurysms. *Stroke*. 2017;48(4):880–886.

Disclosures

The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

Author Contributions

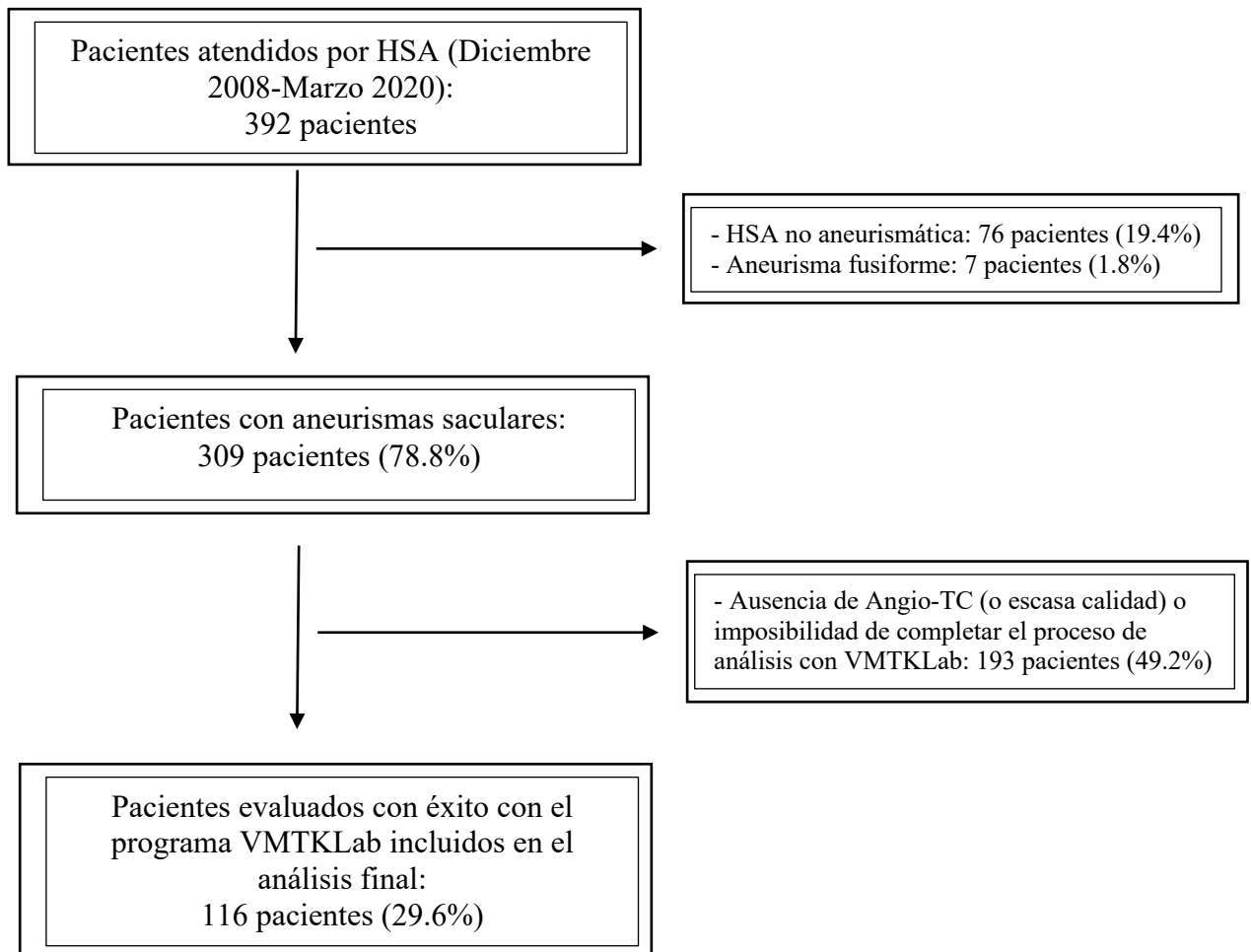
Conception and design: Munarriz, Alén, Lagares. Acquisition of data: Munarriz, Jiménez-Roldán, Castaño-Leon, Moreno-Gómez, Paredes, García-Pérez, Panero, Eiriz, Esteban-Sinovas, Bárcena, Gómez, Lagares. Analysis and interpretation of data: Munarriz, Jiménez-Roldán, Lagares. Drafting the article: Munarriz. Critically revising the article: Navarro-Main, Alén, Castaño-Leon, Lagares. Reviewed submitted version of manuscript: Munarriz. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Munarriz. Statistical analysis: Munarriz, Navarro-Main, Lagares. Study supervision: Alén, Lagares.

Correspondence

Pablo M. Munarriz: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. pabloomunarriz@gmail.com.

3.1. Resultados Artículo 3:

Diagrama de flujo de pacientes, artículo 3. Los porcentajes se refieren al total de pacientes del periodo (392 pacientes).



Homogeneidad de las cohortes de pacientes incluidos y pacientes excluidos:

Como se observa en el diagrama de flujo en el apartado de Métodos, la cohorte de pacientes incluidos incluye 116 casos y la de pacientes excluidos 193 casos (pacientes con aneurismas saculares).

A continuación, se presenta la tabla con las proporciones de casos para cada una de las variables clínico-demográficas principales, con el valor “p” de significación estadística del test correspondiente. En resumen, para ninguna de las variables las diferencias son significativas entre las cohortes

(edad, género, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia, alcoholismo o consumo excesivo de alcohol, uso de drogas y drogadicción, e historia familiar de HSA, escala clínica al ingreso (*WFNS*, Anexo 3), estimación del sangrado inicial mediante la escala de Fisher (Anexo 4), localización del aneurisma en la circulación cerebral, tamaño del aneurisma).

Consideramos, por lo tanto, que no se ha producido un sesgo sistemático en la distribución de los pacientes hacia la cohorte de incluidos o excluidos.

	<u>Pacientes incluidos</u> (N = 116)	<u>Pacientes excluidos</u> (N=193)	<u>Valor p</u> (sig.)
Género			0.2492
Mujeres	86/116 (74.1%)	130/193 (67.4%)	
Hombres	30/116 (25.9%)	63/193 (32.6%)	
Edad			0.9081
Media (años)	55.3	55.2	
Desviación estándar (años)	14.4	12.6	
Antecedentes personales			
Hipertensión arterial	46/112 (41.1%)	73/193 (37.8%)	0.6266
Tabaquismo	39/112 (34.8%)	51/193 (26.4%)	0.1517
Diabetes mellitus	21/112 (18.8%)	33/193 (17.1%)	0.7565
Dislipemia	15/112 (13.4%)	27/193 (13.9%)	1
Alcoholismo	7/112 (6.3%)	13/193 (6.7%)	1
Drogadicción	1/112 (0.9%)	6/193 (3.1%)	0.4294
Historia familiar de HSA	1/112 (0.9%)	2/193 (1.0%)	1
WFNS: escala clínica al ingreso			0.0744
1	42/112 (37.5%)	70/193 (36.3%)	
2	28/112 (25%)	30/193 (15.5%)	
3	1/112 (0.9%)	9/193 (4.7%)	
4	18/112 (16.1%)	28/193 (14.5%)	
5	23/112 (20.5%)	56/193 (29.0%)	
Grado Fisher en TC inicial			0.7696
1	4/112 (3.6%)	5/193 (2.5%)	
2	13/112 (11.6%)	22/193 (11.4%)	
3	79/112 (70.5%)	130/193 (67.4%)	
4	16/112 (14.3%)	36/193 (18.7%)	
Localización del aneurisma			
<u>Circulación anterior o posterior</u>			0.5055
Circulación anterior	109/116 (94.0%)	164/180 (91.1%)	
Circulación posterior	7/116 (6.0%)	16/180 (8.9%)	
<u>Arteria cerebral</u>			
Arteria comunicante anterior (Acom)	46/116 (37.9%)	66/180 (36.7%)	
Arteria cerebral media (ACM)	23/116 (19.8%)	30/180 (16.7%)	
Arteria comunicante posterior (Pcom)	17/116 (14.7%)	32/180 (17.8%)	
Arteria carótida interna (ACI)	15/116 (12.9%)	33/180 (18.3%)	
Arteria cerebral anterior (ACA)	8/116 (6.9%)	3/180 (1.7%)	
Arteria basilar	3/116 (2.6%)	6/180 (3.3%)	
Arteria cerebral posterior (ACP)	3/116 (2.6%)	0/180	
Arterias vertebrales	1/116 (0.9%)	10/180 (5.5%)	
Tamaño del aneurisma			0.1684
< 5 mm	40/116 (34.5%)	51/169 (30.2%)	

5 mm a <10 mm	63/116 (54.3%)	85/169 (50.3%)	
10 mm o mayores	13/116 (11.2%)	33/169 (19.5%)	

Influencia de variables morfológicas del aneurisma cerebral en el volumen de sangrado:

Los resultados de las correlaciones simples (rho de Spearman) ponen de manifiesto que 11 variables morfológicas y una variable clínica (edad) se correlacionan significativamente con el volumen de sangrado, si bien el valor absoluto del coeficiente de correlación es discreto.

Las variables que se correlacionan positivamente, es decir que aumentan el volumen del sangrado a medida que aumentan, son: la edad (coeficiente de correlación 0.250, $p=0.007$), altura máxima (0.273, $p=0.003$), altura perpendicular (0.273, $p=0.003$), anchura máxima (0.272, $p=0.003$), superficie del aneurisma (0.293, $p=0.002$), volumen del aneurisma (0.292, $p=0.002$), *size ratio* (0.388, $p<0.001$), *bottleneck factor* (0.288, $p=0.015$), índice cuello/diámetro del vaso (0.270, $p=0.004$), índice anchura/diámetro del vaso (0.346, $p<0.001$).

Dos variables muestran una correlación negativa, a medida que disminuye su valor aumenta el volumen de sangrado: el diámetro de la arteria aferente (-0.188, $p=0.046$) y el ángulo de inclinación del aneurisma (-0.236, $p=0.011$).

El modelo de regresión incluye las variables que han resultado significativas en la correlación simple (ver tabla). Tras la introducción de variables por pasos (*stepwise*), solo dos variables son significativas en el modelo de regresión: el *size ratio* y la edad. El valor de R-cuadrado ajustado del modelo es 0.166.

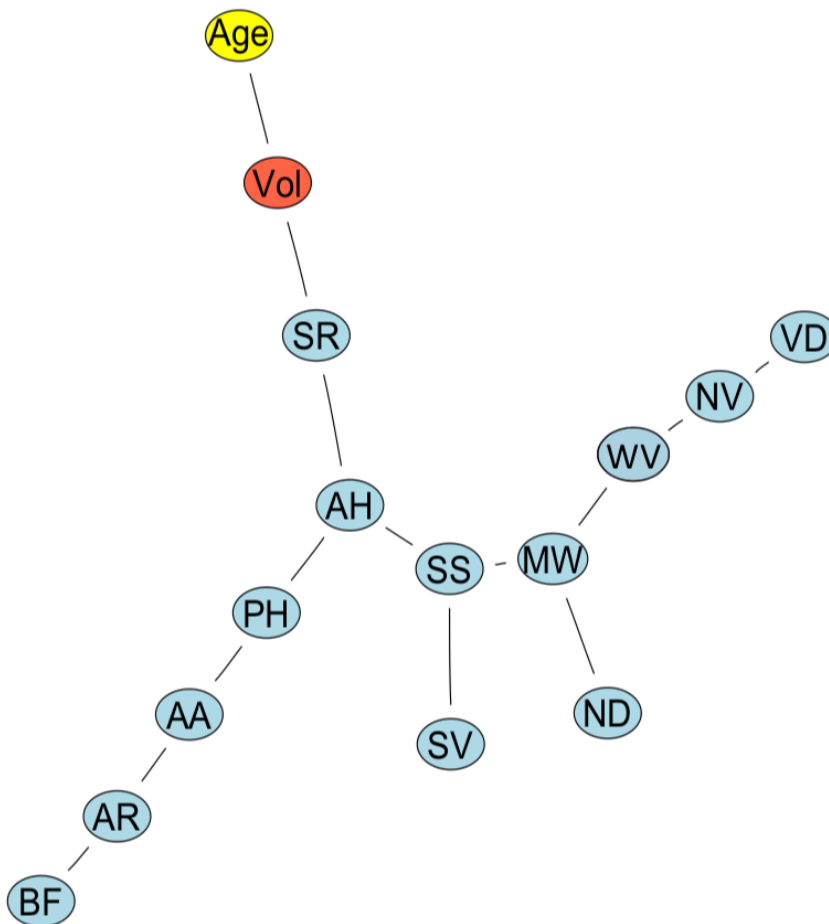
	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar
Modelo	0.425	0.181	0.166	18.6836
Coeficientes	Coeficientes no estandarizados (B)	Error estándar	Coeficientes estandarizados (beta)	Valor p (sig.)

(Constante)	-8.291	7.589		0.277
<i>Size Ratio</i>	4.121	0.945	0.375	<0.001
Edad	0.282	0.122	0.198	0.023

Finalmente, el modelo gráfico probabilístico que muestra como se estructuran y relacionan las variables en su conjunto corrobora que las variables directamente relacionadas con el volumen de sangrado son el *size ratio* y la edad (ver figura 10).

Figura 10: Modelo gráfico probabilístico

Las variables morfológicas se representan en color azul, las variables clínico-demográficas se representan en amarillo (solo significativa en el modelo la edad), y la variable resultado volumen de sangrado se representa en color rojo.



VI – DISCUSIÓN

Discusión:

Entre las fortalezas o puntos fuertes de la presente Tesis Doctoral cabe destacar 2 aspectos. Por un lado, el valor añadido al estado actual del conocimiento es que, en un campo tan exhaustivamente estudiado como es el de los aneurismas cerebrales y la hemorragia subaracnoidea, nuestra hipótesis que consiste en estudiar la relación entre la morfología del aneurisma y el volumen de sangrado no había sido estudiada antes o, digamos, no había sido estudiada y planteada en detalle con un análisis preciso de ambas variables. El segundo aspecto es precisamente que tanto las variables morfológicas del aneurisma cerebral como el volumen de sangrado se han calculado con gran detalle, es decir, utilizando programas informáticos para el análisis computacional. Teniendo en cuenta que el pronóstico en la hemorragia subaracnoidea ha demostrado estar muy relacionado con el volumen de sangrado inicial (93,151,152,158), llama la atención que los determinantes de un mayor volumen de sangrado no han sido prácticamente estudiados (320). Respecto al estudio de la morfología del aneurisma cerebral y su relación geométrica o espacial con las arterias aferente y eferentes, el foco de estudio ha sido casi exclusivamente la determinación del riesgo de ruptura (244,284,300,302).

El doctorando ha realizado una revisión bibliográfica previa a plantear el proyecto de Tesis Doctoral buscando artículos que hubiesen estudiado la misma hipótesis. Habiendo encontrado únicamente dos artículos que en cierta manera describían la relación entre morfología y sangrado, parecía interesante profundizar en este aspecto, teniendo en cuenta que en estos artículos las variables morfológicas y de sangrado se estudiaron con poco detalle. Posteriormente, el doctorando durante el desarrollo del proyecto ha repetido la revisión bibliográfica en 2 ocasiones más en busca de nuevos artículos que estudiaran la misma hipótesis, en los últimos dos años de duración del proyecto. En estas nuevas búsquedas solo se ha añadido un nuevo artículo, de escasa calidad y escasa legibilidad, que de nuevo estudia las variables con métodos poco precisos.

Discusión de artículos cuyo objetivo es similar al de la Tesis doctoral:

El primero de estos artículos fue publicado en 2003 por Russell y col. (321) (Journal of Neurosurgery, 2003), con el impactante título: “Los aneurismas más pequeños producen mayor hemorragia subaracnoidea tras su ruptura:

investigación radiológica y discusión de determinantes teóricos”. Los autores evaluaron 100 casos de hemorragia subaracnoidea. El volumen de sangrado se determinó mediante la escala semi-cuantitativa de Hijdra (163). Se trata de una escala que evalúa 10 cisternas cerebrales, donde cada una de ellas recibe una puntuación entre 0 (ausencia de sangre) y 3 (máxima), y por tanto la puntuación total oscila entre 0 y 30. Si bien ha demostrado mayor fiabilidad interobservador que las escalas radiológicas cualitativas previas (158,163), no ofrece una estimación del volumen real sino una puntuación, que por otro lado consiste en el sumatorio de unas puntuaciones asignadas de manera cualitativa. Otras críticas a esta escala son, por ejemplo, que los aneurismas de línea media como los de arteria comunicante anterior al afectar el sangrado a cisternas de ambos lados obtienen relativamente puntuaciones mayores que por ejemplo aneurismas de bifurcación de arteria cerebral media (321). Por otro lado, su escaso empleo en la práctica clínica diaria puede deberse a lo laborioso que resulta su cálculo. En el trabajo de Russell, la única variable morfológica que se tuvo en cuenta fue el “tamaño” del aneurisma, que fue calculada como la mayor dimensión lineal del aneurisma en la arteriografía cerebral 2D post-ruptura. El análisis de regresión realizado reveló una relación negativa entre el tamaño y el volumen de sangrado ($R^2=0.23$, $p<0.0001$). Ninguna de las variables clínico-demográficas recogidas mostró una relación significativa con el sangrado, entre ellas la edad (que en nuestro trabajo si resulta significativa), pero tampoco el género, la hipertensión arterial, el tabaquismo, la localización del aneurisma, o la presencia de aneurismas múltiples. Las limitaciones fundamentales de este trabajo son la medición de una única variable morfológica del aneurisma cerebral y el análisis del volumen de sangrado mediante la escala semi-cuantitativa de Hijdra.

El segundo trabajo fue publicado en 2007 por Rosen y col. (320) (Neurosurgery, 2007). Se analizaron dos muestras de pacientes diferentes: una de ellas consistió en una gran serie de 3028 pacientes extraídos de 4 ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos evaluando el fármaco tirilazad entre 1991 y 1997, la segunda serie de pacientes consistía en una pequeña muestra de 74 pacientes del propio hospital. En la serie de 3028 pacientes, el volumen de sangrado se había recogido de manera cualitativa con una escala de 5 categorías similar a la escala de Fisher (coágulo localizado fino, difuso fino, localizado grueso, difuso grueso, ausencia de coágulo). Tampoco disponían los autores de imágenes del aneurisma, únicamente contaban con la localización y el tamaño del aneurisma (tamaño máximo) como variable ordinal en 3 categorías: menor o igual de 12 mm, entre 13 y 24 mm, 25 mm o mayor. Con estos datos, el análisis univariable no demostró relación entre el tamaño y el volumen de

sangrado. En el análisis multivariable, las variables clínicas asociadas con el volumen de sangrado fueron la edad (aunque explican que el impacto de la edad fue pequeño: $OR= 1.02$, $p<0.0005$), el grado clínico medido con la escala WFNS, el antecedente de hipertensión arterial, la presión arterial sistólica medida al ingreso del paciente, y el tiempo desde el debut hasta el ingreso (correlación negativa con el volumen).

En la segunda muestra de pacientes del propio centro (74 pacientes), los autores realizaron un esfuerzo por analizar con mayor precisión tanto el volumen de sangrado como la forma del aneurisma. Para el análisis morfológico emplearon la arteriografía cerebral 2D, realizando delineaciones manuales sobre las proyecciones anteroposterior y lateral con un micrómetro óptico de precisión 0.1 mm. Recogieron 5 variables morfológicas: tamaño máximo, anchura máxima, cuello, aspect ratio (definido como tamaño máximo/cuello), y volumen. El volumen no se calculó de manera directa, sino que se realizó una estimación mediante una fórmula asemejando el aneurisma a un elipsoide. Para el volumen de sangrado, los autores utilizan un método volumétrico, aunque muy primitivo por tratarse de un método manual. Emplean el programa informático Photoshop y un programa de procesamiento de imágenes (Image Processing Tool Kit, AQZ). Se realizó un cálculo de píxeles con densidad sangre en cada corte de TC, y posteriormente se calculó un volumen total teniendo en cuenta cada uno de los cortes y el grosor de cada corte. Sin embargo, los autores solo analizan el sangrado subaracnoideo en las cisternas basales, excluyen el sangrado intraventricular, intracerebral, en surcos subaracnoideos de las convexidades cerebrales, y en la fosa posterior. De hecho, el volumen de sangrado hallado en su muestra de 74 pacientes es significativamente menor que el volumen calculado en nuestra muestra de 116 pacientes: 10.5 ± 8.7 mL (media, desviación estándar) en su serie frente a 20.6, 20.4, 15.5 mL (media, desviación estándar, mediana) en nuestra serie. Esto puede deberse a una metodología menos precisa en el trabajo de Rosen, y por otro lado a un cálculo únicamente del sangrado subaracnoideo cisternal cuando en nuestro trabajo se evalúa el volumen de sangrado total. En el análisis univariable de esta muestra de pacientes, ningún parámetro morfológico se correlacionó con el volumen de sangrado. En el análisis multivariable, del resto de variables clínicas, de nuevo la edad del paciente mostró una relación significativa y positiva con el volumen de sangrado ($p=0.05$). Las otras dos variables significativas en el modelo multivariable fueron el grado clínico medido con la escala WFNS y la localización en la arteria carótida interna. El R^2 del modelo fue 0.15.

Las limitaciones del trabajo de Rosen y col. son fundamentalmente que, en la primera cohorte de 3028 pacientes, habiéndose recogido solo el tamaño en 3 categorías como variable morfológica y el volumen de sangrado en una escala cualitativa, las conclusiones que pueden alcanzarse son muy limitadas. Por otro lado, en la cohorte local de 74 pacientes, aunque se realiza un esfuerzo por realizar una medición volumétrica del volumen de sangrado, se realiza un cálculo prácticamente manual y no semiautomatizado como en nuestro trabajo, y por otro lado solo se considera el sangrado subaracnoideo en cisternas basales. En el estudio morfológico se describen 5 variables mediante delineación sobre arteriografía 2D, mientras que en nuestro trabajo hemos descrito 18 variables morfológicas calculadas de manera precisa mediante reproducción informática 3D de los aneurismas. Mención aparte merece la consideración del grado clínico (escala WFNS) en este trabajo, variable significativa en ambas cohortes en el análisis multivariable. Considero un error considerar el grado clínico o deterioro clínico como predictor o causa del volumen de sangrado, cuando probablemente se trata de una consecuencia del mismo y no una causa. En la literatura se ha descrito de manera consistente la relación entre el volumen de hemorragia y el grado clínico (143,158). Por lo tanto, no es de extrañar la relación significativa que los autores encuentran entre estas dos variables, pero si lo es que en la conceptualización se incluya el grado clínico al ingreso como variable predictora del volumen de sangrado. En nuestra cohorte de 116 pacientes, un análisis univariante entre el grado clínico medido con la escala WFNS y el volumen de sangrado también resultaría significativo: coeficiente de correlación 0.589, $p < 0.0001$ (resultados no publicados).

El tercer artículo hallado en las sucesivas búsquedas bibliográficas es el de Liu y col. (322) (Neurology India, 2016). Los autores analizan una serie de 155 pacientes que presentan HSA con el objetivo de determinar factores de riesgo de un mayor volumen de sangrado (clínicos o morfológicos), siendo por lo tanto un objetivo similar al nuestro. Para evaluar el volumen de sangrado utilizan la escala cualitativa modificada de Fisher (Anexo 2), que consta de 5 grados, pero que además los autores dicotomizan en buen grado (grados 0-2) y mal grado (grados 3-4). Para el análisis de la morfología del aneurisma cerebral calculan 3 variables (tamaño máximo, cuello, y cociente tamaño máximo/cuello). Sin embargo, no describen como realizan el cálculo de estas variables morfológicas ni cual es la prueba radiológica que emplean para su medición. Recogen una serie de variables clínicas frecuentes, entre las cuales se encuentra la presión arterial sistólica y diastólica al ingreso del paciente y la presencia de aneurismas múltiples, que en nuestro trabajo no se recogen. En el análisis multivariable, las

variables asociadas significativamente a un mayor sangrado (Fisher 3-4) fueron: la presencia de aneurismas múltiples (OR=4), la localización en la arteria comunicante anterior (OR=4.3), y la presión arterial diastólica al ingreso (aunque sin relevancia clínica: OR=1.0). La localización en la arteria carótida interna se asoció significativamente con un menor sangrado (Fisher 0-2). En nuestro trabajo, la localización del aneurisma no tiene relación con el volumen de sangrado. En cualquier caso, el hallazgo de Liu y col. respecto a las localizaciones en arteria comunicante anterior y carótida interna pudiera tener relación con nuestro resultado respecto al diámetro de la arteria aferente: cuanto menor es el diámetro de arteria aferente mayor es el volumen de sangrado. Las limitaciones del trabajo de Liu son, fundamentalmente, el estudio del volumen de sangrado como una variable dicotómica, la pobre descripción del método de recogida, cálculo, y análisis estadístico, y por último en relación con la morfología del aneurisma, el análisis de únicamente 3 índices morfológicos y la nula descripción de su metodología.

Discusión de los resultados obtenidos:

Primer artículo: Principios básicos de hemodinámica y aneurismas cerebrales

A diferencia de la hipótesis de la Tesis Doctoral, que se trata de una perspectiva apenas analizada (factores determinantes del volumen de sangrado), el artículo de revisión menciona los grandes temas en el estudio de los aneurismas cerebrales, y desarrolla en particular el efecto de las fuerzas hemodinámicas.

Como si se tratase de un organismo vivo, los aneurismas tienen un origen, sufren un crecimiento y, finalmente, algunos se rompen. Estas 3 etapas sirven de marco en su estudio, siendo la primera y la última las más estudiadas con diferencia. El crecimiento del aneurisma una vez formado ha sido estudiado también, pero el volumen de artículos es considerablemente menor. Respecto al origen o génesis de los aneurismas cerebrales, la discusión “clásica” giraba en torno a considerarlas lesiones congénitas o adquiridas (173,211,323). El término congénito ha sido motivo de confusión, ya que era bien conocido que el ser humano no nace con aneurismas cerebrales, sino que éstos se desarrollan a lo largo de la vida. Los defensores de una teoría congénita se referían más bien a que se

tratase de una enfermedad puramente genética y una concepción determinística, en el sentido en el cual si se portaba cierta información genética desconocida el desarrollo de aneurismas cerebrales era inevitable. Esta dualidad clásica respecto al origen de los aneurismas ha sido hoy día superada. En la actualidad, el origen de los mismos se contempla como una enfermedad multifactorial: sobre un sustrato de factores genéticos predisponentes actúan otros factores ambientales a lo largo de la vida del individuo que precipitan la aparición de aneurismas. Los campos de estudio por lo tanto en la génesis de los aneurismas han sido los predisponentes genéticos (193,197,204,208), los factores de riesgo epidemiológicos (170,189), los factores ambientales desde una perspectiva molecular (por ejemplo, su relación con mecanismos inflamatorios (170,187,215,218)), y los factores de riesgo relacionados con la hemodinámica cerebral (192,213,221).

La ruptura de los aneurismas cerebrales es el otro gran campo de estudio, en particular el estudio de los factores predisponentes (riesgo de ruptura). Más próximo a la Medicina clínica que el estudio de la génesis, el estudio del riesgo de ruptura busca su aplicación en pacientes para la prevención de la HSA. De la misma manera que para el origen o génesis, las perspectivas coinciden: factores de riesgo de ruptura epidemiológicos (5,166), moleculares (187), hemodinámicos (228,233,271,324), y se añaden factores morfológicos del aneurisma ya formado (244,300,302).

Segundo artículo: Fiabilidad y precisión del programa VMTKLab

El programa informático VMTKLab empleado en la presente Tesis fue lanzado al mercado en Diciembre de 2014. Habiendo comenzado la misma en 2016, no existían publicaciones acerca de la precisión o de la fiabilidad de este programa. Por ello, el objetivo del segundo trabajo ha sido valorar y publicar la fiabilidad del mismo de cara al posterior trabajo definitivo, empleando para ello los primeros 40 pacientes segmentados y reproducidos con el software. En el momento de la publicación de este segundo trabajo en 2020, continuaba sin haber sido publicado ningún artículo que describiese la precisión del programa.

Tras el análisis de 4 índices morfométricos en 40 pacientes, hemos hallado una concordancia buena entre las mediciones obtenidas de forma tradicional (delineación) sobre arteriografía cerebral (reconstrucciones 3D) y aquellas obtenidas con VMTKLab. En concreto, el CCI es de magnitud

considerada buena para la altura absoluta (0.85), la altura perpendicular (0.85), y la anchura (0.89). Para estos tres índices, el análisis mediante el método de Bland-Altman revela que las diferencias entre los dos métodos no son significativas.

Una primera consideración positiva de los resultados es que el programa VMTKLab emplea como imágenes radiológicas para la segmentación y reproducción del aneurisma cerebral la angiografía por tomografía computarizada (AngioTC), por lo tanto, se comparan dos técnicas radiológicas que son distintas obteniendo a pesar de ello una buena concordancia. Más relevante es todavía si se tiene en cuenta que el AngioTC y la angiografía cerebral se realizan separadas por un lapso de tiempo. El AngioTC se realiza en el contexto de la atención en Urgencias, en el momento del diagnóstico del paciente el día que acude al hospital. La arteriografía cerebral, en nuestro centro, en la gran mayoría de los pacientes se realiza al día siguiente del ingreso. El cambio de la morfología del aneurisma con el trascurso del tiempo debe considerarse, y aunque no se conocen los factores, puede postularse que el relativo lavado del sangrado, la resolución de una posible hidrocefalia por inserción de un drenaje ventricular, el control de la presión intracraneal y de la presión arterial, pudieran producir algún mínimo cambio en la forma del aneurisma. Estos mínimos cambios pueden traducirse en variaciones en las mediciones, ya que debe tenerse en cuenta que las mediciones en la arteriografía se han realizado con una precisión de décimas o centésimas de milímetro y el programa VMTKLab calcula sus mediciones con precisión de milésimas de milímetro. Esta posible variación de la forma del aneurisma, por la distinta técnica radiológica y por el intervalo de tiempo, provoca que el análisis estadístico tienda a una peor concordancia entre mediciones. El “ruido” de los factores anteriores es desconocido y no puede separarse de la imprecisión del programa, que es lo que se pretende evaluar. En conclusión, la reflexión anterior pone todavía más en valor la obtención de unos CCI buenos para las principales mediciones.

El resultado obtenido para el diámetro del cuello del aneurisma merece un análisis más profundo, ya que a diferencia de los tres anteriores ha mostrado un CCI de magnitud moderada (0.57) y una diferencia entre mediciones por ambos métodos significativa. La media de las diferencias, en este caso, es de +1.311 milímetros. Significa que el programa VMTKLab calcula un cuello 1.3 milímetros mayor, en promedio, que el calculado mediante la arteriografía cerebral.

El resultado respecto al cuello del aneurisma está en consonancia con la literatura existente. En particular, el grupo de trabajo de la Dra. Hui Meng en el centro “Toshiba Stroke and Vascular Research Center” (Buffalo, NY, E.E.U.U) tiene varias publicaciones al respecto. En ellas han demostrado que las mediciones de la morfología del aneurisma cerebral obtenidas mediante programas informáticos son más precisas y presentan mayor acuerdo entre observadores respecto al método tradicional (delineación manual sobre angiografía cerebral) (325,326). Este grupo ha programado y comercializado su propio programa informático de análisis morfológico (AView), aunque creado en colaboración con Orobix y los algoritmos de VMTK (Bérgamo, Italia) (325). El programa utiliza las imágenes de la arteriografía como sustrato para la segmentación y análisis. En un trabajo evaluando 39 aneurismas cerebrales (326), a diferencia de nuestro trabajo, el mismo estudio de arteriografía cerebral se utilizó para el abordaje informático y para el abordaje clásico mediante delineación manual, en este caso por 5 radiólogos intervencionistas. Sus resultados demuestran que el cuello del aneurisma resulta 1.85 mm menor cuando se calcula mediante delineación manual ($p<0.001$). A diferencia de nuestra serie, hallaron diferencias significativas también para el tamaño máximo del aneurisma, siendo 2.01 mm menor mediante delineación manual ($p<0.001$). Sus resultados teniendo en cuenta el coeficiente de correlación intraclase (CCI) ponen de manifiesto la imprecisión del método manual para el cálculo del cuello. Para la delineación manual, el CCI entre observadores es pobre (0.52), incluso cuando el mismo sujeto repite delineaciones manuales la concordancia entre medidas es moderada (0.71). En cambio, para el método computacional el cálculo del cuello presenta una concordancia alta tanto entre observadores (0.96) como intra-observador (0.99).

En el trabajo de Larrabide y col. (327), evaluaron los resultados de un programa informático propio capaz de calcular automáticamente el plano del cuello. Comprobaron la precisión en 26 aneurismas, comparando las mediciones con el programa frente a las obtenidas mediante delineación manual sobre angiografía cerebral con reconstrucción 3D. El promedio del diámetro del cuello en la serie fue de 3.36 mm para la delineación manual, casi 1 mm menor que el promedio con el cálculo informático: 4.29 mm ($p<0.001$). En el trabajo de Groth y col. (328), realizaron un estudio de diseño similar en el que evaluaron 29 aneurismas con un programa informático propio basado en imágenes de AngioRM llamado “AnToNIa” (Analysis Tool for Neuro Imaging Data). El cuello del aneurisma medido mediante delineación manual resultó ser un promedio de 2 milímetros menor respecto del calculado por el programa informático.

Para explicar esta infraestimación del cuello mediante la delineación manual deben considerarse los errores de perspectiva. El plano del cuello nunca es una esfera perfecta, solo si fuese una esfera perfecta cualquier perspectiva en los 360° alrededor del aneurisma nos proporcionaría la misma medición del cuello (diámetro de la esfera). El plano del cuello tiende a ser elipsoideo pero además irregular. Tiene un diámetro máximo, que un programa informático calcula de manera automática (327,329,330). En cambio, un evaluador debe girar los 360° de perspectiva del aneurisma (cuando se realiza sobre reproducciones 3D, ya que sobre proyecciones 2D es todavía menos preciso) y, en base a su experiencia y conocimiento, decidir donde presenta el mayor diámetro del cuello. En un giro completo de 360° solo tiene 2 oportunidades de hacer coincidir su perspectiva con el diámetro máximo, por lo tanto, es difícil para el ser humano obviamente acertar la perspectiva del diámetro máximo. Cualquier perspectiva diferente que se elija supondrá una medición menor que la máxima, por ello la medición manual infraestima el diámetro del cuello. Esta hipótesis podría ser extensible al cálculo de los tamaños, alturas y anchura del aneurisma; sin embargo, parece que el caso del cuello es particularmente difícil y su infraestimación con la delineación manual ha sido publicada consistentemente (325–328,330). Se desconoce la razón por la cual la medición de la altura o anchura del aneurisma no ofrece tanta discrepancia entre la medición clásica y la computacional, como ocurre con el diámetro del cuello.

Los autores de estas publicaciones coinciden en sus conclusiones en que es deseable un mayor empleo de métodos computacionales para el análisis de la morfología de los aneurismas, por ser éstos más precisos y sus mediciones más reproducibles que las del método manual. Algunos artículos incluyen el uso de réplicas de aneurismas, realizando la técnica radiológica correspondiente y el análisis de la morfología mediante la delineación manual y mediante un programa informático. Puesto que la morfología real de la réplica es conocida, los programas informáticos demuestran una precisión mayor que el método manual y unas mediciones muy próximas a las reales (327,328,331,332).

Tercer artículo: Influencia de la morfología del aneurisma en el volumen de hemorragia

Los resultados de nuestro tercer artículo han puesto de manifiesto que, tras la realización del modelo multivariante, solo 2 variables mantienen una

asociación significativa con el volumen de sangrado. Una de ellas es el size ratio, es una variable morfológica y a medida que aumenta su valor aumenta también el volumen de hemorragia. La otra variable significativa es una variable clínica, la edad del paciente. La edad se relaciona igualmente de manera positiva, y en magnitud la fuerza de asociación es algo menor que para el size ratio. Las correlaciones univariantes proporcionan una información también interesante. Además de las 2 anteriores, otras 10 variables morfológicas muestran una correlación univariable significativa. En resumen, las variables que indican un mayor tamaño del aneurisma (altura, anchura, superficie, volumen) se correlacionan positivamente con la hemorragia, indicando que un mayor tamaño del aneurisma produciría un mayor volumen de sangrado. La única excepción es el diámetro del cuello, el cual no presenta una correlación significativa, aunque si demuestra una tendencia ($p=0.058$). Por otro lado, es interesante también que el diámetro de la arteria aferente se correlaciona negativamente con el volumen de hemorragia, indicando que a menor calibre de la arteria aferente mayor es el volumen de sangrado.

Con respecto a la edad, los 3 artículos discutidos en el apartado anterior con una hipótesis de trabajo similar a la nuestra encuentran resultados distintos. Un artículo si describe una correlación positiva entre edad y volumen (320), mientras que los otros 2 no hallan relación entre edad y volumen de hemorragia (321,322). El artículo de Rosen y col., así como otro de Lanzino y col. (333), han descrito un aumento del volumen de hemorragia, en general medido mediante escalas radiológicas como la de Fisher, a medida que aumenta la edad de los pacientes. Se postula como hipótesis que la relativa atrofia cerebral producida con el envejecimiento favorece este hecho. Por un lado, porque el espacio al que vierte el sangrado el aneurisma (en general el espacio subaracnoideo) se encuentra aumentado en volumen. Por otro lado, por la disminución en proximidad y turgencia de estructuras que rodean al aneurisma y pudieran actuar de freno a la hemorragia como el tejido aracnoideo o el propio tejido cerebral.

El índice size ratio (SR) fue descrito en 2008 por Dhar y col. (305), en el mismo trabajo también definieron el índice de undulación, el índice de no-esfericidad, el índice de elipticidad, el ángulo de inclinación del aneurisma, y el ángulo del vaso aferente. El SR fue definido como el cociente entre la altura máxima y el diámetro de los vasos. Fue el primer índice en incorporar aspectos geométricos no del propio aneurisma sino de la arteria sobre la que asienta. El diámetro del vaso fue definido inicialmente como la media de dos diámetros, uno medido justo cuando comienza el cuello del

aneurisma (D_1) y el segundo (D_2) medido en una región del vaso en sentido proximal a una distancia $1.5 \times D_1$.

Tras la introducción del SR, varios artículos han corroborado los resultados preliminares del trabajo de Dhar, en el cual el SR mostró ser una de las variables morfológicas asociadas al riesgo de ruptura en 45 casos. Este artículo, y la mayoría de los artículos posteriores, comparan la morfología de aneurismas rotos (que se presentan con HSA) con la de aneurismas no rotos (incidentales). En el trabajo de Xiang y col. (244), estudiaron 119 aneurismas comparando variables morfológicas y hemodinámicas. En el modelo multivariable, el SR fue la única variable significativa predictora de ruptura. En el trabajo de Mocco y col. (302), con un diseño similar estudiaron 255 aneurismas pero únicamente para variables morfológicas. El SR y la altura perpendicular fueron las dos únicas variables que mostraron una correlación univariante significativa. En cambio, en el modelo multivariable solo la altura perpendicular permaneció significativa como predictora de ruptura. Estos tres trabajos ponen de manifiesto además que un índice descrito con anterioridad y que gozaba de mayor popularidad, el aspect ratio (AR), era claramente superado por el SR como predictor de ruptura. En un trabajo posterior de Detmer y col. (300), en una serie considerablemente mayor de 1931 aneurismas confirmaron que el SR era una de las variables morfológicas asociadas a la ruptura. Sin embargo, este trabajo solo realizó análisis univariantes, y un buen número de otras variables morfológicas fueron también significativas, incluyendo el AR. En el trabajo de Chung y col. (284), analizando 784 aneurismas, tanto el SR como el AR fueron predictores significativos de ruptura. Por último, el SR ha demostrado también en el trabajo de Chien y col. (199) que es un predictor de crecimiento del aneurisma. En este trabajo analizando 93 aneurismas (23 que crecen, 70 que permanecen estables), dos variables morfológicas se asociaron significativamente al crecimiento del aneurisma: el SR y el índice de no-esfericidad. Por lo tanto, un mayor valor del índice SR ha sido identificado en estudios anteriores como predictor del riesgo de ruptura y de crecimiento del aneurisma, sin embargo, nuestro artículo es el primero en relacionarlo con un mayor volumen de sangrado.

VII - CONCLUSIONES

Conclusiones:

- 1) Las mediciones del programa informático empleado (VMTKLab) son precisas y reproducibles tras compararlas con las mismas medidas obtenidas con la prueba considerada estándar de referencia (arteriografía cerebral).
- 2) El índice *Size Ratio* (SR) es la única variable morfológica significativamente asociada al volumen de sangrado cerebral tras rotura del aneurisma. Un mayor valor del *Size Ratio* (SR) implica un mayor volumen de hemorragia.
- 3) La edad es la única variable clínica que se asocia significativamente al volumen de sangrado cerebral tras rotura del aneurisma. El aumento en la edad del paciente implica un mayor volumen de hemorragia.

VIII - ANEXO

ANEXO 1

Escala de Hunt-Hess

Categoría	Criterio
Grado I	Consciente. Asintomático, o cefalea mínima y leve rigidez nuchal
Grado II	Dolor de cabeza y rigidez de nuca moderada sin déficit neurológico (excepto paresia de los nervios craneales)
Grado III	Somnolencia, confusión mental o leve déficit neurológico focal
Grado IV	Estupor, hemiparesia moderada o severa, signos precoces de rigidez de descerebración y alteraciones vegetativas
Grado V	Coma, postura de descerebración

ANEXO 2

Escala modificada de Fisher

Categoría	Criterio
0	No hay HSA ni HIV
1	Sangrado focal o difuso, fino, de HSA, sin HIV
2	Sangrado focal o difuso, fino, de HSA, con HIV
3	Sangrado focal o difuso, grueso, de HSA, sin HIV
4	Sangrado focal o difuso, grueso, de HSA, con HIV

ANEXO 3

Escala WFNS (*World Federation of Neurosurgical Societies*)

Categoría	Escala de coma de Glasgow (GCS)	Déficit motor
Grado I	15	No
Grado II	13-14	No
Grado III	13-14	Si
Grado IV	7-12	Si o no
Grado V	3-6	Si o no

ANEXO 4

Escala de Fisher

Categoría	Criterio
1	No se detecta sangre
2	Depósito difuso de una fina capa de sangre (<1 mm) en las cisternas verticales (interhemisférica, insular, ambiens)
3	Depósito grueso de sangre (>1 mm) en las cisternas verticales o coágulo grueso localizado (coágulo = 3x5 mm)
4	Sangre subaracnoidea difusa o ausente, pero con coágulos intracerebrales o intraventriculares

ANEXO 5

Escala de coma de Glasgow (GCS)

Categoría	Puntuación
Apertura ocular	
Esponáneamente	4
A una orden verbal	3
Al dolor	2
No responde	1
Respuesta motora	
Obedece a una orden verbal	6
Localiza el dolor ante el estímulo doloroso	5
Retira al dolor y flexión	4
Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
Extensión (rigidez de descerebración)	2
No responde	1
Respuesta verbal	
Orientado	5
Desorientado (frases), conversación confusa	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
Total	3 - 15

ANEXO 6

Escala GOS (*Glasgow Outcome Scale*)

Categoría	Criterio
1	Muerte
2	Estado vegetativo (incapaz de interaccionar con el medio que le rodea)
3	Discapacidad severa (puede obedecer órdenes, incapaz de vivir independientemente)
4	Discapacidad moderada (capaz de vivir independientemente, aunque incapaz de volver al trabajo o la escuela)
5	Buena recuperación (capaz de volver al trabajo o la escuela)

ANEXO 7

Permisos de Copyright

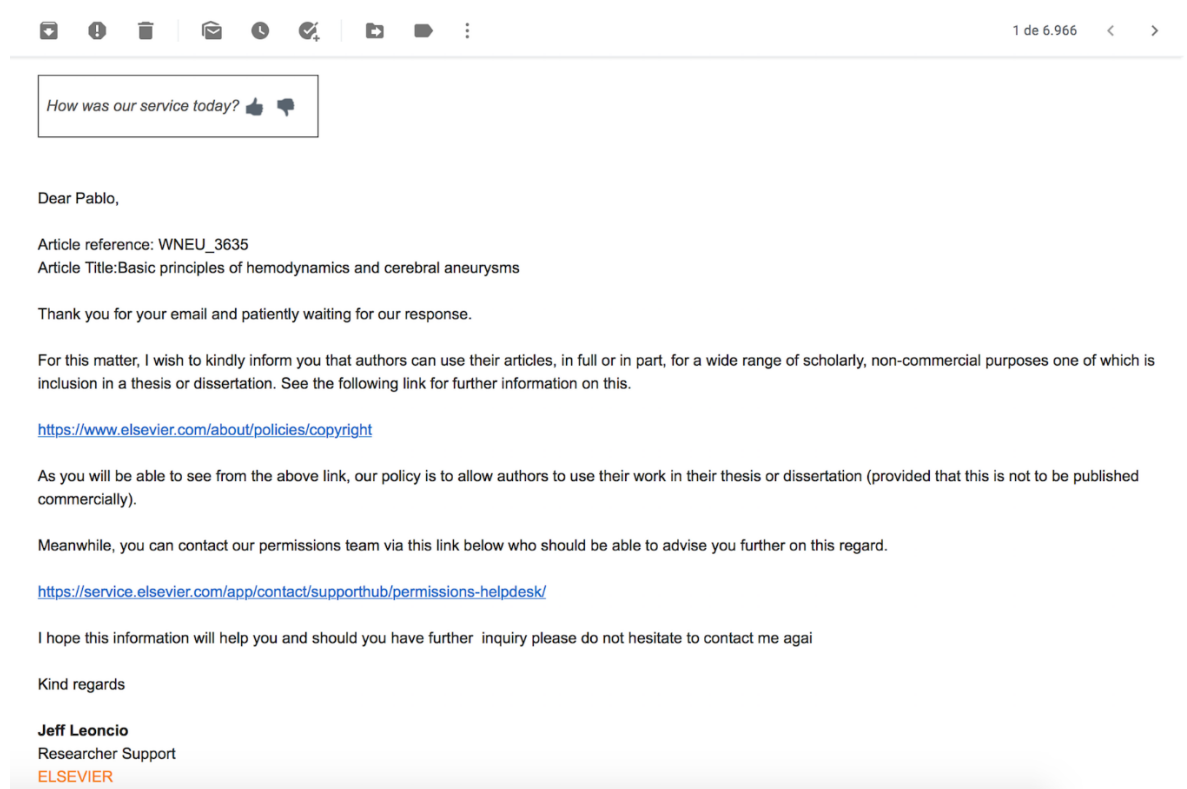
Se ha solicitado el permiso de copyright de todos los artículos publicados en esta tesis doctoral.

1) La revista *World Neurosurgery* nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

Basic Principles of Hemodynamics and Cerebral Aneurysms. Munarriz PM, Gómez PA, Paredes I, Castaño-Leon AM, Cepeda S, Lagares A. **World Neurosurg.** 2016 Apr;88:311-319. doi: 10.1016/j.wneu.2016.01.031.

Elsevier, editorial a la que pertenece la revista, concede el derecho de autor a todos los autores de los artículos publicados en sus revistas para su uso académico en tesis o presentaciones sin intereses comerciales.

El permiso ha sido emitido por email por Jeff Leoncio (Researcher Support; ELSEVIER), y queda resumido en la siguiente captura.

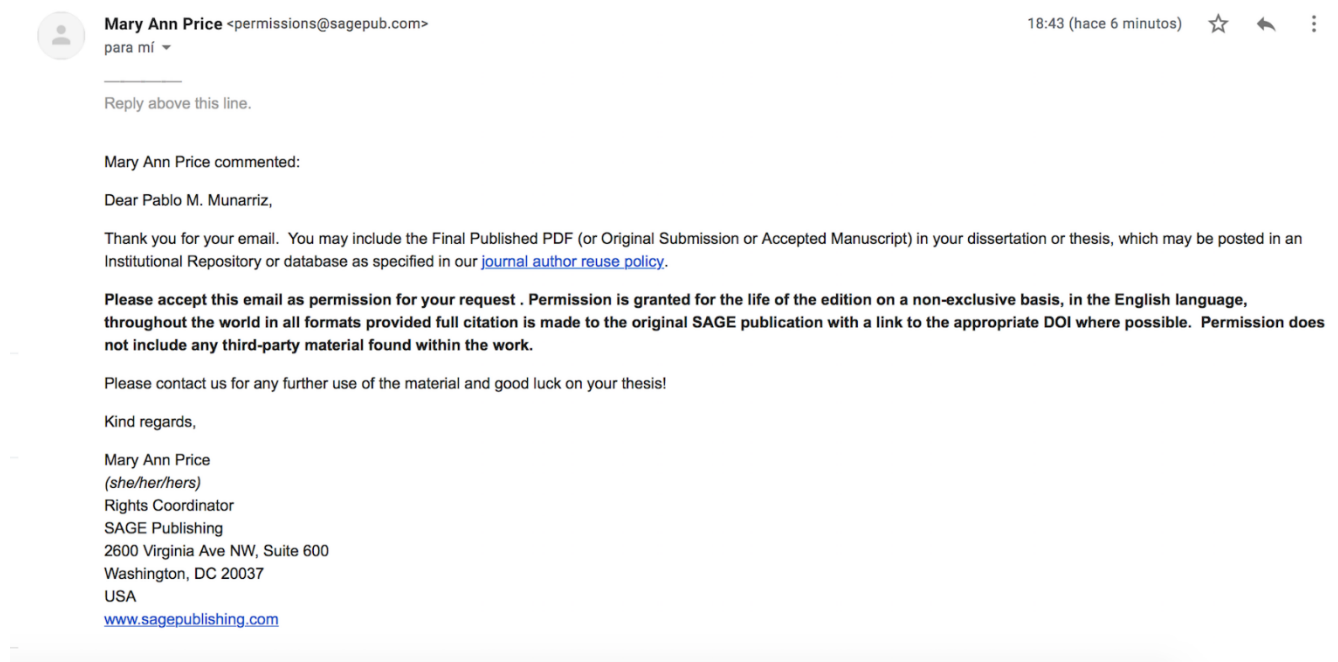


2) La revista *Interventional Neuroradiology* nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

Reliability and accuracy assessment of morphometric measurements obtained with software for three-dimensional reconstruction of brain aneurysms relative to cerebral angiography measures. Munarriz PM, Bárcena E, Alén JF, Castaño-Leon AM, Paredes I, Moreno-Gómez LM, García-Pérez D, Jiménez-Roldán L, Gómez PA, Lagares A. **Interv Neuroradiol.** 2021 Apr;27(2):191-199. doi: 10.1177/1591019920961588.

SAGE Publishing, editorial a la que pertenece la revista, concede el derecho de autor a todos los autores de los artículos publicados en sus revistas para su uso académico en tesis o presentaciones sin intereses comerciales.

El permiso ha sido emitido por email por Mary Ann Price (Rights Coordinator; SAGE Publishing), y queda resumido en la siguiente captura.



3) La revista *Journal of Neurosurgery* nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

The influence of aneurysm morphology on the volume of hemorrhage after rupture. Munarriz PM, Navarro-Main B, Alén JF, Jiménez-Roldán L, Castaño-Leon AM, Moreno-Gómez LM, Paredes I, García-Pérez D, Panero I, Eiriz C, Esteban-Sinovas O, Bárcena E, Gómez PA, Lagares A. **J Neurosurg**. doi: 10.3171/2021.3.JNS21293

El permiso ha sido emitido por email por Gillian Shasby (Permissions; JNS), y queda resumido en la siguiente captura.

Hi Dr. Munarriz,

I am copying the Permissions Department, who can grant you the permission that you need for your thesis/dissertation.

Warm regards,
Jennifer

Jennifer K. John (jkjohn@thejns.org)
Director of Journal Production
on behalf of the JNSPG Production Team



permissions

para production, mf ▾

lun, 21 jun 17:13 (hace 1 día)



Dr. Munarriz,

Non-exclusive permission is granted at no charge for use in your thesis, provided proper credit is given as determined by style guidelines of the publisher of the new work, or by some accepted style such as AP or Chicago.

If the draft version is used in your final thesis, please identify it as Jennifer John has directed.

Please save this communication as proof of permission grant.

Thank you, and best of luck!

Gillian Shasby

permissions@thejns.org

IX – BIBLIOGRAFÍA

1. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
3. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-61.
4. Krishna V, Kim DH. Ethnic differences in risk factors for subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007;107(3):522-9.
5. 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*. 2011;10(7):626-36.
6. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996;27(4):625-9.
7. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2010;21(2):221-33.
8. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol*. 1998;147(3):259-68.
9. Smeeton NC, Heuschmann PU, Rudd AG, McEvoy AW, Kitchen ND, Sarker SJ, et al. Incidence of Hemorrhagic Stroke in Black Caribbean, Black African, and White Populations: The South London Stroke Register, 1995–2004. *Stroke*. 2007;38(12):3133-8.
10. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63.
11. Muñoz-Sánchez MA, García-Alfaro C, Muñoz-López A, Guerrero-López F, Jiménez-Moragas JM, Murillo-Cabezas F, et al. [The EHSA project: the study of spontaneous subarachnoid haemorrhages in Andalusia. Incidence and results]. *Rev Neurol*. 2003;36(4):301-6.
12. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. [Stroke incidence in Asturias, 1990-1991]. *Rev Neurol*. 1996;24(131):806-11.
13. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arikan F, Sarabia R, Horcujadas A, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of

the Spanish society of neurosurgery management guideline]. *Neurocirugia (Astur)*. 2011;22(2):93-115.

14. Lagares A, Munarriz PM, Ibáñez J, Arikán F, Sarabia R, Morera J, et al. Variabilidad en el manejo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en España: análisis de la base de datos multicéntrica del Grupo de Trabajo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugia (Astur)*. 2015;26(4):167-79.
15. van Gijn J, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(2):249-78.
16. Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Arikán F, Sarabia R, et al. [Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry]. *Neurocirugia (Astur)*. 2008;19(5):405-15.
17. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-7; discussion 1137-1138.
18. Rehman S, Chandra RV, Zhou K, Tan D, Lai L, Asadi H, et al. Sex differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH): aneurysm characteristics, neurological complications, and outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(9):2271-2282.
19. Takayama M, Kashiwagi M, Hara K, Matsusue A, Waters B, Ikematsu N, et al. Basal subarachnoid hemorrhage by rupture of arteriovenous malformation at the cerebellopontine angle. *Neuropathology*. 2017;37(5):441-5.
20. Kim H, Lee Y-S, Kang H-J, Lee M-S, Suh S-J, Lee J-H, et al. A Rare Case of Subarachnoid Hemorrhage caused by Ruptured Venous Varix Due to Dural Arteriovenous Fistula at the Foramen Magnum Fed Solely by the Ascending Pharyngeal Artery. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2018;20(2):120-6.
21. Al-Mufti F, Kamal N, Damodara N, Nuoman R, Gupta R, Alotaibi NM, et al. Updates in the Management of Cerebral Infarctions and Subarachnoid Hemorrhage Secondary to Intracranial Arterial Dissection: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2019;121:51-8.
22. Sztajzel R, Coeytaux A, Dehdashti AR, Delavelle J, Sinnreich M. Subarachnoid hemorrhage: a rare presentation of cerebral venous thrombosis. *Headache*. 2001;41(9):889-92.
23. Yue H, Ling W, Ou Y, Chen H, Po Z, Wang B, et al. Intracranial subarachnoid hemorrhage resulting from non-cervical spinal arteriovenous lesions: Analysis of possible cause of bleeding and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;184:105371.

24. Maki Y, Ishibashi R, Fukuda H, Kobayashi M, Chin M, Yamagata S. Subarachnoid Hemorrhage from Vertebral Arteriovenous Fistula without Perimedullary Drainage: Rare Stroke Hemorrhagic Event in a Patient of Neurofibromatosis Type 1. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2018;58(4):185-8.
25. Gazioğlu N, Kadioğlu P, Ocal E, Erman H, Akar Z, Oz B. An unusual presentation of Nelson's syndrome with apoplexy and subarachnoid hemorrhage. *Pituitary*. 2002;5(4):267-74.
26. Sasannejad P, Ghabeli-Juibary A, Aminzadeh S, Olfati N. Cerebellar infarction and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An unusual presentation and rare complications of rhinocerebral mucormycosis. *Iran J Neurol*. 2015;14(4):222-4.
27. Inci S, Bozkurt G, Gulsen S, Firat P, Ozgen T. Rare cause of subarachnoid hemorrhage: spinal meningeal carcinomatosis. Case report. *J Neurosurg Spine*. 2005;2(1):79-82.
28. Matsuda R, Nakamura M, Tanaka Y, Takamura Y, Nakagawa I, Motoyama Y. Glioblastoma Mimicking Subarachnoid Hemorrhage of Unknown Etiology: A Case Report. *World Neurosurg*. 2018;120:54-8.
29. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Alday R, Campollo J, et al. [Idiopathic subarachnoid hemorrhage; comparison of different bleeding patterns and long-term outcome]. *Neurocirugia (Astur)*. 2002;13(2):110-9.
30. Gómez PA, Lobato RD, Rivas JJ, Cabrera A, Sarabia R, Castro S, et al. Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;101(1-2):35-41.
31. Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Arikan F, Vilalta J, Ibáñez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocirugia (Astur)*. 2010;21(6):441-51.
32. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35(4):493-7.
33. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):829-34.
34. Alén JF, Lagares A, Lobato RD, Gómez PA, Rivas JJ, Ramos A. Comparison between perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg*. 2003;98(3):529-35.
35. Alén JF, Lagares A, Campollo J, Ballenilla F, Kaen A, Núñez ÁP, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage and venous drainage: are they related?. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1106-12.

36. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1997;40(4):651-62; discussion 662-663.
37. Teasdale GM, Wardlaw JM, White PM, Murray G, Teasdale EM, Easton V. The familial risk of subarachnoid haemorrhage. *Brain*. 2005;128(7):1677-85.
38. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(5):1173-5.
39. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711-37.
40. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk Factors for Subarachnoid Hemorrhage: An Updated Systematic Review of Epidemiological Studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
41. Rinkel GJE. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):122-8.
42. Bor ASE, Koffijberg H, Wermer MJH, Rinkel GJE. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010;74(21):1671-9.
43. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
44. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):791-3.
45. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, Weerdesteyn-van Vliet FA, Bartelds AI, van Gijn J. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1994;344(8922):590-3.
46. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*. 1988;45(9):1019-20.
47. Nakagawa D, Kudo K, Awe O, Zanaty M, Nagahama Y, Cushing C, et al. Detection of microbleeds associated with sentinel headache using MRI quantitative susceptibility mapping: pilot study. *J Neurosurg*. 2019;130(4):1391-7.
48. Viarasilpa T, Ghosh P, Gidwani S, Lantigua H, De Marchis GM, Panyavachiraporn N, et al. Prognostic Significance of Sentinel Headache Preceding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2020;139:e672-6.

49. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Emond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4277-d4277.
50. Perry JJ, Sivilotti MLA, Émond M, Hohl CM, Khan M, Lesiuk H, et al. Prospective Implementation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule and 6-Hour Computed Tomography Rule. *Stroke*. 2020;51(2):424-30.
51. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research. *Transl Stroke Res*. 2013;4(4):432-46.
52. Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341-53.
53. Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF. Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs Aging*. 2000;17(3):183-99.
54. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(6):252-6.
55. Rinkel GJE. Management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(1):37-41.
56. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD000277.
57. Lagares A, Cicuendez M, Ramos A, Salvador E, Alén JF, Kaen A, et al. Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(3):405-11; discussion 411-412.
58. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1988;22(4):654-61.
59. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(5):256-63.
60. Dóczi TP. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(3):817.
61. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.

62. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:125-9.
63. Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G. Inflammation, Vasospasm, and Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *BioMed Research International.* 2014;2014:1-16.
64. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005;62(3):410-6.
65. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Literature Review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307-12.
66. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJGM, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JDM, Luijckx G-J, et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke.* 2015;46(8):2100-6.
67. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD001245.
68. Germans MR, Post R, Coert BA, Rinkel GJE, Vandertop WP, Verbaan D. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:143.
69. Koopman I, Greving JP, van der Schaaf IC, van der Zwan A, Rinkel GJ, Vergouwen MD. Aneurysm characteristics and risk of rebleeding after subarachnoid haemorrhage. *European Stroke Journal.* 2019;4(2):153-9.
70. Post R, Germans MR, Coert BA, Rinkel GJE, Vandertop WP, Verbaan D. Update of the ULtra-early TRanexamic Acid after Subarachnoid Hemorrhage (ULTRA) trial: statistical analysis plan. *Trials.* 2020;21(1):199.
71. Juvela S, Kaste M. Reduced platelet aggregability and thromboxane release after rebleeding in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1991;74(1):21-6.
72. Francoeur CL, Roh D, Schmidt JM, Mayer SA, Falo MC, Agarwal S, et al. Desmopressin administration and rebleeding in subarachnoid hemorrhage: analysis of an observational prospective database. *J Neurosurg.* 2019;130(2):502-8.
73. Toussaint LG, Friedman JA, Wijdsicks EFM, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, et al. Influence of aspirin on outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(6):921-5.
74. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous

cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2605-13.

75. Pickard JD, Kirkpatrick PJ, Melsen T, Andreasen RB, Gelling L, Fryer T, et al. Potential role of NovoSeven in the prevention of rebleeding following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2000;11 Suppl 1:S117-120.

76. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8584753.

77. Xie Z, Hu X, Zan X, Lin S, Li H, You C. Predictors of Shunt-dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2017;106:844-860.e6.

78. Paisan GM, Ding D, Starke RM, Crowley RW, Liu KC. Shunt-Dependent Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors and Long-Term Functional Outcomes. *Neurosurgery*. 2018;83(3):393-402.

79. Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJE. Extent of Acute Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as a Risk Factor for Delayed Cerebral Infarction. *Stroke*. 2007;38(9):2496-9.

80. Wilson CD, Safavi-Abbasi S, Sun H, Kalani MYS, Zhao YD, Levitt MR, et al. Meta-analysis and systematic review of risk factors for shunt dependency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017;126(2):586-95.

81. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007;61(5):924-33; discussion 933-934.

82. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43(1):15-32.

83. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;85:56-76.

84. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(2):255-61.

85. Rodriguez RA, Herry C, English SW, Ramsay T, Seely A, Kenny GP, et al. Variability predictors of Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: A feasibility Study. *Can J Neurol Sci*. 2021;48(2):226-232.

86. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal

subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-5.

87. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, et al. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(2):203-12.

88. Li K, Barras CD, Chandra RV, Kok HK, Maingard JT, Carter NS, et al. A Review of the Management of Cerebral Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;126:513-27.

89. Ditz C, Leppert J, Neumann A, Krajewski KL, Gliemroth J, Tronnier VM, et al. Cerebral Vasospasm After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Angiographic Pattern and Its Impact on the Clinical Course. *World Neurosurg*. 2020;138:e913-21.

90. Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007;60(4):658-67; discussion 667.

91. Lu VM, Graffeo CS, Perry A, Carlstrom LP, Rangel-Castilla L, Lanzino G, et al. Rebleeding drives poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of delayed cerebral ischemia: a propensity-score matched cohort study. *J Neurosurg*. 2019;1-9.

92. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.

93. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012-20.

94. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JJ, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg*. 2002;97(2):401-7.

95. Matano F, Fujiki Y, Mizunari T, Koketsu K, Tamaki T, Murai Y, et al. Serum Glucose and Potassium Ratio as Risk Factors for Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):1951-7.

96. Jacquens A, Shotar E, Bombled C, Glémain B, Sourour N-A, Nouet A, et al. Is Anatomical Variations a Risk Factor for Cerebral Vasospasm in Anterior Communicating Complex Aneurysms Rupture? *Stroke*. 2020;51(3):998-1001.

97. Malinova V, Schatlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. Identification of specific age groups with a high risk for developing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2016;39(3):429-36.

98. Ohkuma H, Manabe H, Tanaka M, Suzuki S. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(7):1621-7.
99. Lobato RD, Marín J, Salaices M, Rivilla F, Burgos J. Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1980;53(4):480-5.
100. Lobato RD, Marín J, Salaices M, Burgos J, Rivilla F, García AG. Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1980;53(4):477-9.
101. Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(4):367-80.
102. Sokolowski JD, Chen C-J, Ding D, Buell TJ, Raper DM, Ironside N, et al. Endovascular treatment for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predictors of outcome and retreatment. *J Neurointerv Surg*. 2018;10(4):367-74.
103. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand J-A. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(5):978-84.
104. Loan JJM, Wiggins AN, Brennan PM. Medically induced hypertension, hypervolaemia and haemodilution for the treatment and prophylaxis of vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: systematic review. *Br J Neurosurg*. 2018;32(2):157-64.
105. Rinkel GJE. Medical management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Int J Stroke*. 2008;3(3):193-204.
106. Yamamoto T, Mori K, Esaki T, Nakao Y, Tokugawa J, Watanabe M. Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2016;124(1):18-26.
107. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, Turowski B, Steiger H-J, Hanggi D. Prospective, Randomized, Open-Label Phase II Trial on Concomitant Intraventricular Fibrinolysis and Low-Frequency Rotation After Severe Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(8):2162-8.
108. Petruk KC, West M, Mohr G, Weir BKA, Benoit BG, Gentili F, et al. Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: Results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg*. 1988;68(4):505-17.

109. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989;298(6674):636-42.
110. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring After Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Dose-Finding Trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.
111. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-25.
112. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012;43(6):1463-9.
113. Su S-H, Xu W, Hai J, Wu Y-F, Yu F. Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2014;4:4573.
114. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD, STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):666-75.
115. Wong GKC, Chan DYK, Siu DYW, Zee BCY, Poon WS, Chan MTV, et al. High-dose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial. *Stroke*. 2015;46(2):382-8.
116. Mees SMD, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):44-9.
117. Zhang S, Wang L, Liu M, Wu B. Tirilazad for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD006778.
118. Khattar NK, Bak E, White AC, James RF. Heparin Treatment in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Human Studies. *Acta Neurochir Suppl*. 2020;127:15-9.
119. Simard JM, Aldrich EF, Schreiber D, James RF, Polifka A, Beaty N. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1611-9.
120. Niu P-P, Yang G, Xing Y-Q, Guo Z-N, Yang Y. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):146-51.

121. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3333-42.
122. Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Antiplatelet therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD006184.
123. Tseng M-Y, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(1):171-80.
124. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 1989;70(1):55-60.
125. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002;50(2):336-40; discussion 340-342.
126. Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, Rinkel GJE, Victor JC, Krings T, et al. Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(3):241-8.
127. Heiskanen O, Poranen A, Kuurne T, Valtonen S, Kaste M. Acute surgery for intracerebral haematomas caused by rupture of an intracranial arterial aneurysm. A prospective randomized study. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;90(3-4):81-3.
128. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, et al. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg*. 2003;98(5):959-66.
129. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke*. 2000;31(10):2369-77.
130. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809-17.
131. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):427-33.

132. Bakker NA, Metzemaekers JDM, Groen RJM, Mooij JJA, Van Dijk JMC. International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery*. 2010;66(5):961-2.
133. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg*. 2008;108(3):437-42.
134. Darsaut TE, Roy D, Weill A, Bojanowski MW, Chaalala C, Bilocq A, et al. A randomized trial of endovascular versus surgical management of ruptured intracranial aneurysms: Interim results from ISAT2. *Neurochirurgie*. 2019;65(6):370-6.
135. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012;116(1):135-44.
136. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, Zabramski JM, Hills NK, Partovi S, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg*. 2013;119(1):146-57.
137. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123(3):609-17.
138. Darsaut TE, Fahed R, Macdonald RL, Arthur AS, Kalani MYS, Arikan F, et al. Surgical or endovascular management of ruptured intracranial aneurysms: an agreement study. *J Neurosurg*. 2019;131(1):25-31.
139. Arikan F, Errando N, Lagares A, Gándara D, Gabarros A, López-Ojeda P, et al. Variability of Clinical and Angiographic Results Based on the Treatment Preference (Endovascular or Surgical) of Centers Participating in the Subarachnoid Hemorrhage Database of the Working Group of the Spanish Society of Neurosurgery. *World Neurosurg*. 2020;135:e339-49.
140. Choudhari KA, Ramachandran MS, McCarron MO, Kaliaperumal C. Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(10):868-75.
141. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018;360:j5745.
142. Wermer MJH, Greebe P, Algra A, Rinkel GJE. Long-term mortality and vascular event risk after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1399-401.

143. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):665-72.
144. Lagares A, Gómez PA, Alen JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, et al. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(1):5-16
145. Jaja BNR, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):143-53.
146. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19(1):309.
147. Lo BWY, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhyar F, Thabane L, Levine MAH. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2015;6:135.
148. Pandey AS, Gemmete JJ, Wilson TJ, Chaudhary N, Thompson BG, Morgenstern LB, et al. High Subarachnoid Hemorrhage Patient Volume Associated With Lower Mortality and Better Outcomes. *Neurosurgery*. 2015;77(3):462-70; discussion 470.
149. de Toledo P, Rios PM, Ledezma A, Sanchis A, Alen JF, Lagares A. Predicting the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage using machine learning techniques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2009;13(5):794-801.
150. Hostettler IC, Sebök M, Ambler G, Muroi C, Prömmel P, Neidert MC, et al. Validation and Optimization of Barrow Neurological Institute Score in Prediction of Adverse Events and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage-Creation of the HATCH (Hemorrhage, Age, Treatment, Clinical State, Hydrocephalus) Score. *Neurosurgery*. 2020;88(1):96-105.
151. Lagares A, Jiménez-Roldán L, Gomez PA, Munarriz PM, Castaño-León AM, Cepeda S, et al. Prognostic Value of the Amount of Bleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2015;77(6):898-907.
152. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic Factors for Outcome in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
153. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.
154. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.

155. Wilson DA, Nakaji P, Abula AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, et al. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery*. 2012;71(4):869-75.
156. Ko S-B, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al. Quantitative Analysis of Hemorrhage Volume for Predicting Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(3):669-74.
157. Aldrich EF, Higashida R, Hmissi A, Le EJ, Macdonald RL, Marr A, et al. Thick and diffuse cisternal clot independently predicts vasospasm-related morbidity and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2020 May 22;1-9. Online ahead of print
158. Jiménez-Roldán L, Alén JF, Gómez PA, Lobato RD, Ramos A, Munarriz PM, et al. Volumetric analysis of subarachnoid hemorrhage: assessment of the reliability of two computerized methods and their comparison with other radiographic scales. *J Neurosurg*. 2013;118(1):84-93.
159. Ishihara H, Oka F, Kawano R, Shinoyama M, Nishimoto T, Kudomi S, et al. Hounsfield Unit Value of Interpeduncular Cistern Hematomas Can Predict Symptomatic Vasospasm. *Stroke*. 2020;51(1):143-8.
160. van der Steen WE, Marquering HA, Boers AMM, Ramos LA, van den Berg R, Vergouwen MDI, et al. Predicting Delayed Cerebral Ischemia with Quantified Aneurysmal Subarachnoid Blood Volume. *World Neurosurg*. 2019;130:e613-9.
161. Zijlstra IA, Gathier CS, Boers AM, Marquering HA, Slooter AJ, Velthuis BK, et al. Association of Automatically Quantified Total Blood Volume after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Delayed Cerebral Ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(9):1588-93.
162. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion 21-27.
163. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990;21(8):1156-61.
164. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day INM. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(9):1341-60.
165. da Costa LB, Gunnarsson T, Wallace MC. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and management decisions. *Neurosurg Focus*. 2004;17(5):E6.
166. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of Rupture of Unruptured Intracranial Aneurysms in Relation to Patient and Aneurysm Characteristics: An Updated Meta-Analysis. *Stroke*. 2007;38(4):1404-10.

167. Hackenberg KAM, Hänggi D, Etminan N. Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2018;49(9):2268-75.
168. Williams LN, Brown RD. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):99-108.
169. Greving JP, Wermer MJH, Brown RD, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):59-66.
170. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(12):699-713.
171. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and Risk of Rupture of Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Stroke*. 1998;29(1):251-6.
172. Cras TY, Bos D, Ikram MA, Vergouwen MDI, Dippel DWJ, Voortman T, et al. Determinants of the Presence and Size of Intracranial Aneurysms in the General Population: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2020;51(7):2103-10.
173. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JLD, et al. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(12):1572-83.
174. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998;339(24):1725-33.
175. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-10.
176. Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M. Natural History of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Long-term Follow-up Study. *Stroke*. 2013;44(9):2414-21.
177. Raymond J, Guillemin F, Proust F, Molyneux AJ, Fox AJ, Claiborne JS, et al. Unruptured Intracranial Aneurysms. A Critical Review of the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA) and of Appropriate Methods to Address the Clinical Problem. *Interv Neuroradiol*. 2008;14(1):85-96.
178. Vlak MHM, Rinkel GJE, Greebe P, Algra A. Independent risk factors for intracranial aneurysms and their joint effect: a case-control study. *Stroke*. 2013;44(4):984-7.
179. The UCAS Japan Investigators. The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474-82.

180. Can A, Castro VM, Ozdemir YH, Dagen S, Yu S, Dligach D, et al. Association of intracranial aneurysm rupture with smoking duration, intensity, and cessation. *Neurology*. 2017;89(13):1408-15.
181. Woo D, Khoury J, Haverbusch MM, Sekar P, Flaherty ML, Kleindorfer DO, et al. Smoking and family history and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2009;72(1):69-72.
182. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong Rupture Risk of Intracranial Aneurysms Depends on Risk Factors: A Prospective Finnish Cohort Study. *Stroke*. 2014;45(7):1958-63.
183. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, et al. Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(1):42-8.
184. Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology*. 2010;256(3):887-97.
185. Darsaut TE, Findlay JM, Magro E, Kotowski M, Roy D, Weill A, et al. Surgical clipping or endovascular coiling for unruptured intracranial aneurysms: a pragmatic randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(8):663-8.
186. Park S-H, Yim M-B, Lee C-Y, Kim E, Son E-I. Intracranial Fusiform Aneurysms: It's Pathogenesis, Clinical Characteristics and Managements. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008;44(3):116.
187. Tulamo R, Frosen J, Hernesniemi J, Niemela M. Inflammatory changes in the aneurysm wall: a review. *J Neurointerv Surg*. 2010;2(2):120-30.
188. Bacigaluppi S, Piccinelli M, Antiga L, Veneziani A, Passerini T, Rampini P, et al. Factors affecting formation and rupture of intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Rev*. 2014;37(1):1-14.
189. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke*. 2001;32(2):485-91.
190. Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. *J Neurosurg*. 2010;112(6):1240-53.
191. Dolan JM, Kolega J, Meng H. High Wall Shear Stress and Spatial Gradients in Vascular Pathology: A Review. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(7):1411-27.
192. Turjman AS, Turjman F, Edelman ER. Role of Fluid Dynamics and Inflammation in Intracranial Aneurysm Formation. *Circulation*. 2014;129(3):373-82.

193. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol.* 2005;4(3):179-89.
194. Molenberg R, Aalbers MW, Metzemaekers JDM, Mazuri A, Luijckx G-J, Groen RJM, et al. Clinical relevance of short-term follow-up of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2019;47(1):E7.
195. Khurana VG, Meissner I, Meyer FB. Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2004;17(5):E7.
196. Backes D, Vergouwen MDI, Tiel Groenestege AT, Bor ASE, Velthuis BK, Greving JP, et al. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke.* 2015;46(5):1221-6.
197. Ruigrok YM, Rinkel GJE. Genetics of Intracranial Aneurysms. *Stroke.* 2008;39(3):1049-55.
198. Villablanca JP, Duckwiler GR, Jahan R, Tateshima S, Martin NA, Frazee J, et al. Natural history of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms evaluated at CT angiography: growth and rupture incidence and correlation with epidemiologic risk factors. *Radiology.* 2013;269(1):258-65.
199. Chien A, Xu M, Yokota H, Scalzo F, Morimoto E, Salamon N. Nonsphericity Index and Size Ratio Identify Morphologic Differences between Growing and Stable Aneurysms in a Longitudinal Study of 93 Cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(3):500-6.
200. Bor ASE, Tiel Groenestege AT, terBrugge KG, Agid R, Velthuis BK, Rinkel GJE, et al. Clinical, Radiological, and Flow-Related Risk Factors for Growth of Untreated, Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke.* 2015;46(1):42-8.
201. Backes D, Rinkel GJE, Laban KG, Algra A, Vergouwen MDI. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(4):951-7.
202. Backes D, Rinkel GJE, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology.* 2017;88(17):1600-6.
203. Shi C, Awad IA, Jafari N, Lin S, Du P, Hage ZA, et al. Genomics of Human Intracranial Aneurysm Wall. *Stroke.* 2009;40(4):1252-61.
204. Bourcier R, Redon R, Desal H. Genetic investigations on intracranial aneurysm: Update and perspectives. *J Neuroradiol.* 2015;42(2):67-71.
205. Chalouhi N, Chitale R, Jabbour P, Tjoumakaris S, Dumont AS, Rosenwasser R, et al. The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2011;31(6):E8.

206. Mackey J, Brown RD, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Hornung R, Gandhi D, et al. Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location. *J Neurosurg.* 2012;117(1):60-4.
207. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Algra A, Raaymakers TWM, van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2004;62(6):891-4.
208. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology.* 2013;80(23):2154-65.
209. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low S-K, Krischek B, Auburger G, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet.* 2010;42(5):420-5.
210. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skytthe A, Haapanen A, et al. Genetic Epidemiology of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke.* 2010;41(11):2458-62.
211. Canham PB, Finlay HM. Morphometry of Medial Gaps of Human Brain Artery Branches. *Stroke.* 2004;35(5):1153-7.
212. Frösen J, Piippo A, Paetau A, Kangasniemi M, Niemelä M, Hernesniemi J, et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke.* 2004;35(10):2287-93.
213. Meng H, Wang Z, Hoi Y, Gao L, Metaxa E, Swartz DD, et al. Complex Hemodynamics at the Apex of an Arterial Bifurcation Induces Vascular Remodeling Resembling Cerebral Aneurysm Initiation. *Stroke.* 2007;38(6):1924-31.
214. Wang Z, Kolega J, Hoi Y, Gao L, Swartz DD, Levy EI, et al. Molecular alterations associated with aneurysmal remodeling are localized in the high hemodynamic stress region of a created carotid bifurcation. *Neurosurgery.* 2009;65(1):169-78.
215. Chalouhi N, Points L, Pierce GL, Ballas Z, Jabbour P, Hasan D. Localized Increase of Chemokines in the Lumen of Human Cerebral Aneurysms. *Stroke.* 2013;44(9):2594-7.
216. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of Cerebral Aneurysm Formation, Growth, and Rupture. *Stroke.* 2013;44(12):3613-22.
217. Kadasi LM, Dent WC, Malek AM. Cerebral aneurysm wall thickness analysis using intraoperative microscopy: effect of size and gender on thin translucent regions. *J Neurointervent Surg.* 2013;5(3):201-6.

218. Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR. Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1999;45(5):1137-46; discussion 1146-1147.
219. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a Promising Agent for Decreasing Incidence of Cerebral Aneurysm Rupture. *Stroke*. 2011;42(11):3156-62.
220. Starke RM, Chalouhi N, Ding D, Hasan DM. Potential Role of Aspirin in the Prevention of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(5-6):332-42.
221. Kadirvel R, Ding Y-H, Dai D, Zakaria H, Robertson AM, Danielson MA, et al. The influence of hemodynamic forces on biomarkers in the walls of elastase-induced aneurysms in rabbits. *Neuroradiology*. 2007;49(12):1041-53.
222. Edjlali M, Gentric J-C, Régent-Rodriguez C, Trystram D, Hassen WB, Lion S, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? *Stroke*. 2014;45(12):3704-6.
223. Hasan D, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Early change in ferumoxytol-enhanced magnetic resonance imaging signal suggests unstable human cerebral aneurysm: a pilot study. *Stroke*. 2012;43(12):3258-65.
224. Phan K, Moore JM, Griessenauer CJ, Ogilvy CS, Thomas AJ. Aspirin and Risk of Subarachnoid Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(5):1210-7.
225. Can A, Rudy RF, Castro VM, Yu S, Dligach D, Finan S, et al. Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: A case-control study. *Neurology*. 2018;91(12):e1175-81.
226. Zanaty M, Roa JA, Nakagawa D, Chalouhi N, Allan L, Al Kasab S, et al. Aspirin associated with decreased rate of intracranial aneurysm growth. *J Neurosurg*. 2019 Oct 29;1-8. Online ahead of print.
227. Qian C, He Y, Li Y, Chen C, Zhang B. Association Between Aspirin Use and Risk of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-analysis. *World Neurosurg*. 2020;138:299-308.
228. 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. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1254-62.
229. Davies PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*. 1995;75(3):519-60.

230. Chung B, Cebral JR. CFD for Evaluation and Treatment Planning of Aneurysms: Review of Proposed Clinical Uses and Their Challenges. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(1):122-38.
231. 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.* 2008;39(12):3172-8.
232. Cebral JR, Mut F, Weir J, Putman CM. Association of Hemodynamic Characteristics and Cerebral Aneurysm Rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(2):264-70.
233. Cebral JR, Mut F, Weir J, Putman C. Quantitative Characterization of the Hemodynamic Environment in Ruptured and Unruptured Brain Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(1):145-51.
234. Cebral JR, Mut F, Sforza D, Löhner R, Scrivano E, Lylyk P, et al. Clinical application of image-based CFD for cerebral aneurysms. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2011;27(7):977-92.
235. Jou L-D, Lee DH, Morsi H, Mawad ME. Wall Shear Stress on Ruptured and Unruptured Intracranial Aneurysms at the Internal Carotid Artery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(9):1761-7.
236. Lauric A, Hippelheuser J, Cohen AD, Kadasi LM, Malek AM. Wall shear stress association with rupture status in volume matched sidewall aneurysms. *J Neurointervent Surg.* 2014;6(6):466-73.
237. Luo B, Yang X, Wang S, Li H, Chen J, Yu H, et al. High Shear Stress and Flow Velocity in Partially Occluded Aneurysms Prone to Recanalization. *Stroke.* 2011;42(3):745-53.
238. Meng H, Swartz DD, Wang Z, Hoi Y, Kolega J, Metaxa EM, et al. A model system for mapping vascular responses to complex hemodynamics at arterial bifurcations in vivo. *Neurosurgery.* 2006;59(5):1094-101.
239. Moore S, David T, Chase JG, Arnold J, Fink J. 3D models of blood flow in the cerebral vasculature. *J Biomech.* 2006;39(8):1454-63.
240. Ohshima T, Miyachi S, Hattori K-I, Takahashi I, Ishii K, Izumi T, et al. Risk of aneurysmal rupture: the importance of neck orifice positioning-assessment using computational flow simulation. *Neurosurgery.* 2008;62(4):767-73; discussion 773-775.
241. Pereira VM, Brina O, Marcos Gonzales A, Narata AP, Bijlenga P, Schaller K, et al. Evaluation of the influence of inlet boundary conditions on computational fluid dynamics for intracranial aneurysms: A virtual experiment. *J Biomech.* 2013;46(9):1531-9.

242. Takao H, Murayama Y, Otsuka S, Qian Y, Mohamed A, Masuda S, et al. Hemodynamic Differences Between Unruptured and Ruptured Intracranial Aneurysms During Observation. *Stroke*. 2012;43(5):1436-9.
243. Wong GKC, Poon WS. Current status of computational fluid dynamics for cerebral aneurysms: The clinician's perspective. *J Clin Neurosci*. 2011;18(10):1285-8.
244. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, Ma D, Mocco J, Hopkins LN, et al. Hemodynamic–Morphologic Discriminants for Intracranial Aneurysm Rupture. *Stroke*. 2011;42(1):144-52.
245. Xiang J, Siddiqui AH, Meng H. The effect of inlet waveforms on computational hemodynamics of patient-specific intracranial aneurysms. *J Biomech*. 2014;47(16):3882-90.
246. Boussel 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*. 2008;39(11):2997-3002.
247. Castro MA, Olivares MCA, Putman CM, Cebal JR. Unsteady wall shear stress analysis from image-based computational fluid dynamic aneurysm models under Newtonian and Casson rheological models. *Med Biol Eng Comput*. 2014;52(10):827-39.
248. 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 Neurosurg*. 2017;105:632-42.
249. Karmonik C, Yen C, Grossman RG, Klucznik R, Benndorf G. Intra-aneurysmal flow patterns and wall shear stresses calculated with computational flow dynamics in an anterior communicating artery aneurysm depend on knowledge of patient-specific inflow rates. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151(5):479-85.
250. Acevedo-Bolton G, Jou L-D, Dispensa BP, Lawton MT, Higashida RT, Martin AJ, et al. Estimating the Hemodynamic Impact of Interventional Treatments of Aneurysms. *Neurosurgery*. 2006;59(2):E429-30.
251. Sugiyama S-I, Meng H, Funamoto K, Inoue T, Fujimura M, Nakayama T, et al. Hemodynamic Analysis of Growing Intracranial Aneurysms Arising from a Posterior Inferior Cerebellar Artery. *World Neurosurg*. 2012;78(5):462-8.
252. Omodaka S, Sugiyama S, Inoue T, Funamoto K, Fujimura M, Shimizu H, et al. Local Hemodynamics at the Rupture Point of Cerebral Aneurysms Determined by Computational Fluid Dynamics Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):121-9.
253. Valen-Sendstad K, Steinman DA. Mind the Gap: Impact of Computational Fluid Dynamics Solution Strategy on Prediction of Intracranial Aneurysm Hemodynamics and Rupture Status Indicators. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(3):536-43.

254. Kallmes DF. Point: CFD—Computational Fluid Dynamics or Confounding Factor Dissemination. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):395-6.
255. Moftakhar R, Aagaard-Kienitz B, Johnson K, Turski PA, Turk AS, Niemann DB, et al. Noninvasive Measurement of Intra-Aneurysmal Pressure and Flow Pattern Using Phase Contrast with Vastly Undersampled Isotropic Projection Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(9):1710-4.
256. Cebral JR, Pergolizzi RS, Putman CM. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: qualitative comparison with cerebral angiography. *Acad Radiol*. 2007;14(7):804-13.
257. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci*. 2011;18(11):1435-8.
258. Chien S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1209-24.
259. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Nagata K, Shirouzu I, et al. Role of the Bloodstream Impacting Force and the Local Pressure Elevation in the Rupture of Cerebral Aneurysms. *Stroke*. 2005;36(9):1933-8.
260. Sheikh MAA, Shuib AS, Mohyi MHH. A review of hemodynamic parameters in cerebral aneurysm. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;22:100716.
261. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical Factors Effecting Cerebral Aneurysm Pathophysiology. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(7):1347-65.
262. Sforza DM, Putman CM, Cebral JR. Hemodynamics of Cerebral Aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech*. 2009;41(1):91-107.
263. Hashimoto N, Handa H, Nagata I, Hazama F. Experimentally induced cerebral aneurysms in rats: Part V. Relation of hemodynamics in the circle of Willis to formation of aneurysms. *Surg Neurol*. 1980;13(1):41-5.
264. Gao L, Hoi Y, Swartz DD, Kolega J, Siddiqui A, Meng H. Nascent Aneurysm Formation at the Basilar Terminus Induced by Hemodynamics. *Stroke*. 2008;39(7):2085-90.
265. Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H. Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2004;101(1):108-13.
266. Kayembe KN, Sasahara M, Hazama F. Cerebral aneurysms and variations in the circle of Willis. *Stroke*. 1984;15(5):846-50.

267. Bor ASE, Velthuis BK, Majoie CB, Rinkel GJE. Configuration of intracranial arteries and development of aneurysms: A follow-up study. *Neurology*. 2008;70(9):700-5.
268. Xiang J, Tutino VM, Snyder KV, Meng H. CFD: Computational Fluid Dynamics or Confounding Factor Dissemination? The Role of Hemodynamics in Intracranial Aneurysm Rupture Risk Assessment. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(10):1849-57.
269. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, et al. Magnitude and Role of Wall Shear Stress on Cerebral Aneurysm: Computational Fluid Dynamic Study of 20 Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke*. 2004;35(11):2500-5.
270. Cebal J, Ollikainen E, Chung BJ, Mut F, Sippola V, Jahromi BR, et al. Flow Conditions in the Intracranial Aneurysm Lumen Are Associated with Inflammation and Degenerative Changes of the Aneurysm Wall. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(1):119-26.
271. Cebal JR, Vazquez M, Sforza DM, Houzeaux G, Tateshima S, Scrivano E, et al. Analysis of hemodynamics and wall mechanics at sites of cerebral aneurysm rupture. *J Neurointervent Surg*. 2015;7(7):530-6.
272. Castro MA, Putman CM, Sheridan MJ, Cebal JR. Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms: a possible association with rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):297-302.
273. Sforza DM, Kono K, Tateshima S, Viñuela F, Putman C, Cebal JR. Hemodynamics in growing and stable cerebral aneurysms. *J Neurointervent Surg*. 2016;8(4):407-12.
274. Shojima M, Nemoto S, Morita A, Oshima M, Watanabe E, Saito N. Role of Shear Stress in the Blister Formation of Cerebral Aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(5):1268-75.
275. Skodvin TØ, Evju Ø, Helland CA, Isaksen JG. Rupture prediction of intracranial aneurysms: a nationwide matched case-control study of hemodynamics at the time of diagnosis. *J Neurosurg*. 2018;129(4):854-60.
276. Dabagh M, Nair P, Gounley J, Frakes D, Gonzalez LF, Randles A. Hemodynamic and morphological characteristics of a growing cerebral aneurysm. *Neurosurg Focus*. 2019;47(1):E13.
277. Miura Y, Ishida F, Umeda Y, Tanemura H, Suzuki H, Matsushima S, et al. Low Wall Shear Stress Is Independently Associated With the Rupture Status of Middle Cerebral Artery Aneurysms. *Stroke*. 2013;44(2):519-21.
278. 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.* 2005;103(4):662-80.

279. Hoi Y, Meng H, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Effects of arterial geometry on aneurysm growth: three-dimensional computational fluid dynamics study. *J Neurosurg.* 2004;101(4):676-81.

280. Kolega J, Gao L, Mandelbaum M, Mocco J, Siddiqui AH, Natarajan SK, et al. Cellular and molecular responses of the basilar terminus to hemodynamics during intracranial aneurysm initiation in a rabbit model. *J Vasc Res.* 2011;48(5):429-42.

281. Cebral JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and Bleb Formation in Intracranial Aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(2):304-10.

282. Szikora I, Paal G, Ugron A, Nasztanovics F, Marosfoi M, Berentei Z, et al. Impact of aneurysmal geometry on intraaneurysmal flow: a computerized flow simulation study. *Neuroradiology.* 2008;50(5):411-21.

283. Cebral JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2550-9.

284. Chung BJ, Mut F, Putman CM, Hamzei-Sichani F, Brinjikji W, Kallmes D, et al. Identification of Hostile Hemodynamics and Geometries of Cerebral Aneurysms: A Case-Control Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018;39(10):1860-6.

285. Detmer FJ, Chung BJ, Mut F, Slawski M, Hamzei-Sichani F, Putman C, et al. Development and internal validation of an aneurysm rupture probability model based on patient characteristics and aneurysm location, morphology, and hemodynamics. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2018;13(11):1767-79.

286. Rahman Maryam, Ogilvy CS, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Siddiqui AH, Bulsara KR, et al. Unruptured Cerebral Aneurysms Do Not Shrink When They Rupture: Multicenter Collaborative Aneurysm Study Group. *Neurosurgery.* 2011;68(1):155-61.

287. Yi J, Zielinski D, Chen M. Cerebral Aneurysm Size before and after Rupture: Case Series and Literature Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(5):1244-8.

288. Kono K, Tomura N, Yoshimura R, Terada T. Changes in wall shear stress magnitude after aneurysm rupture. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(8):1559-63.

289. Chien A, Sayre J. Morphologic and Hemodynamic Risk Factors in Ruptured Aneurysms Imaged before and after Rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(11):2130-5.

290. Schneiders JJ, Marquering HA, van den Berg R, VanBavel E, Velthuis B, Rinkel GJE, et al. Rupture-Associated Changes of Cerebral Aneurysm Geometry: High-

Resolution 3D Imaging before and after Rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1358-62.

291. Skodvin TØ, Johnsen L-H, Gjertsen Ø, Isaksen JG, Sorteberg A. Cerebral Aneurysm Morphology Before and After Rupture: Nationwide Case Series of 29 Aneurysms. *Stroke*. 2017;48(4):880-6.

292. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the Aspect Ratio a Reliable Index for Predicting the Rupture of a Saccular Aneurysm? *Neurosurgery*. 2001;48(3):495-503.

293. 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*. 1999;45(1):119-29; discussion 129-130.

294. Ryu C-W, Kwon O-K, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology*. 2011;53(11):883-9.

295. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery*. 2004;54(6):1343-7; discussion 1347-1348.

296. You SH, Kong DS, Kim JS, Jeon P, Kim KH, Roh HK, et al. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: predictive risk factors for aneurysm rupture. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(5):479-84.

297. Thenier-Villa JL, Riveiro Rodríguez A, Martínez-Rolán RM, Gelabert-González M, González-Vargas PM, Galarraga Campoverde RA, et al. Hemodynamic Changes in the Treatment of Multiple Intracranial Aneurysms: A Computational Fluid Dynamics Study. *World Neurosurg*. 2018;118:e631-8.

298. Jing L, Fan J, Wang Y, Li H, Wang S, Yang X, et al. Morphologic and Hemodynamic Analysis in the Patients with Multiple Intracranial Aneurysms: Ruptured versus Unruptured. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132494.

299. Huang Z-Q, Meng Z-H, Hou Z-J, Huang S-Q, Chen J-N, Yu H, et al. Geometric Parameter Analysis of Ruptured and Unruptured Aneurysms in Patients with Symmetric Bilateral Intracranial Aneurysms: A Multicenter CT Angiography Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(8):1413-7.

300. Detmer FJ, Chung BJ, Jimenez C, Hamzei-Sichani F, Kallmes D, Putman C, et al. Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology*. 2019;61(3):275-84.

301. Backes D, Vergouwen MDI, Velthuis BK, van der Schaaf IC, Bor ASE, Algra A, et al. Difference in Aneurysm Characteristics Between Ruptured and Unruptured Aneurysms in Patients With Multiple Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2014;45(5):1299-303.

302. Mocco J, Brown RD, Torner JC, Capuano AW, Fargen KM, Raghavan ML, et al. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery*. 2018;82(4):491-6.
303. Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao B-L, Malek AM. Aneurysm Inflow-Angle as a Discriminant for Rupture in Sidewall Cerebral Aneurysms: Morphometric and Computational Fluid Dynamic Analysis. *Stroke*. 2010;41(7):1423-30.
304. Yasuda R, Strother CM, Taki W, Shinki K, Royalty K, Pulfer K, et al. Aneurysm volume-to-ostium area ratio: a parameter useful for discriminating the rupture status of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2011;68(2):310-7; discussion 317-318.
305. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008;63(2):185-97.
306. Hoffman H, Toshkezi G, Swarnkar A, Gould G, Chin LS, Krishnamurthy S. A retrospective comparison of sac and lobe morphology between ruptured and unruptured intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci*. 2019;60:88-92.
307. Li M, Jiang Z, Yu H, Hong T. Size Ratio: A Morphological Factor Predictive of the Rupture of Cerebral Aneurysm? *Can J Neurol Sci*. 2013;40(3):366-71.
308. Kashiwazaki D, Kuroda S, on behalf of the Sapporo SAH Study Group. Size Ratio Can Highly Predict Rupture Risk in Intracranial Small (<5 mm) Aneurysms. *Stroke*. 2013;44(8):2169-73.
309. Skodvin TØ, Evju Ø, Sorteberg A, Isaksen JG. Prerupture Intracranial Aneurysm Morphology in Predicting Risk of Rupture: A Matched Case-Control Study. *Neurosurgery*. 2019;84(1):132-40.
310. Ma B, Harbaugh RE, Raghavan ML. Three-Dimensional Geometrical Characterization of Cerebral Aneurysms. *Ann Biomed Eng*. 2004;32(2):264-73.
311. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg*. 2005;102(2):355-62.
312. 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*. 2007;61(4):716-22; discussion 722-723.
313. Kocur D, Przybyłko N, Niedbała M, Rudnik A. Alternative Definitions of Cerebral Aneurysm Morphologic Parameters Have an Impact on Rupture Risk Determination. *World Neurosurg*. 2019;126:e157-64.

314. Lauric A, Baharoglu MI, Malek AM. Ruptured Status Discrimination Performance of Aspect Ratio, Height/Width, and Bottleneck Factor Is Highly Dependent on Aneurysm Sizing Methodology. *Neurosurgery*. 2012;71(1):38-46.
315. 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*. 2016;11(2):e0149906.
316. Ho AL, Mouminah A, Du R. Posterior cerebral artery angle and the rupture of basilar tip aneurysms. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110946.
317. Ramachandran M, Retarekar R, Raghavan ML, Berkowitz B, Dickerhoff B, Correa T, et al. Assessment of image-derived risk factors for natural course of unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg*. 2016;124(2):288-95.
318. Suh SH, Cloft HJ, Huston J, Han KH, Kallmes DF. Interobserver variability of aneurysm morphology: discrimination of the daughter sac. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(1):38-41.
319. Shiba M, Ishida F, Furukawa K, Tanemura H, Tsuji M, Shimosaka S, et al. Relationships of Morphologic Parameters and Hemodynamic Parameters Determined by Computational Fluid Dynamics Analysis with the Severity of Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neuroendovascular Therapy*. 2017;11(10):512-9.
320. Rosen DS, Amidei C, Tolentino J, Reilly C, Macdonald RL. Subarachnoid clot volume correlates with age, neurological grade, and blood pressure. *Neurosurgery*. 2007;60(2):259-66; discussion 266-267.
321. Russell SM, Lin K, Hahn SA, Jafar JJ. Smaller cerebral aneurysms producing more extensive subarachnoid hemorrhage following rupture: a radiological investigation and discussion of theoretical determinants. *J Neurosurg*. 2003;99(2):248-53.
322. Liu J, Song J, Zhao D, Li H, Lu Y, Wu G, et al. Risk factors responsible for the volume of hemorrhage in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India*. 2016;64(4):686-91.
323. Stehbens WE. Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg*. 1989;70(6):823-31.
324. Castro M, Putman C, Radaelli A, Frangi A, Cebal J. Hemodynamics and Rupture of Terminal Cerebral Aneurysms. *Acad Radiol*. 2009;16(10):1201-7.
325. Rajabzadeh-Oghaz H, Varble N, Davies JM, Mowla A, Shakir HJ, Sonig A, et al. Computer-Assisted Adjuncts for Aneurysmal Morphologic Assessment: Toward More Precise and Accurate Approaches. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 2017;10134.
326. Rajabzadeh-Oghaz H, Varble N, Shallwani H, Tutino VM, Mowla A, Shakir HJ, et al. Computer-Assisted Three-Dimensional Morphology Evaluation of Intracranial Aneurysms. *World Neurosurg*. 2018;119:e541-50.

327. Larrabide I, Cruz Villa-Uriol M, Cárdenes R, Pozo JM, Macho J, San Roman L, et al. Three-dimensional morphological analysis of intracranial aneurysms: a fully automated method for aneurysm sac isolation and quantification. *Med Phys*. 2011;38(5):2439-49.
328. Groth M, Forkert ND, Buhk JH, Schoenfeld M, Goebell E, Fiehler J. Comparison of 3D computer-aided with manual cerebral aneurysm measurements in different imaging modalities. *Neuroradiology*. 2013;55(2):171-8.
329. Cárdenes R, Pozo JM, Bogunovic H, Larrabide I, Frangi AF. Automatic Aneurysm Neck Detection Using Surface Voronoi Diagrams. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011;30(10):1863-76.
330. Piccinelli M, Steinman DA, Hoi Y, Tong F, Veneziani A, Antiga L. Automatic Neck Plane Detection and 3D Geometric Characterization of Aneurysmal Sacs. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(10):2188-211.
331. Bescós JO, Slob MJ, Slump CH, Sluzewski M, van Rooij WJ. Volume measurement of intracranial aneurysms from 3D rotational angiography: improvement of accuracy by gradient edge detection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2569-72.
332. Antiga L, Piccinelli M, Botti L, Ene-Iordache B, Remuzzi A, Steinman DA. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(11):1097-112.
333. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg*. 1996;85(3):410-8.