



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA
ANGIOTOMOGRAFÍA COMPUTADA MULTIDETECTORES
COMO METODO DE DETECCION DE ANEURISMAS
INTRACRANEALES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE RADIOLOGIA E IMAGEN**

PRESENTA

DR. ALFREDO ENRIQUE BARRIOS ARJONA

ASESORES

**DRA. MIRIAM ZAVALA PEREZ
DR. VICENTE MARTINEZ GALINDO
DR. BERNARDO CRUZ ALONSO**



IMSS

MÉXICO, D. F.

FEBRERO

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TITULO:

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA ANGIOTOMOGRAFIA
COMPUTARIZADA MULTIDECTORES COMO METODO DE DETECCION
DE ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA NO TRAUMATICA.**

**TESIS QUE PRESENTA
DOCTOR ALFREDO ENRIQUE BARRIOS ARJONA
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
RADIOLOGIA E IMAGEN**

MEXICO DF

FEBRERO 2010

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

**DOCTORA DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR FRANCISCO JOSE AVELAR GARNICA
PROFESOR DEL CURSO DE RADIOLOGIA E IMAGEN
MEDICO RADIOLOGO JEFE DEL SERVICIO DE RADIOLOGIA DE LA UMAE
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**DOCTORA MIRIAM ZAVALA PEREZ
MEDICA RADIÓLOGA ADSCRITA AL SERVICIO DE RADIOLOGIA DE LA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR VICENTE MATEO MARTINEZ GALINDO
MEDICO RADIÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGIA DE LA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

**DOCTOR BERNARDO CRUZ ALONSO
MEDICO RADIÓLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGIA DE LA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI**

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado gracias a la colaboración de los médicos radiólogos adscritos a la UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G, médicos residentes, personal de enfermería y especialmente gracias a mis tutores Dr. Francisco Avelar Garnica, Dra. Miriam Zavala Pérez, Dr. Vicente Martínez Galindo y Dr. Bernardo Cruz Alonso.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 08/06/2009

Estimado Miriam Zavala Pérez

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

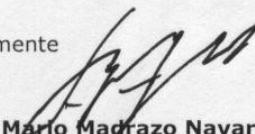
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTARIZADA MULTIDETECTORES COMO METODO DE DETECCION DE ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMATICA

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2009-3601-62

Atentamente


Dr(a). Mario Magrazo Navarro
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



IMSS REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 SUR **Unidad de adscripción:** UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN SIGLO XXI

Asesor: Nombre: Miriam Zavala Pérez **Matrícula** 8447926

Paterno: Barrios **Materno:** Arjona **Nombre:** Alfredo Barrios

Matrícula: Extranjero **Especialidad:** Radiología e Imagen **Fecha Grad.** 28 / Feb / 2009

Título de la tesis: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADA MULTIDETECTORES COMO METODO DE DETECCION DE ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMATICA

RESUMEN: Los aneurismas intracraneales tienen una prevalencia que oscila entre el 1% y el 6% de los estudios necropsicos y en la actualidad se calcula la ruptura de los mismos es responsable de entre un 80 – 90 % de los casos de hemorragia subaracnoidea.

Las hemorragias subaracnoideas causadas por rupturas de aneurismas tienen un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de más de un 40% y constituyen la forma de presentación mas frecuente de aneurisma intracraneal.

OBJETIVO Determinar la sensibilidad y especificidad de la tomografía computada multidetectores, como método diagnostico de detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, comparándola con la angiografía por sustracción digital.

MATERIAL Y METODOS Se realizó una prueba diagnóstica que incluyó 33 pacientes con diagnostico tomográfico de hemorragia subaracnoidea, sin antecedente de trauma. Se les realizó angiotomografía computada y posteriormente angiografía con sustracción digital. Las imágenes obtenidas por medio de la angiotomografía fueron interpretadas por dos radiólogos y comparadas con las obtenidos por la angiografía por sustracción digital, la cual fue usada como Gold Standard

RESULTADOS La etiología de la hemorragia subaracnoidea demostrada luego de la realización de angiotomografía computada y angiografía con sustracción digital fue en 88% de los casos presencia de aneurismas cerebrales. La sensibilidad y la especificidad de la angiotomografía para detectar aneurismas intracraneales fue de 85 % y 100 % respectivamente.

CONCLUSIONES La angiotomografía computada demostró ser un método útil para la detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, con una sensibilidad demostrada de un 85% y una especificidad de 100%.

Palabras Clave:

- 1) ANEURISMAS CEREBRALES 2) HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
3) ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADA 4) ANGIOGRAFIA CON SUSTRACCIÓN DIGITAL
Pags. 46 Ilus. 22

(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
OBJETIVO.....	26
HIPOTESIS.....	27
MATERIAL Y METODOS.....	30
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	41
ANEXOS	42
BIBLIOGRAFIA.....	45

RESUMEN

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA ANGIOTOMOGRAFIA COMPUTADA MULTIDETECTORES COMO MÉTODO DE DETECCIÓN DE ANEURISMAS INTRACRANEALES EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA NO TRAUMÁTICA.

RESUMEN Los aneurismas intracraneales tienen una prevalencia que oscila entre el 1% y el 6% de los estudios necropsicos y en la actualidad se calcula la ruptura de los mismos es responsable de entre un 80 – 90 % de los casos de hemorragia subaracnoidea.

Las hemorragias subaracnoideas causadas por rupturas de aneurismas tienen un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de más de un 40% y constituyen la forma de presentación mas frecuente de aneurisma intracraneal.

OBJETIVO Determinar la sensibilidad y especificidad de la tomografía computada multidetectores, como método diagnostico de detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, comparándola con la angiografía por sustracción digital.

MATERIAL Y METODOS Se realizó una prueba diagnóstica que incluyó 33 pacientes con diagnostico tomográfico de hemorragia subaracnoidea, sin antecedente de trauma. Se les realizó angiogramografía computada y posteriormente angiografía con sustracción digital. Las imágenes obtenidas por medio de la angiogramografía fueron interpretadas por dos radiólogos y comparadas con las obtenidos por la angiografía por sustracción digital, la cual fue usada como Gold Standard.

RESULTADOS La etiología de la hemorragia subaracnoidea demostrada luego de la realización de angiogramografía computada y angiografía con sustracción digital fue en 88% de los casos presencia de aneurismas cerebrales. La sensibilidad y la especificidad de la angiogramografía para detectar aneurismas intracraneales fue de 85 % y 100 % respectivamente.

CONCLUSIONES La angiogramografía computada demostró ser un método útil para la detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, con una sensibilidad demostrada de un 85% y una especificidad de 100%.

ANTECEDENTES

Aún cuando las catástrofes cerebro-vasculares se han reconocido desde la antigüedad, el reconocimiento de los aneurismas como una causa principal de esos eventos es relativamente reciente en la historia de la medicina.

La primera descripción de esta patología se llevó a cabo en 1765 y se atribuye a Francisci Biomi, un médico milanés quien reportó un caso en el cual se identificó en la autopsia un aneurisma intracraneal roto. La primera descripción clínica de la ruptura de un aneurisma fue por Blackwell, en 1813, en una mujer de 20 años de edad en quien la autopsia reveló un aneurisma de la bifurcación de la arteria basilar. En la segunda mitad del siglo XIX e inicios del siglo XX, la descripción clínica detallada se tornó más frecuente, incluyendo contribuciones notables por Gull, Bartholow, Beadles, y Fearnside.

Se adquiere un mayor conocimiento de este tema recién a partir de las publicaciones de Sir Charles Symonds, quien estableció a la hemorragia subaracnoidea (HSA) como una entidad clínica. Después de la introducción por Egas Moniz, en 1927 de la angiografía la confirmación exacta de la sospecha clínica de un aneurisma roto se convirtió en una realidad. La primer cirugía electiva para un aneurisma sacular intracraneal fue realizada en 1933 por Dott. Utilizó un fragmento de músculo para envolver un aneurisma que se rompió transoperatoriamente, logrando detener con éxito el sangrado con buen resultado clínico.

Walter Dandy estableció el principio quirúrgico de la obliteración directa del cuello del aneurisma como el tratamiento ideal para combatir esta patología cuando colocó un *clip* de plata a través del cuello de un aneurisma de la arteria carótida interna en el origen de la arteria comunicante posterior el 23 de marzo del año 1937.

Actualmente el tratamiento quirúrgico de los aneurismas intracraneales ha avanzado en paralelo al desarrollo técnico, hasta el punto que son pocos los aneurismas intracraneales inalcanzables para el cirujano.

EPIDEMIOLOGIA

Se denomina aneurisma a la dilatación anómala y permanente de la luz de una arteria en cualquier lugar de su trayecto. Alrededor de un 2% de la población es portadora de aneurismas intracraneales ⁽¹⁾, principalmente mujeres en proporción 5:1 ⁽²⁾.

Los aneurismas intracraneales pueden permanecer asintomáticos por largo tiempo hasta que sufren ruptura; usualmente entre la cuarta y quinta década de la vida causando hemorragia subaracnoidea (extravasación de la sangre al espacio subaracnoideo, en algunos casos al parénquima cerebral y/o al sistema ventricular).

La hemorragia subaracnoidea es el cuarto trastorno vascular cerebral más frecuente después de la aterotrombosis, la embolia y la hemorragia intracerebral primaria (hipertensiva), constituyéndose en un verdadero problema mundial de salud pública (3).

Las hemorragias subaracnoideas causadas por rupturas de aneurismas tienen un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de 45% (4) y constituyen la forma de presentación más frecuente de aneurisma intracraneal. La hemorragia subaracnoidea aneurismática es considerada hoy en día un subtipo de accidente cerebrovascular. La incidencia de HSA aneurismática en la población general es baja (alrededor de 5-10 casos cada 100000 habitantes-año); pero dada la edad de presentación y su mal pronóstico; su impacto médico y social es relevante (5). En Norteamérica el 80-90% de las hemorragias subaracnoideas no traumáticas son causadas por ruptura de aneurisma.

Aproximadamente un 12% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea mueren antes de llegar a un hospital. El 40% de los pacientes hospitalizados mueren durante el primer mes. (6)

En pacientes que sobreviven al episodio de sangrado inicial, el resangrado es una importante causa de morbilidad y mortalidad.

El ánimo principal de la intervención quirúrgica es prevenir episodios de resangrado. Debido a que la probabilidad de resangrado es mayor en las primeras 24- 48 horas después de la hemorragia inicial (7-8) El tratamiento quirúrgico deberá realizarse tan pronto como sea posible.

FORMAS DE CLASIFICACION DE ANEURISMAS INTRACRANEALES.

En general los aneurismas intracraneales se han clasificado habitualmente según su tamaño, localización y morfología.

CLASIFICACION SEGÚN EL TAMAÑO.

Considerando su tamaño de los aneurismas intracraneales se han clasificado así:

- Aneurisma pequeño: menor o igual a 10 milímetros
- Aneurisma grande: 11 a 25 milímetros
- Aneurisma gigante: mayor de 25 milímetros

El tamaño de un aneurisma intracraneal es el determinante más importante (aunque no absoluto) de riesgo de rotura.

En general los aneurismas de menos de 9 mm tienen menos probabilidades estadísticas de sangrar sobre todo los de 3 mm o menos. El tratamiento o seguimiento de aneurismas tan pequeños es controversial, sobretodo teniendo en cuenta que no parece haber un tamaño crítico por debajo del cual no se produzca hemorragia subaracnoidea (9).

CLASIFICACION SEGÚN LOCALIZACION

Los aneurismas intracraneales suelen surgir en la bifurcación de las arterias principales. La mayoría de los aneurismas intracraneales surgen en el polígono arterial de la base de cráneo (Polígono de Willis)

El 90% de todos los aneurismas intracraneales surgen en la circulación anterior ⁽¹⁰⁾. Las localizaciones mas habituales son la arteria comunicante anterior (30-35%), la arteria carótida interna en el origen de la arteria comunicante posterior (30%) y la bifurcación de la arteria cerebral media (20%)⁽¹¹⁾. Cerca del 10% de todos los aneurismas intracraneales surgen en la circulación posterior (vertebro-basilar), el 5% se forma en la bifurcación de la arteria basilar y el 1-5% restante en vasos de la fosa posterior. Muy pocos aneurismas surgen de la arteria vertebral sin afectar la confluencia arteria vertebral – arteria cerebelosa posteroinferior, estos resultados varían en la literatura. ⁽¹²⁾.

Los lugares habituales en la fosa posterior son la arteria cerebelosa superior y la arteria vertebral en el origen de la arteria cerebelosa posteroinferior. Los aneurismas de la arteria cerebelosa anteroinferior son raros.

Los aneurismas intracraneales son múltiples en el 15 – 20 % de los casos ⁽¹³⁾. Cerca del 75% de estos pacientes tiene dos aneurismas y el 15% tiene tres.

LOCALIZACIONES ANATOMICAS TÍPICAS DE
LOS ANEURISMAS CEREBRALES

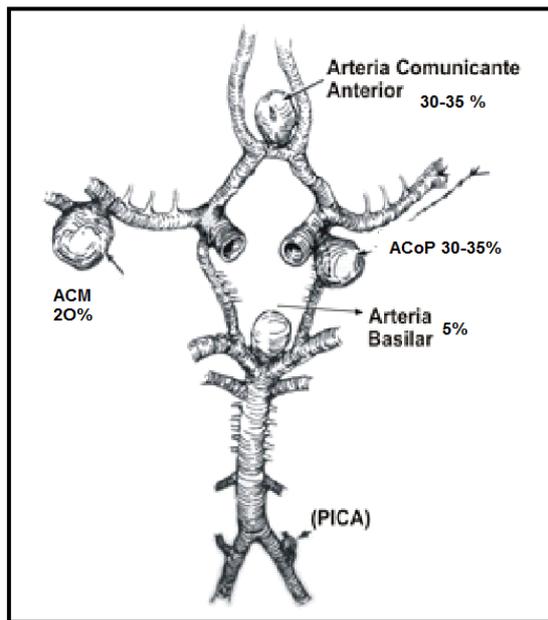


FIGURA No. 1

CLASIFICACION SEGÚN MORFOLOGÍA.

Morfológicamente hay tres tipos básicos de aneurismas intracraneales:

- Saculares
- Fusiformes
- Disecantes

ANEURISMAS SACULARES.

Los aneurismas saculares son abultamientos con forma de cereza de la pared arterial. La mayoría se originan en bifurcaciones arteriales y constituyen del 66 % al 98 % de todos los aneurismas intracraneales.

ESQUEMA CLASICO DE UN ANEURISMA SACULAR

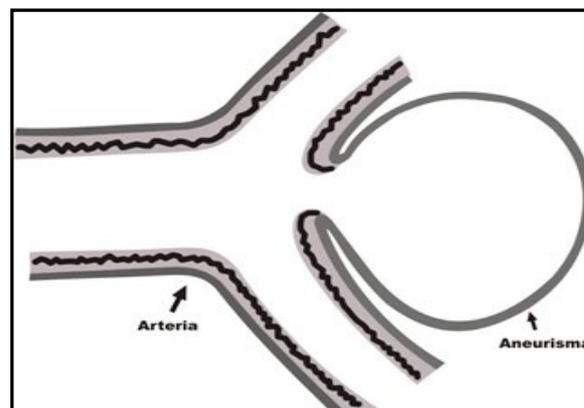


FIGURA No 2

Surgen en los puntos de bifurcación arterial. Se trata de verdaderos aneurismas, es decir, son dilataciones de la luz vascular debidas a debilidad de todas sus capas parietales. El saco aneurismático en si generalmente esta solo compuesto de intima y de adventicia.

ANEURISMAS FUSIFORMES.

Los aneurismas fusiformes son segmentos arteriales alongados, dilatados y tortuosos debida a una forma intensa e inhabitual de aterosclerosis (14).

Los aneurismas fusiformes están caracterizados por la ausencia de un cuello definido, afectación circunferencial de la arteria principal y un trayecto largo. El aneurisma puede estar parcialmente trombosado. La lesión de la media da lugar a estiramiento y elongación arterial, que puede extenderse en una considerable distancia a lo largo del vaso.

ANEURISMAS DISECANTES.

Las disecciones arteriales pueden aparecer tras un traumatismo o formarse espontáneamente. Las consecuencias de la misma son acumulación de sangre en la pared vascular que penetra a través de un desgarro de la intima, pudiendo producirse estrechamiento de la luz si la sangre diseca por debajo de la intima o una evaginación sacular si la sangre se extiende al plano subadventicial.

Las evaginaciones saculares reciben el nombre de aneurismas disecantes.

CLASIFICACION DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES
SEGÚN SU MORFOLOGÍA

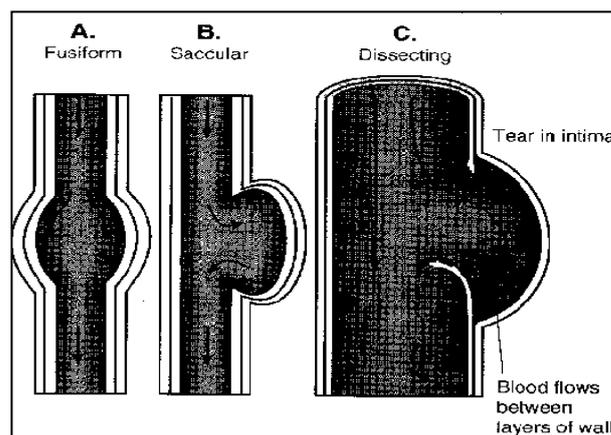


FIGURA No 3.

ETIOLOGIA.

La etiología de los aneurismas intracraneales, sigue siendo en la actualidad punto de discusión.

Hay varias teorías sobre el origen de los aneurismas saculares, siendo los postulados mas aceptados; el origen aneurismático como resultado de una lesión vascular degenerativa inducida hemodinámicamente, generalmente como consecuencia de hipertensión arterial sistémica ⁽¹⁴⁾ y la teoría de un origen congénito de los aneurismas dado por una fragilidad innata de la capa muscular lisa de la túnica media de las arterias o por alteraciones congénitas de la vasculatura intracraneal como la presencia de vasos anómalos de los aneurismas intracraneales ⁽¹⁵⁾.

La teoría de un origen congénito se fundamenta en el hecho de que se observa una cierta incidencia familiar de la enfermedad aneurismática (7-20 % de los pacientes con hemorragia subaracnoidea tienen un familiar de primer o segundo grado con un aneurisma intracraneal confirmado), evidenciándose la mayor asociación entre hermanos.

Es evidente la asociación entre aneurismas intracraneales y enfermedades determinadas genéticamente como la enfermedad renal poliquística, síndrome de Marfán y síndrome de Ehler–Danlos tipo IV.

Causas menos frecuentes de aneurisma intracraneal son infecciones, tumores, abusos de drogas y estados de flujo alto asociados a malformaciones o fístulas arteriovenosas. (16)

Los aneurismas (generalmente de morfología sacular), que se originan como consecuencia de un proceso infeccioso que afecta la pared arterial son denominados aneurismas micóticos. El origen de los aneurismas micóticos suele ser una septicemia en el 45% de los casos (endocarditis principalmente), un traumatismo en el 30% (intervención, adicto a drogas por vía parenteral) o infecciones de la proximidad en el 25%. (17)

Se cree que los aneurismas micóticos se originan cuando un embolo séptico alcanza la adventicia a través de los vasa vasorum y que la inflamación destruye a continuación las capas adventicia y muscular una dilatación aneurismática.

Hasta mediados del siglo XX, las causas más frecuentes de infección eran la tuberculosis y la sífilis; actualmente los gérmenes más habituales son el *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Salmonella* (18,19) Este último es un patógeno habitual de los aneurismas micóticos por su tropismo por la pared arterial sana.

Los aneurismas intracraneales que se producen por invasión vascular directa de un tumor o por implantación de émbolos metastáticos que infiltran y rompen la pared vascular son denominados aneurismas oncóticos.

Los aneurismas intracraneales asociados a tumores primarios cerebrales son menos frecuentes que los debidos a metástasis. La incidencia de aneurismas saculares en pacientes con tumores primarios cerebrales no parece ser significativamente mas elevada que en la población general.

Algunas vasculitis como el lupus eritematoso sistémico y arteritis de Takayasu han sido relacionadas con mayor incidencia de aneurismas intracraneales.

HISTORIA NATURAL DE LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.

Los aneurismas pueden permanecer asintomáticos por largo tiempo hasta que sufren ruptura causando hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia subaracnoidea causada por ruptura de un aneurisma tienen un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de 45% (20) y constituye la forma de presentación mas frecuente de aneurisma intracraneal. En general se ha considerado que los aneurismas intracraneales que no han sufrido roturas, tienen un riesgo de hemorragia de 1-2 % por año (21).

Aproximadamente un 12% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea mueren antes de llegar a un hospital. El 40% de los pacientes hospitalizados mueren durante el primer mes.

En pacientes que sobreviven al episodio de sangrado inicial, el resangrado es una importante causa de morbilidad y mortalidad. Alrededor del 50% de los aneurismas rotos resangran en los seis meses posteriores de la hemorragia inicial, tras ese periodo de tiempo el riesgo de una futura hemorragia se reduce al 3% por año (22).

El ánimo principal de la intervención quirúrgica es prevenir episodios de resangrado. Debido a que la probabilidad de resangrado es mayor en las primeras 24- 48 horas después de la hemorragia inicial El tratamiento quirúrgico deberá realizarse tan pronto como sea posible.

En el estudio publicado por la International Cooperative Study on the Timing of Aneurisma Surgery de los pacientes que sobreviven para ser ingresados en un hospital, uno de cada tres presentan discapacidad grave, estado vegetativo o muerte tras la hemorragia subaracnoidea.

TRANSTORNOS ASOCIADOS A LOS ANEURISMAS INTRACRANEALES.

Existen varios procesos patológicos que se asocian con el desarrollo de aneurismas cerebrales y por ende de hemorragia subaracnoidea.

Se ha observado evidencia de hipertensión arterial sistémica hasta en el 80% de los pacientes con aneurismas cerebrales (23), de hecho como ya se indicado la hipertensión arterial se ha relacionado como factor etiológico de aneurismas cerebrales.

La coartación aórtica se asocia con aneurismas intracraneales y de hecho la hemorragia subaracnoidea es responsable de al menos el 10% de las muertes en estos pacientes (24). Cerca del 16% de los pacientes con enfermedad poliquística renal del adulto presentan aneurismas cerebrales en la autopsia y la hemorragia subaracnoidea es responsable de la muerte de 15% de las muertes en pacientes con este trastorno (25).

La displasia fibromuscular se asocia con aneurismas cerebrales.

Varios estudios reportan una incidencia aumentada de aneurismas cerebrales en pacientes fumadores, comunicándose incluso un aumento de 11 veces la probabilidad de sangrado aneurismático en estos pacientes.

.

MANIFESTACIONES CLINICAS.

Los aneurismas no rotos por lo general son clínicamente silentes y de forma inhabitual son sintomáticos. Los asintomáticos se detectan generalmente de manera incidental durante estudios angiográficos.

Los aneurismas intactos sintomáticos pueden mostrarse clínicamente de varias formas. Es bien conocido el síndrome de parálisis progresiva del nervio motor ocular común asociado con aneurisma de la arteria comunicante posterior.

Otras formas de presentación son episodios isquémicos relacionados con émbolos originados en el aneurisma.

La hemorragia subaracnoidea es sin duda la forma de presentación clínica más frecuente de un aneurisma intracraneal, manifestándose generalmente como cefalea intensa de inicio súbito que se puede acompañar o no de pérdida de conciencia y signos de irritación meníngea.

CLASIFICACIONES DE LAS HEMORRAGIAS SUBARACNOIDEAS.

La hemorragia subaracnoidea se puede clasificar según las manifestaciones clínicas que produzca o según los hallazgos tomográficos.

CLASIFICACIONES CLINICAS DE HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

Clínicamente la hemorragia subaracnoidea se puede clasificar utilizando varios sistemas de gradación:

-Escala de Hunt y Hess

-Escala de Botterell y cols.

-Cooperative Aneurysm Study Neurological Status Scale

ESCALA DE HUNT Y HESS

Valor pronóstico y riesgo quirúrgico (alto riesgo en grados IV y V)

Grados	Criterios
I	Asintomático - Cefalea leve
II	- Cefalea moderada a severa - Síndrome meníngeo - Sin déficit neurológico, salvo parálisis nervio craneal
III	Somnolencia, confusión, déficit focal leve
IV	Estupor o coma superficial - Hemiparesia moderada a severa - Rigidez de descerebración - Alt. neurovegetativas
V	Coma profundo.

ESCALA DE BOTTERELL Y COLS.

Grados	Criterios
I	Consciente con o sin signos meníngeos
II	Soñoliento sin déficit neurológico significativo
III	Soñoliento con déficit neurológico y probable embolia cerebral
IV	Presencia de déficit neurológico mayor
V	Moribundo con fallo de los centros vitales y rigidez en extensión

COOPERATIVE ANEURYSM STUDY NEUROLOGICAL STATUS SCALE

Grado	Hallazgos
I	Asintomático.
II	Levemente enfermo, alerta con cefalea.
III	Moderadamente enfermo: - Somnolencia con cefalea con signos focales. - Alerta pero con signos focales.
IV	Severamente enfermo: - Soporoso, sin signos focales. - Soporoso, con signos focales mayores.
V	En Coma, moribundo y/o signos de descerebración.

ESCALA DE LA FEDERACION MUNDIAL DE NEUROCIRUJANOS

Grado	Hallazgos
I	Escala de coma de Glasgow (15 pts). No cefalea ni signos focales.
II	Escala de coma de Glasgow (15 pts) Cefalea, rigidez de nuca, no signos focales..
III	Escala de coma de Glasgow (13-14 pts). Puede tener cefalea, rigidez de nuca, no signos focales.
IV	a) Escala de coma de Glasgow (13-14 pts). Puede tener cefalea, rigidez de nuca o signos focales. b) Escala de coma de Glasgow (9-12 pts). Puede tener cefalea, rigidez de nuca o signos focales.
V	Escala de coma de Glasgow (8 o menos pts). Puede tener cefalea, rigidez de nuca o signos focales.

CLASIFICACION TOMOGRAFICA DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.

Teniendo en cuenta la distribución y la cantidad de sangre evidenciable en la TC de cerebro se puede clasificar a la hemorragia subaracnoidea según la escala de Fisher.

ESCALA DE FISHER

Grado	Hallazgos
I	No sangre cisternal
II	Disposición difusa de la sangre en el espacio subaracnoideo sin coágulos localizados con una capa vertical menor a 1 mm.
III	. Coágulo grueso cisternal, >1 mm en cisternas verticales
IV	Sangre intraparenquimatosa o intraventricular.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cual es la sensibilidad y especificidad de la angiotomografía computada como método de detección y evaluación de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, con respecto a la angiografía con substracción digital?

OBJETIVO

Determinar la sensibilidad y especificidad de la tomografía computada multidetectores, como método diagnóstico de detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, comparándola con la angiografía por sustracción digital.

JUSTIFICACION

Los aneurismas intracraneales tienen una prevalencia que oscila entre el 1% y el 6% de los estudios necropsicos y en la actualidad se calcula la ruptura de los mismos es responsable de entre un 80 – 90 % de los casos de hemorragia subaracnoidea.

Las hemorragias subaracnoideas causadas por rupturas de aneurismas tienen un pobre pronóstico, con una tasa de mortalidad de más de un 40% y constituyen la forma de presentación mas frecuente de aneurisma intracraneal. Aproximadamente un 12% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea mueren antes de llegar a un hospital. El 40% de los pacientes hospitalizados mueren durante el primer mes.

En pacientes que sobreviven al episodio de sangrado inicial, el resangrado es una importante causa de morbilidad y mortalidad. El ánimo principal de la intervención quirúrgica es prevenir episodios de resangrado. Debido a que la probabilidad de resangrado es mayor en las primeras 24- 48 horas después de la hemorragia inicial el tratamiento quirúrgico deberá realizarse tan pronto como sea posible. La localización correcta de los aneurismas es crucial para poder planear adecuadamente la intervención abierta o endovascular.

La angiografía con substracción digital (DSA) es actualmente considerada la modalidad de imagen de elección para la evaluación de los pacientes en los que se sospecha aneurisma intracraneal como causa desencadenante del sangrado, sin embargo tiene como desventajas el hecho de ser un estudio invasivo, relativamente tardado, costoso y que conlleva un riesgo de complicaciones de alrededor de 1% con probabilidad de 0.5 % de generar daños neurológicos persistentes.

Además la angiografía por substracción digital realizada dentro de las 6 primeras horas posteriores al sangrado inicial, ha sido relacionada con un incremento de la tasa de resangrado.

En el hospital de especialidades DR. BERNARDO SEPULVEDA G. del CMN SIGLO XXI entre enero del 2007 y diciembre del 2007, consultaron un total de 85 pacientes con ruptura de aneurisma intracraneal y hemorragia subaracnoidea secundaria, a todos los cuales se les realizó angiografía cerebral con substracción digital como método diagnóstico; todo esto representando costos económicos importantes generados por el uso de materiales y movilización de recursos humanos necesarios para la realización de angiografía cerebral con substracción digital.

Debido a todo esto es de vital importancia perfeccionar la evaluación de aneurismas intracraneal utilizando técnicas como la tomografía computada o la resonancia magnética, las cuales además de ser no invasivas ofrecen buenas posibilidades diagnósticas como métodos de estudio de aneurismas intracraneales.

HIPOTESIS.

La angiotomografía computada realizada con un tomógrafo de cuatro detectores ofrece una alta sensibilidad y especificidad como método de detección y evaluación de aneurismas intracraneanos en pacientes en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen no traumático

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó entre los meses de febrero y junio del 2009, en el HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA G. DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, ubicado en la Ciudad De México D.F.

Participaron en el estudio todos los pacientes con diagnóstico tomográfico de hemorragia subaracnoidea, sin antecedente traumático. Todos los pacientes incluidos en estudio tenían edades entre los 43 y los 72 años, con un promedio de edad de 55 años. A todos estos pacientes se les realizó tomografía axial computada simple, angiotomografía computada y angiografía con substracción digital. Las angiotomografías se realizaron previas a la angiografía con substracción digital, utilizando un tomógrafo de cuatro detectores marca PHILIPS MX 8000 e inyector VISTRON CT de la marca MEDRAD. Las angiografías se realizaron utilizando un arco en C, mutiplanar de la marca PHILIPS.

Todos los pacientes firmaron cartas de consentimiento informado antes de la realización de los estudios.

Fueron excluidos mujeres embarazadas, pacientes de menos de 16 años de edad, pacientes con insuficiencia renal sin tratamiento y pacientes que no aceptaron la aplicación de medio de contraste endovenoso.

Los parámetros para la realización de las angiotomografías fueron. Angulación del gantri a la línea orbitomeatal empezando justo por encima del arco posterior de C1 la cual deberá cubrir el polígono de Willis, las arterias, con colimación de

1. 5 mm y velocidad de la tabla de 1.5 mm/seg. (PITCH: 1) Se utilizó contraste iodado no iónico endovenoso de 350 mg de concentración, a una dosis de 120 ml por cada paciente.

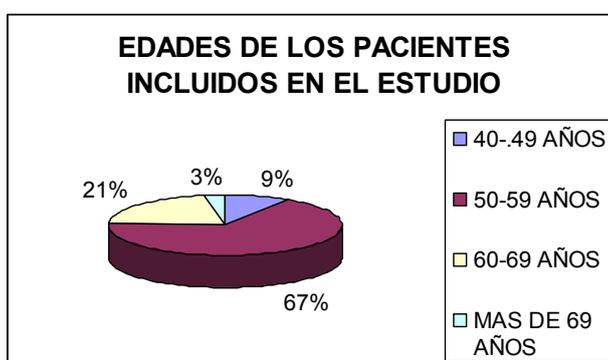
El contraste se administró utilizando inyector por una vena antecubital a una velocidad de 3 ml/seg. La obtención de los cortes se hizo con un scan delay de 25 segundos. Se realizaron reconstrucciones en 4D en cortes axiales, coronales y sagitales. Otros parámetros fueron 140 KV, 125 MA e índice de reconstrucción de 1 mm.

Posterior a la realización de la angiotomografía se realizó una angiografía cerebral por sustracción digital. El intervalo de tiempo entre la realización de la angiotomografía y la angiografía con sustracción digital no fue de más de 24 horas.

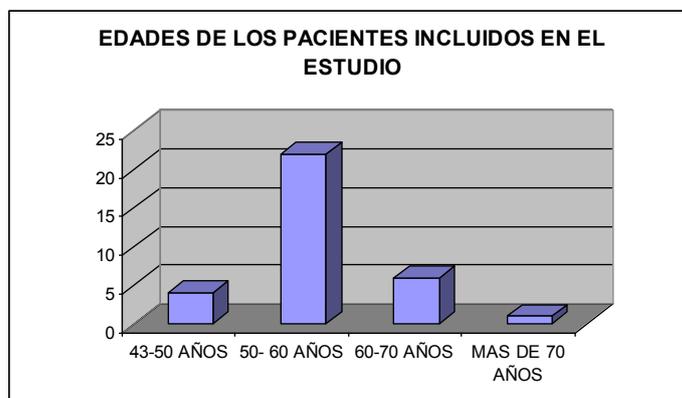
Todas las angiotomografías cerebrales fueron interpretadas por dos radiólogos diferentes con más de diez años de experiencia en tomografía, cegados cada uno a los hallazgos del otro. Los hallazgos obtenidos por medio de la angiotomografía fueron comparados con los obtenidos por la angiografía por sustracción digital, la cual fue usada como Gold Standard.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 33 pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, todos los cuales acudieron al servicio de admisión continua del hospital de especialidades del CMN SIGLO XXI entre los meses de febrero y julio del 2009. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían edades entre los 43 y 72 años. Grafica No 1 y Grafica No 2.



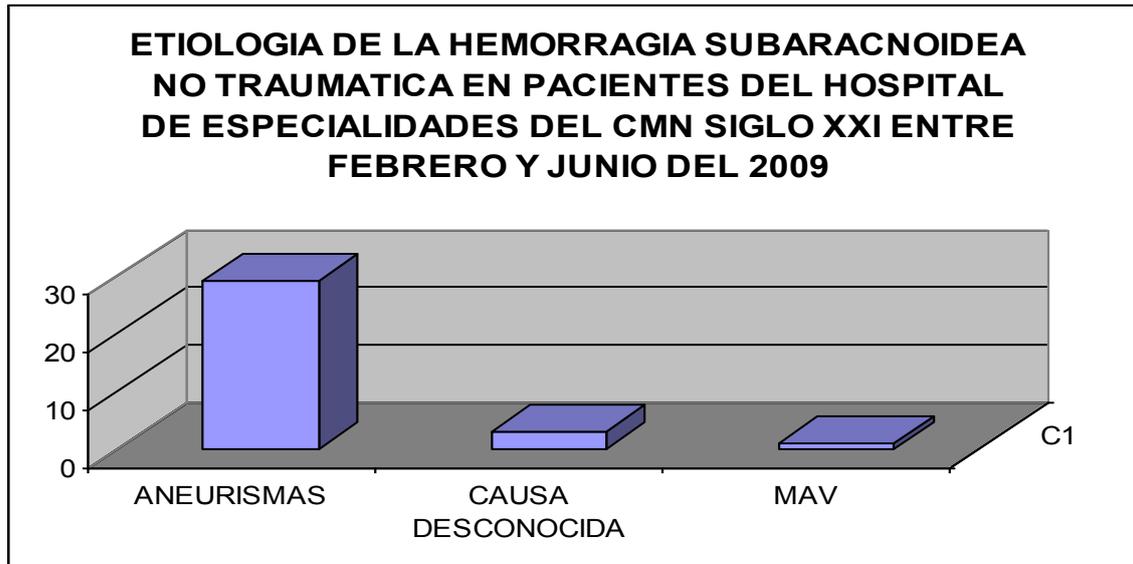
Gráfica No1



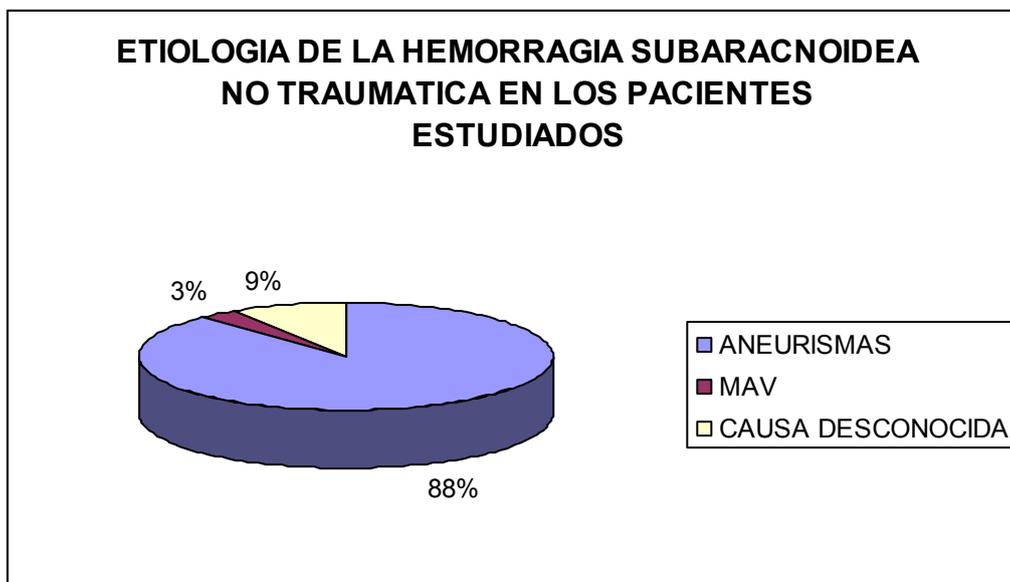
Gráfica No 2

La etiología de la hemorragia subaracnoidea demostrada luego de la realización de angiotomografía computada y angiografía con sustracción digital

fue la siguiente: en 29 de los pacientes se demostró como causa del sangrado subaracnoideo la presencia de aneurismas cerebrales; en 1 paciente la causa fue la presencia de una malformación arteriovenosa. En los otros 3 pacientes no se logro identificar la causa desencadenante de la hemorragia subaracnoidea. Gráfica No 3 y Grafica No 4.



Gráfica No 3

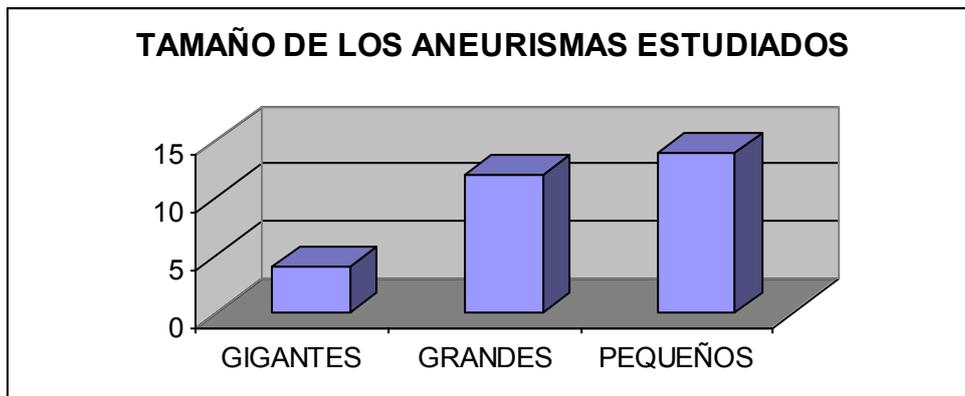


Gráfica No 4

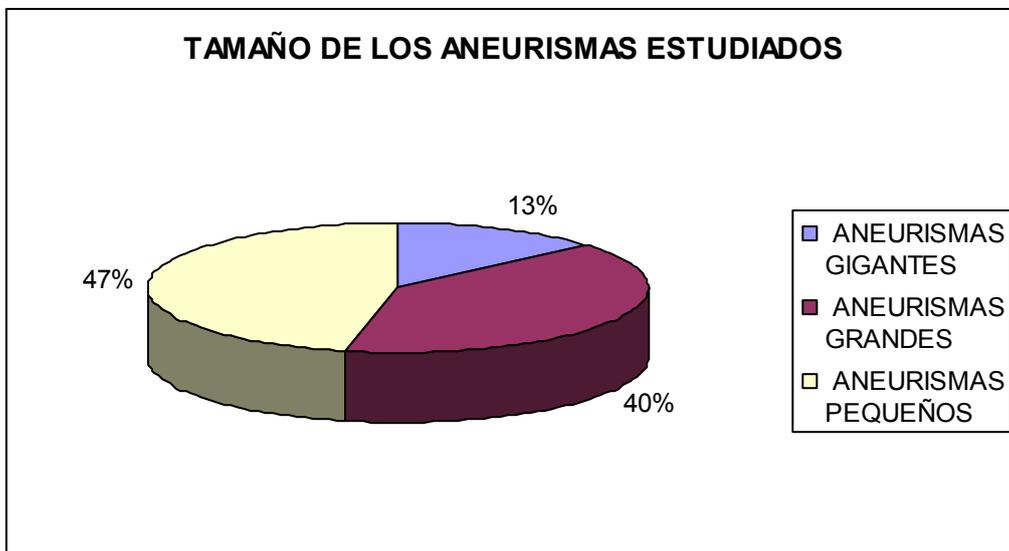
Uno de los pacientes estudiados presentaba dos aneurismas cerebrales, de localización uno en la arteria cerebral media derecha segmento M2 y otro localizado en la arteria pericallosa derecha A2.

De los 30 aneurismas estudiados; 4(13%) se clasificaron según su tamaño como gigantes, 12 (40%) se clasificaron como grandes, 14 (47%) se clasificaron como pequeños por angiografía con sustracción digital. Gráfica No 5

y Gráfica No 6



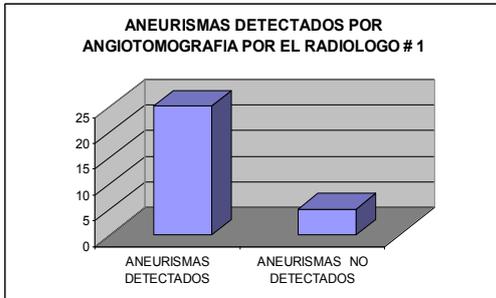
Gráfica No 5



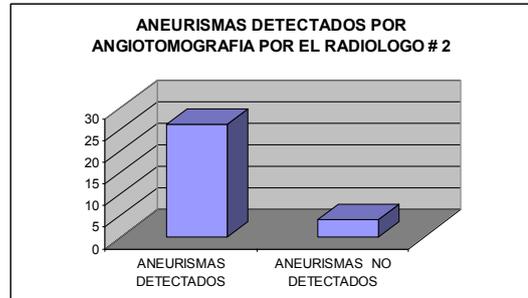
Gráfica No 6

Del total de 30 aneurismas corroborados por angiografía con sustracción digital el radiólogo # 1 diagnosticó 25 (83.33%) por angiotomografía, mientras que el

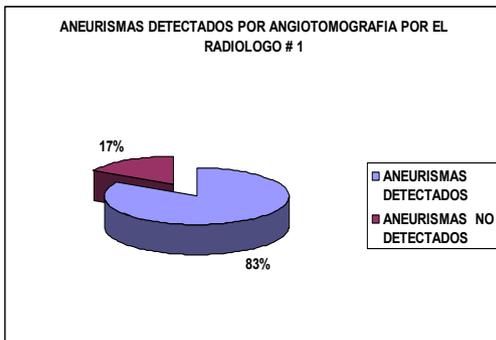
radiólogo # 2 diagnostico 26 (86,6%) respectivamente. Gráfica No 7, Gráfica No 8, Gráfica No 9, Gráfica No 10



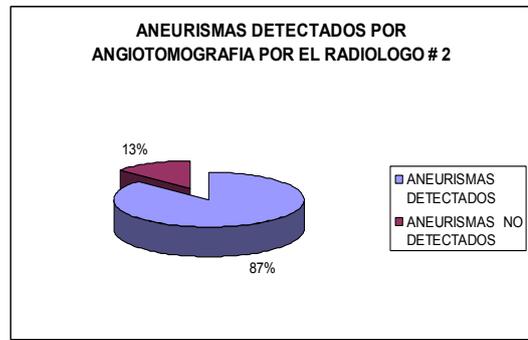
Gráfica No 7



Gráfica No 8



Gráfica No 9



Gráfica No 10

Promediando los hallazgos de los dos radiólogos; la sensibilidad de la angiotomografía para detectar aneurismas intracraneales fue de 85 %, con una congruencia interobservador de 92.3%.

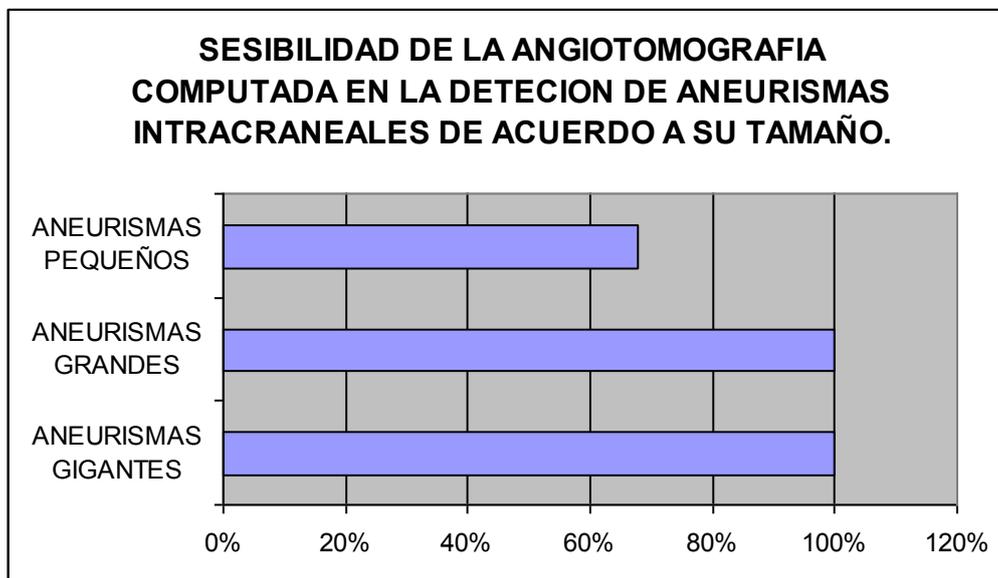
Todos los aneurismas que no se observaron por angiotomografía fueron pequeños; es decir aneurismas de menos de 11 mm. El radiólogo # 1 solo observo 9 de los 14 aneurismas clasificados por tamaño como pequeños, mientras que el radiólogo # 2 observó 10 de los aneurismas pequeños.

Teniendo en cuenta el tamaño de los aneurismas, la sensibilidad de la angiografía, en la detección de aneurismas gigantes y grandes fue del 100 %. Por el contrario en la detección de aneurismas pequeños la sensibilidad para la detección fue de 64.2 % para el radiólogo #1 y del 71.4 % para el

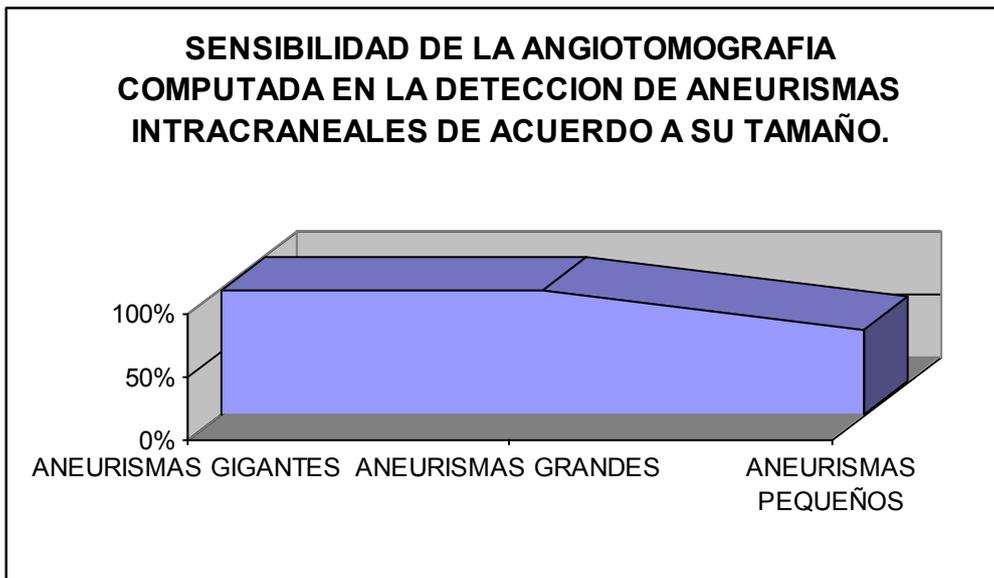
35

radiólogo # 2. Promediando los hallazgos de los dos radiólogos; la sensibilidad de la angiografía para detectar aneurismas pequeños fue de 67.8 %.

Gráfica No 11 y Gráfica No 12



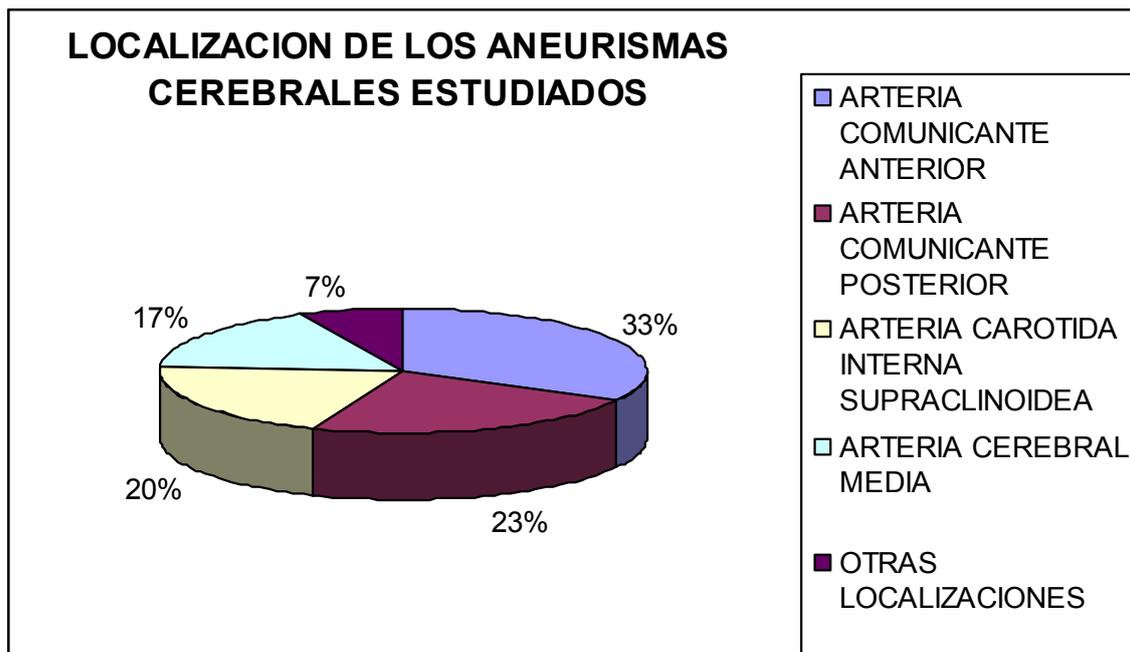
Gráfica No 11



Gráfica No 12

La especificidad de la angiografía computada en la detección de aneurismas intracraneales fue del 100%.

Con respecto a la localización de los aneurismas intracraneales estudiados; 10 (33.3%) se encontraron en la arteria comunicante anterior, 7 (23.3%) encontraron en las arterias comunicantes posteriores derecha e izquierda, 6 (20.1%) en los segmentos supraclinoideos de las carótidas internas, 5 (16.6%) se localizaron en las arterias cerebrales medias derecha e izquierda; 1(3.3%) de los aneurismas se localizo en la arteria hipofisiaria posterior. Otro aneurisma, se localizo en la arteria pericallosa derecha. Gráfica No 13



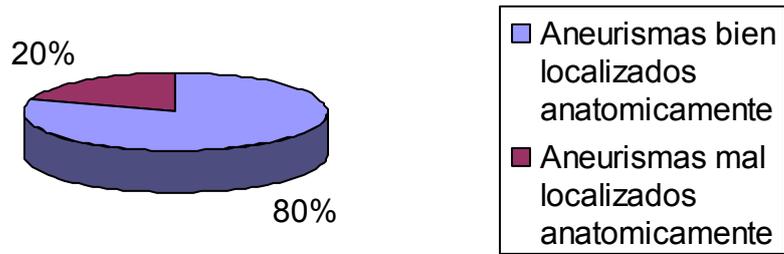
Gráfica No 13

Mediante la angiotomografía computada, el radiólogo # 1 logró identificar adecuadamente la localización anatómica de 24 (80%) de los aneurismas, mientras que el radiólogo # 2 logro identificarla en 25 (83%) de los aneurismas.

Gráfica No 14 y Gráfica No 15

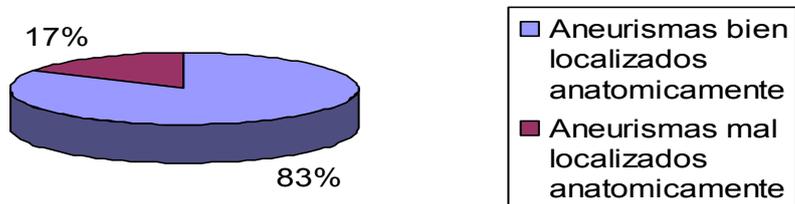
De los aneurismas mal localizados por los radiólogos se corroboró la ubicación de 4 en las arterias carótidas internas supraclinoideas y 2 mas en las arterias hipofisaria superior y cerebral anterior derecha segmento A2; Los cuales fueron reportados por tomografía como localizados en arterias comunicantes posteriores y anterior respectivamente. La concordancia interobservador para la localización anatómica de los aneurismas intracraneales fue de 96%.

Radiologo No 1 sensibilidad para la localizacion anatomica de los aneurismas



Gráfica No 14

Radiologo No 2 sensibilidad para la localización anatomica de los aneurismas



Grafica No 15

DISCUSIÓN

Las ventajas que ofrece la angiotomografía como método de detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática radican en el hecho de que es un estudio no invasivo, rápido, prácticamente sin complicaciones y que tras la detección de hemorragia subaracnoidea en una tomografía simple y simplemente con la administración de contraste endovenoso permite evaluar la presencia de aneurismas intracraneales, con tasas de sensibilidad de incluso más del 90% según datos reportados en diversos estudios previos. Otra ventaja importante de la angiotomografía computada es la posibilidad de evaluar las imágenes de manera retrospectiva a través de la realización de reconstrucciones que permiten obtener cualquier proyección deseada.

En nuestro estudio la angiotomografía computada mostró sensibilidades de 83.3% y de 86.6% respectivamente para los dos radiólogos involucrados en la detección de aneurismas intracraneales, quienes lograron diagnosticar por este método 25 y 26 aneurismas respectivamente de un total de 30 confirmados tras la realización de una angiografía con sustracción digital; datos que concuerdan con los encontrados en estudios como los realizados por Meshes y cols ²⁶

Es de resaltar que la totalidad de los aneurismas clasificados como grandes y gigantes por su tamaño fueron diagnosticados por la angiotomografía.

Los radiólogos involucrados en el estudio lograron identificar con la angiotomografía la localización anatómica correcta de los aneurismas en un

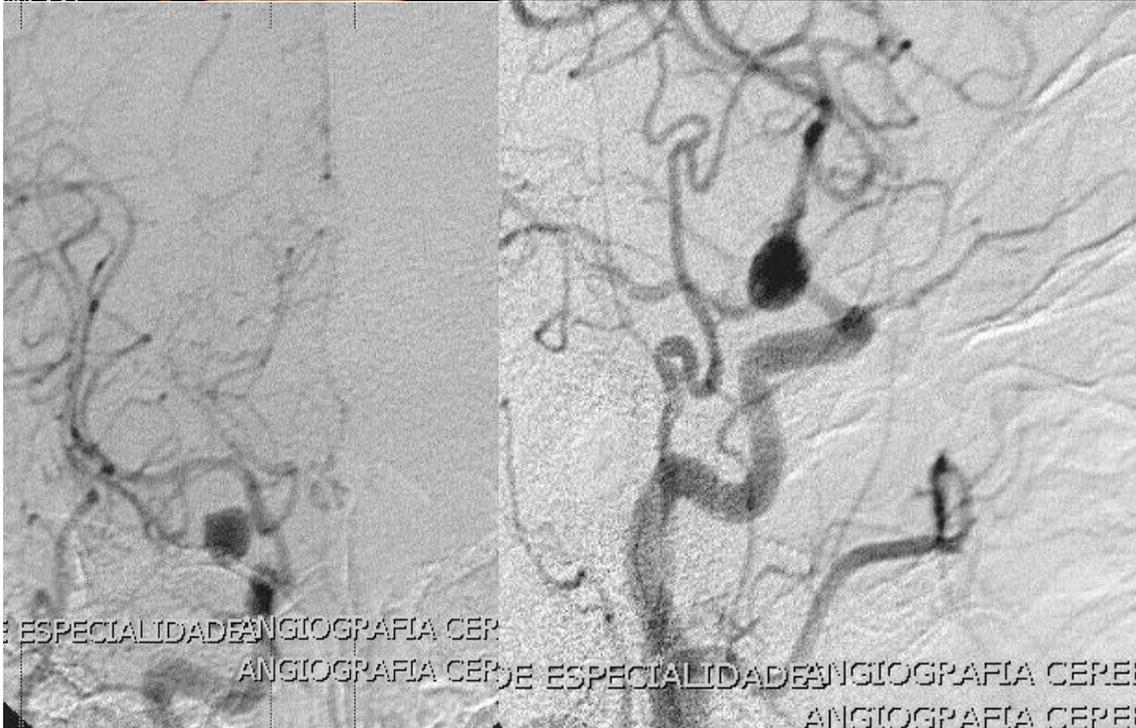
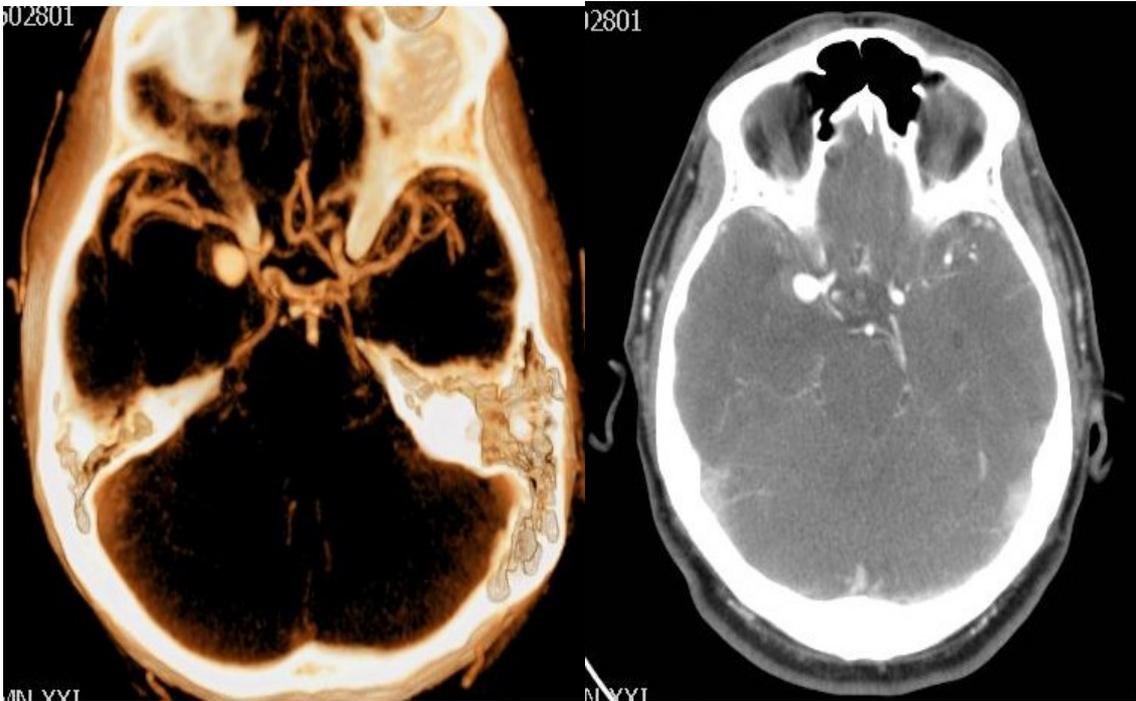
80% y 83% de los casos respectivamente ; uno de los factores que pudieron contribuir a las fallas en la localización anatómica de los aneurismas radica en el hecho de que el estudio se realizó con un tomógrafo de 4 detectores que no permite obtener imágenes de reconstrucción de calidad óptima. Todos los aneurismas que fueron incorrectamente localizados anatómicamente fueron aneurismas pequeños la mayoría localizados en la arteria comunicante posterior y el segmento supraclinoideo de la carótida interna pudiendo la cercanía de estructuras óseas de la base del cráneo interferir en la adecuada valoración. Algunos investigadores y colaboradores han reportado en estudios previos una alta tasa de aneurismas no observados o mal localizados anatómicamente debido a su cercanía a estructuras óseas ²⁷. La Todas las angiotomografías fueron realizadas por técnicos radiólogos o médicos residentes de radiología, bajo supervisión directa de los médicos radiólogos involucrados

CONCLUSION.

La angiografía computada demostró ser un método útil para la detección de aneurismas intracraneales en pacientes con hemorragia subaracnoidea no traumática, con una sensibilidad demostrada de un 85% y una especificidad de 100%.

ANEXOS

CASO No 1
502801



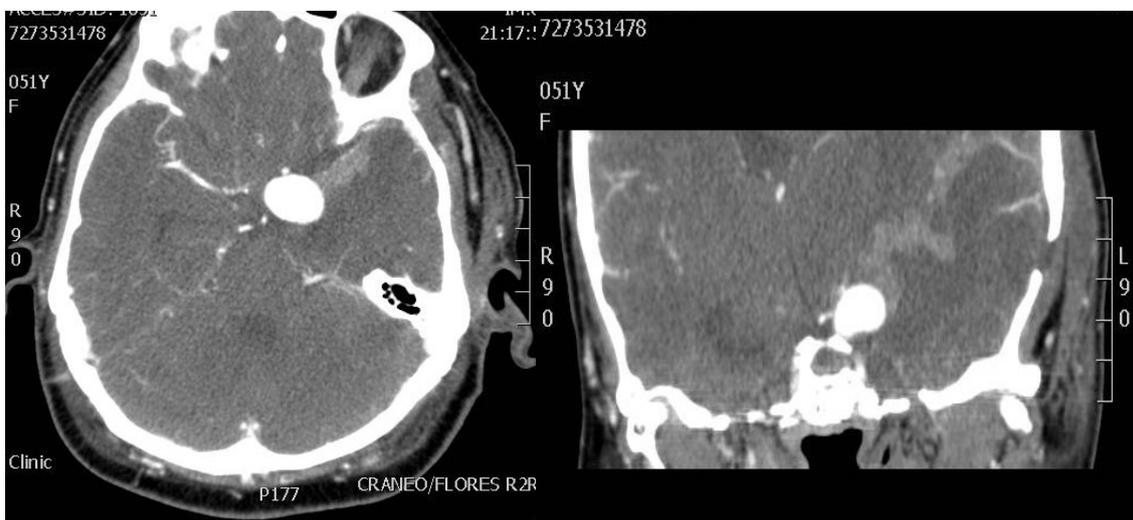
ANEURISMA SACULAR DE LA ARTERIA COMUNICANTE POSTERIOR, EL CUAL FUE INCORRECTAMENTE LOCALIZADO POR EL RADIOLOGO No 1 EN LA ANGIOTOMOGRAFIA

CASO No 2



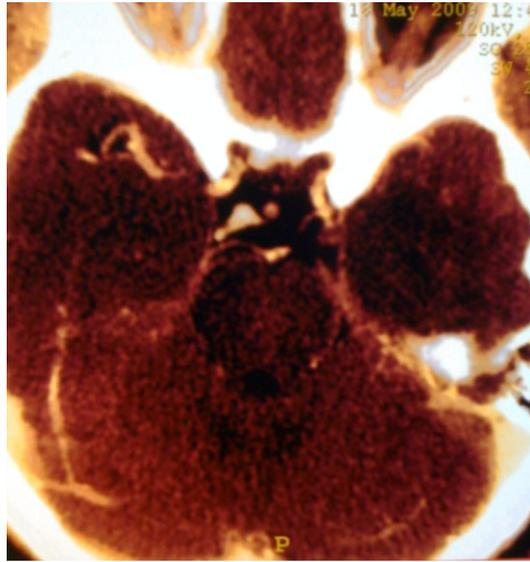
ANEURISMA DEL SEGMENTO OFTALMICO DE LA ARTERIA CAROTIIDA INTERNA DERECHA, EL CUAL FUE CORRECTAMENTE DIAGNOSTICADO EN LA ANGIOTOMOGRAFÍA

CASO No 3



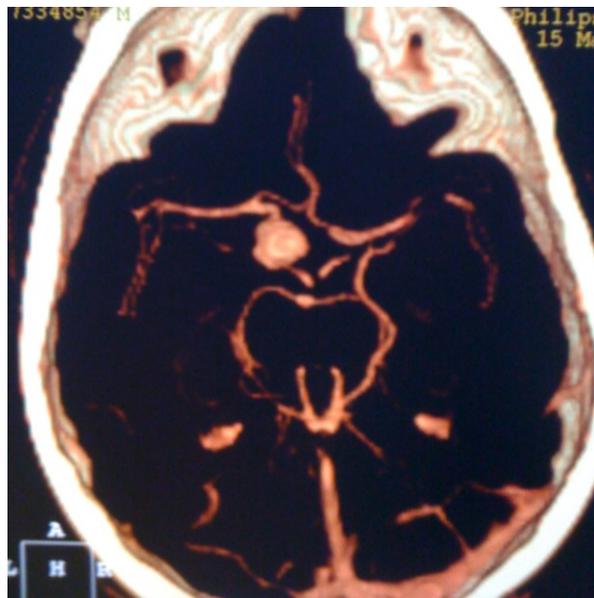
ANEURISMA DE LA ARTERIA HIPOFISIARIA POSTERIOR. ESTE ANEURISMA FUÉ DIAGNOSTICADO, PERO MAL LOCALIZADO ANATÓMICAMENTE POR LOS RADIOLOGOS No 1 y No 2

CASO No 4



ANEURISMA PEQUEÑO DE LA ARTERIA COMUNICANTE POSTERIOR DERECHA OBSERVADO POR AMBOS RADIÓLOGOS EN LA ANGIOTOMOGRAFÍA.

Caso No 5



ANEURISMA DE SEGMENTO OFTÁLMICO DE ARTERIA CAROTIDA INTERNA , INCORRECTAMENTE LOCALIZADO EN LA ANGIOTOMOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. *Stroke* 1998; 29: 251-563.
2. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysm. *Brain* 2000; 123:205–221.
3. Muñoz M., Nurillo F. Hemorragias Subaracnoideas Aneurismáticas en: VI Congreso Panamericano – Ibérico de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 50 años, 50 Temas. 344 – 350. 1ra Edición 1999.
4. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660-664.
5. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid haemorrhage: role of region, year and rate of computed tomography: a metaanalysis. *Stroke* 1996; 27; 625-629.
6. Susuki S, Kayama T, Sakuray Y: Subarachnoid hemorrhage of unknown origin, *Neurosurg* 21.310-313, 1997
7. Inagawa Q, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 1987; 28:93-99.
8. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. *Surg Neurol* 1994; 42: 130 -134.
9. Schievink WI, Piepgras DG, Wirth FP: Rupture of previously documented small asymptomatic saccular intracranial aneurysm, *J Neurosurg* 76:1019-1024, 1999
10. Okazaki H. Malformative vascular lesions. *Fundamentals of Neuropathology*, ed 2, pp 70-74, New York, Igaku-schoin, 1989
11. Osborn AG: Intracranial aneurysms. In *Handbook of Neuroradiology*, pp, 79-84, Mosby Year Book, St Louis, 1991
12. Andoh T, Shirakami S, Nakashima T, clinical analysis of a series of vertebral aneurysm cases, *Neurosurg*, 31:987-993, 1992
13. Vajda J: Multiple intracranial aneurysms: a high risk condition, *Acta Neurochir* 118:59-75 1992.
14. Stehbens WE; Etiology of intracranial berry aneurysm, *J Neurosurg* 70:823-831, 1989

15. Pocard L, Roy D, Bracard S et al, Aneurysm associated with a fenestrated basilar artery, *AJNR* 14:591-594, 1993
16. San-Galli, Leman C, Kein P. Cerebral arterial fenestrations associated with intracranial saccular aneurysms, *Neurosurgery* 30:279-283, 1992
17. Hubaut JJ, Albat B, Frapier JM, Chaptal PA. Mycotic aneurysm of the extracranial carotid artery: An uncommon complication of bacterial endocarditis. *Ann Vasv Surg* 1997; 11: 634-6.
18. Barbas-Galindo MJ, Fernandez Samos R, Martín Álvarez A, Ballesteros Pomar M, Dominguez Bahamonde J, Zarco Castillo J. Aneurisma micótico de carótida y estenosis carotídea contralateral. *Angiología* 2005; 57: 109-15.
19. Jebara VA, Acar C, Dervanian P, Chachques JC Bischoff N, Uva MS, et al. Mycotic aneurysm of the carotid arteries. Case report and review of the literature. *J Vasc Surg* 1991; 14: 215-9.
- 20.. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28:660-664.
- 21 King JT, Berlin JA, Flamm ES, morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysm, *J Neurosurgery* 2004 81:837-842
- 22 Jane JA, Kasell NF, the natural history of aneurysm *Neurosurg* 2002, 62: 321-323.
23. Strotter CM, Graves VB, Rappe A: Aneurysm hemodynamics: an experimental study, *AJNR* 13: 1089-1095, 1994
24. Fox JL: *Intracranial Aneurysm*, New York, 1983, Springer Verlag
25. Chester AC, Harris JP: Polycystic kidney disease, *Am Fam Physician*; 16:94 - 101, 1977
26. Mahesh V. Jayaraman, William W. Mayo-Smith, Glenn A. Tung, Richard A. Haas, Detection of Intracranial Aneurysms: Multi-Detector Row CT Angiography Compared with DSA Detection of Intracranial Aneurysms: Multi-Detector Row CT Angiography Compared with DSA *Radiology* 230:510-518; February 2004
27. Pedersen HK, Bakke SJ, Hald JK, et al. CTA in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a comparative study with selective, digital

angiography and blinded, independent review. *Acta Radiol* 2001; 42:43–49.10.
Kato Y, Katada K, Hayakawa M, et al. Can