



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"DR MANUEL VELASCO SUÁREZ"

DEPARTAMENTO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

**"ESTUDIO COMPARATIVO A 6 MESES DE LA RECANALIZACIÓN DE ANEURISMAS
EMBOLIZADOS USANDO O NO EL CÁLCULO PREVIO DE LA DENSIDAD DE
EMPAQUETAMIENTO PARA GUIAR LA SELECCIÓN DE COILS"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA

PRESENTA

DR. VÍCTOR HUGO ESCOBAR DE LA GARMA

PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS:

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

AGOSTO, 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
Director de la Unidad De Enseñanza
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. MARCO ANTONIO ZENTENO CASTELLANOS
Director de tesis
Profesor Titular de Especialización en Terapia Endovascular Neurológica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

Número de registro: 48/15

DR. JORGE BALDERRAMA BAÑARES

Asesor de tesis

Profesor Adjunto de Especialización en Terapia Endovascular Neurológica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. DANIEL SAN JUAN ORTA

Asesor Metodológico

Jefe del Departamento de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

DR. VÍCTOR HUGO ESCOBAR DE LA GARMA

Autor de tesis

Residente de Especialización en Terapia Endovascular Neurológica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Dr. Manuel Velasco Suárez”

A todas aquellas personas a las que se me permitió el privilegio de diagnosticar y tratar, enriqueciendo mi formación y permitirme desarrollar mis potencialidades día a día.

AGRADECIMIENTOS

Definitivamente estos han sido dos años muy intensos que llevan consigo una fuerte carga académica y física a los cuales tuve oportunidad de sobreponerme gracias a la infinita PACIENCIA, TOLERANCIA, EMPATÍA, ENTENDIMIENTO Y APOYO INCONDICIONAL de mi familia: **María del Refugio de la Garma López, Gilberto Escobar Medina y Alberto Escobar de la Garma**, que si bien prácticamente no me vieron durante dos años, saben que mis méritos en su totalidad son para ustedes!.

Destrezas visuales y motoras no fueron exclusivamente las estrategias que aprendí en este entrenamiento de dos años, agradezco infinitamente haber aprendido de mi maestro y mentor el **Dr. Marco Antonio Zenteno Castellanos** la pasión por lo que uno hace, el luchar constantemente contra las limitantes mentales, conceptuales y técnicas a las que nos vemos expuestos diariamente, y el saber que lo único que se necesita para iniciar un proyecto es tener la voluntad para hacerlo. Mucho es el agradecimiento que le tengo por la confianza y amistad que me ha brindado y seguramente perdurará durante mucho tiempo.

Definitivamente mi formación no habría estado completa sin el apoyo continuo del **Dr. Jorge Balderrama Bañares** y de la **Dra. Yolanda Aburto Murrieta**, realmente atesoro las sugerencias y tips técnicos que enriquecieron de forma significativa mi entrenamiento.

El trabajo en equipo, la empatía, apoyo y la nobleza de mis amigos **Felipe Padilla Vázquez** y **José Aurelio Cerón Morales** hicieron que los días en el Departamento de Terapia Endovascular Neurológica fluyeran dinámica y fácilmente, sin duda no habría podido pedir mejores compañeros y amigos que ustedes para lidiar con esta subespecialidad. Gracias por todo!

Una parte del mérito de haber acabado este proyecto (la subespecialidad) se lo debo de manera especial a mis compañeros **Alejandro Rodríguez Orozco, Henry Jorge Barroso, Erick Ramos Martínez, Gustavo Cruz Ortiz** y al final pero no menos importantes **Mario Flores Vázquez, Christopher Mader Alba, Agustín López León y Dania Trinidad Arévalo**, de los cuales he aprendido mucho yo y me siento afortunado de haberme topado en el camino de todos ellos.

Las únicas personas que saben exactamente todo lo que tuve que pasar para aprender desde una angiografía diagnóstica hasta una embolización y que estuvieron ahí para apoyarme y compartir conmigo todas las dificultades que se me presentaron fueron mis compañeros de enfermería, que sin su apoyo mi formación habría estado truncada, una vez más gracias **Adolfo López, Jannette García, Ivonne Sánchez, Ivonne Prieto, Yolanda Torres, Jemima Valadés Carmen Serrano, Lourdes Montiel y Teresa Chávez**.

No tienen idea cuánto agradezco lo que me enseñaron los técnicos radiólogos **Olivia, Enrique y Susana**, sin ese conocimiento mi aprendizaje y entendimiento de la técnica endovascular habría sido pobre.

Agradezco a todas las personas involucradas en mi formación que de alguna manera (directa o indirecta) pusieron los peldaños necesarios para que yo pudiera ascender y escalar el camino de la residencia.

Mucho le debo yo a la que fuera mi Alma Mater durante 17 años, la **Universidad Nacional Autónoma de México**, cuyo privilegio de estar en sus filas me motiva a darlo siempre todo y con los más altos estándares de excelencia, pues ello es lo único que he aprendido siendo alumno de tal Universidad.

CONTENIDO

Resumen	8
Marco Teórico	10
Planteamiento del Problema	30
Hipótesis estadística	30
Hipótesis	30
Objetivos	30
Justificación	31
Metodología	31
Operacionalización de las Variables	34
Análisis Estadístico	36
Consideraciones Éticas	37
Consideraciones Financieras	38
Cronograma de Actividades	39
Resultados	40
Casos Ilustrativos	63
Discusión	67
Conclusiones	69
Referencias	70

ESTUDIO COMPARATIVO A 6 MESES DE LA RECANALIZACIÓN DE ANEURISMAS EMBOLIZADOS USANDO O NO EL CÁLCULO PREVIO DE LA DENSIDAD DE EMPAQUETAMIENTO PARA GUIAR LA SELECCIÓN DE COILS.

Resumen.

Introducción. El tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales con coils constituye un procedimiento cada vez más popular en países desarrollados y en vías de desarrollo. La recanalización de aneurismas tratados con coils es un problema enfrentado por terapistas endovasculares de todo el mundo, reportándose aneurisma residual y recanalización hasta en 20.7% de pacientes tratados con coils, razón por la cual son necesarias estrategias que disminuyan la compactación de los dispositivos endosaculares.

Objetivos. Determinar y comparar el grado de recanalización a los seis meses de aneurismas tratados exclusivamente con coils utilizando o no el cálculo de la densidad de empaquetamiento pre-embolización. Adicionalmente se evaluarán aquellos factores relacionados a un buen empaquetamiento y se realizará una comparación entre el empaquetamiento de aquellos pacientes con aneurisma residual versus no residuales.

Material y métodos. Se revisarán retrospectivamente los datos correspondientes a las embolizaciones realizadas en el año de 2013 (realizadas por 3 diferentes especialistas de nuestra institución) en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (sin el cálculo prospectivo del empaquetamiento), tomando datos demográficos del expediente y los dispositivos utilizados en aquel momento, además de las medidas del cuello, diámetro del cuello al domo, diámetro transversal y volumen de los aneurismas tratados. Los procedimientos endovasculares a partir de marzo de 2014 se realizarán por dos diferentes especialistas midiendo previo al procedimiento endovascular de embolización el volumen aneurismático (con el software AngioSuite) y los coils necesarios para lograr un empaquetamiento mayor al 20% (con ayuda de los software AngioSuite) y basar de acuerdo a ese cálculo la selección de coils. Los

dispositivos utilizados en nuestro departamento desde 2013 a 2015 fueron predominantemente los coils Axium Helix® o Axium 3D® (Covidien, Minneapolis, MN, USA) y GDC® o Target® (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)

Se realizarán angiografías de control postembolización a seis meses, valorando la presencia o no de aneurisma residual mediante la clasificación angiográfica modificada de Roy-Raymond y se realizarán evaluaciones neurológicas para determinar la funcionalidad del paciente medida por la escala de Rankin modificada a seis meses del procedimiento endovascular exclusivamente en pacientes con aneurismas rotos.

Resultados. Encontramos diferencias significativas entre el grado de recanalización medido por la escala modificada de Roy-Raymond, habiendo menor grado de recurrencias a seis meses en el grupo donde si fue calculada la densidad de empaquetamiento pre embolización (U Mann-Whitney= 614.500 p=0.000 IC 99% 0.000-0.000). Mediante regresión logística los factores relacionados a un buen empaquetamiento fueron aneurismas coroideos (p=0.028 IC 95% 0.837-16.6), ausencia de vasoespasmo (p=0.017 IC 95% 0.026-0.6) y volúmenes menores a 200mm³ (p=0.012 IC 95% 0.99-1). Con el cálculo de riesgo medido por el Odds Ratio (Razón de Momios) se encontró que los aneurismas elipsoides son factor protector para lograr adecuado empaquetamiento hasta en un 73% (OR= 0.268 IC 95% 0.93-0.773). Mediante la prueba de correlación de Spearman, se encontró una correlación negativa entre empaquetamiento y volumen aneurismático (-0.421, p=0.000).

Conclusiones. La predicción del empaquetamiento previo a la embolización de un aneurisma con coils puede mejorar la selección de coils permitiendo disminución de recurrencias (compactación) a seis meses.

MARCO TEORICO

Antecedentes.

Hemorragia Subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una condición patológica que existe cuando la sangre entra al espacio subaracnoideo. La HSA cuenta por 2-7 % de todos los eventos vasculares cerebrales. La causa más común de HSA secundaria es el trauma craneal, y los aneurismas son la causa más común de HSA espontánea (1).

La incidencia general de la HSA es de 9 por 100 mil persona-años. Existen reportes de mayor incidencia en Japón y Finlandia, y la incidencia aumenta con la edad. Empezando en la sexta década de la vida, la incidencia en mujeres parece ser mayor. La edad promedio de presentación es 49-55 años, mientras que el riesgo relativo es de 1.6:1 en mujeres comparado con hombres. La prevalencia de aneurismas intracraneanos en la población general es entre 1 y 6% en base a estudios de autopsia y 0.5 a 1% en base a estudios de angiografía; de estos, aproximadamente 20 a 50% pueden sufrir ruptura en la vida de una persona. La disminución en la incidencia en HSA en los últimos 45 años es relativamente moderada en comparación con la disminución en los eventos vasculares cerebrales en general (2). La HSA exhibe un patrón de predominancia estacional (invierno y primavera), diurno (mañana tardía) y semanal (domingos). A pesar de una relativamente constante incidencia, ha existido una disminución de la mortalidad. La causa de este decremento en la mortalidad es multifactorial pero incluye mejoría en el manejo médico de pacientes con HSA (2, 3).

Cuando ocurre HSA, el espacio subaracnoideo es llenado con sangre arterial, y las fibras nerviosas de las leptomeninges son estimuladas, lo cual puede causar cefalea intensa. Las arterias localizadas en el espacio subaracnoideo pueden desarrollar espasmo y resultar en pobre perfusión e isquemia, lo cual puede causar infarto. La mortalidad reportada de pacientes diagnosticados con

HSA es del 40% en los primeros 30 días. Entre los pacientes que sobreviven, menos del 25% tienen un buen desenlace funcional (3).

Muchos factores de riesgo potenciales para hemorragia subaracnoidea han sido estudiados, categorizados asimismo en modificables y no modificables. Los factores de riesgo modificables más importantes parecen ser el uso de cigarrillos y la hipertensión arterial; algunos otros incluyen el uso de alcohol, abuso de cocaína, ingesta de cafeína o nicotina en productos farmacéuticos, uso de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, aunque han sido menos establecidos éstos últimos (3).

Factores de riesgo no modificables incluyen una historia familiar de hemorragia subaracnoidea en un pariente de primer grado, género femenino, bajo nivel educativo, índice de masa corporal bajo y factores genéticos indeterminados. Condiciones heredadas asociadas a HSA o aneurismas intracraneales incluyen el síndrome de riñones poliquísticos en su variedad adulta, enfermedad de Ehler-Danlos (tipo IV), deficiencia de alfa1 antitripsina, enfermedad de células falciformes, pseudoxantoma elasticum, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa, telangiectasia hemorrágica hereditaria, displasia fibromuscular y coartación aórtica (3).

Excluyendo al trauma, la ruptura de un aneurisma sacular es la causa más común (85%) de hemorragia subaracnoidea. Hemorragia perimesencefálica (10%) es la causa más común que sigue, seguido de una miríada de etiologías poco comunes que incluyen malformaciones arteriovenosas, disecciones arteriales intracraneales y otras (5%)(3).

Aproximadamente el 85% de casos de HSA son causados por ruptura de aneurismas saculares, Los sitios más frecuentes de aneurismas saculares relacionados al polígono de Willis son la arteria carótida interna, la arteria comunicante anterior y la arteria cerebral media (2).

Aneurismas intracraneanos

Los aneurismas intracraneales saculares emergen como resultado de una disrupción del balance entre estrés hemodinámico local y la fuerza de la pared arterial. En contraste con la altamente ordenada estructura de la pared arterial normal, los aneurismas tienen una estructura mural desorganizada con menos distinción entre sus capas. Una característica común de los aneurismas intracraneales es la pérdida o ruptura de la lámina elástica interna. Otras características incluyen engrosamiento intimal que recuerda a la hiperplasia miointimal, desarreglo de fibras musculares, depleción de elementos celulares e irregularidades en la superficie luminal. Lesiones ateroscleróticas también han sido identificadas en algunos aneurismas (4). El origen de los aneurismas se originan de procesos insidiosos y dinámicos que lentamente erosionan la estructura de la pared arterial. Durante la patogénesis de los aneurismas intracraneales, la pared arterial presenta cambios característicos. Inicialmente, factores hemodinámicos como la hipertensión arterial resulta en lesión endotelial así como hallazgos histopatológicos como son protrusiones saculares y concavidades en forma de cráter, así como edema citoplásmico, fibrina subendotelial e infiltración celular. Estresores hemodinámicos pueden ocluir los vasa vasorum, resultando en isquemia de músculo liso. Alternativamente, difusión trastornada de nutrientes a través de una lámina elástica y membrana basal dañada resultan en degeneración de la túnica media. Sumado a los factores hemodinámicos de estrés, defectos en la estructura del tejido conectivo arterial (elastina y colágeno) ya sea heredado o adquirido pueden predisponer al desarrollo de aneurismas. Procesos inflamatorios pueden contribuir al desarrollo de aneurismas: sin embargo no es claro si la inflamación es la causa primaria o una respuesta compensatoria del estrés de la pared arterial (5).

Los aneurismas son clasificados de acuerdo a su forma y su patogénesis. Los aneurismas saculares son abombamientos multilobulados o en forma de baya en un vaso sanguíneo cerebral y son generalmente asociados con bifurcaciones en el polígono de Willis, donde hay sitios débiles o *gaps* en la capa media arterial,

aunque un porcentaje significativo de aneurismas no están claramente asociados con una bifurcación. Morfológicamente, en el 9% de aneurismas incidentales y 40% de los rotos se encuentran múltiples lóbulos. Un saco “hijo” adyacente se encuentra en el 57% de aneurismas rotos y puede encontrarse hasta en el 16% de aneurismas no rotos (5). Los aneurismas fusiformes son dilataciones de los vasos sanguíneos que usualmente resultan de disecciones cuando la sangre entra a la pared arterial. Los aneurismas son lesiones solitarias en aproximadamente 70 a 75% de los pacientes, mientras que múltiples lesiones pueden ocurrir en 25 a 30%. Otras series han descrito aneurismas múltiples en 15-30% de los pacientes, con factores de riesgo bien identificados como son sexo femenino, tabaquismo, hipertensión arterial, historia familiar de enfermedad cerebrovascular y estado postmenopáusico (5).

La mayoría de los aneurismas se desarrollan espontáneamente, sin embargo una breve fracción (1 a 2%) son asociados con trauma, infección o tumor (3). Están compuestos por un saco de pared delgada unido al vaso a través de un ostium o cuello de diámetro variable, al cuello se le ha denominado como ostium, ya que no es meramente un cuello en sentidos hemodinámico y angiográfico estrictos. Se ha podido determinar que existen dos áreas definidas en el ostium del aneurisma: el flujo sanguíneo de entrada (in-flow) y el flujo de salida (out-flow) hacia y desde la cavidad aneurismática, respectivamente(6, 7).

Distribución de aneurismas intracraneales (no rotos en pacientes sin historia previa de hemorragia subaracnoidea)(5):

1. Arteria cerebral media: 22.7%
2. Arteria carótida interna: 24.8% (carótida interna cavernosa: 16.9%)
3. Arteria comunicante posterior: 13.9%
4. Arteria comunicante anterior o arteria cerebral anterior: 10%
5. Vertebrobasilares o arteria cerebral posterior: 6.6%
6. Tope de la arteria basilar: 5.1%

Distribución de aneurismas intracraneales rotos(3):

1. Arteria comunicante anterior: 30%
2. Arteria comunicante posterior 25%
3. Arteria cerebral media : 20%
4. Bifurcación de la arteria carótida interna: 7.5%
5. Tope de la arteria basilar: 7%

Tratamiento Endovascular de los aneurismas intracraneales.

El tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales se basa en la oclusión arterial terapéutica con dispositivos metálicos espirales “empujables” que inicialmente fue originada para el tratamiento de lesiones en la vasculatura periférica. Los coils empujables han sido rebasados por otros dispositivos menos rígidos, mejor manipulables y recapturables en caso de ser necesario. La experimentación inicial con electrotrombosis eventualmente llevó al diseño de coils desprendibles. Guido Guglielmi, un neurocirujano italiano, concibió en la década de los 80's la idea de coils desprendibles. Trabajando con ingenieros en Target Therapeutics, Inc., se desarrolló el coil desprendible de Guglielmi (GDC, Stryker Neurovascular, Fremont, CA). El sistema de coils desprendibles GDC permite la colocación de un coil de platino dentro del aneurisma a través de un microcatéter; el coil se mantiene colocado en la guía que lo empuja hasta la localización deseada. El operador desprende el coil dentro del aneurisma aplicado una corriente eléctrica de baja amplitud, lo cual causa electrólisis de la conexión entre la guía y el coil. El uso clínico de los coils GDC inició en 1991, y en 1995 la FDA aprobó el uso de coils GDC para el tratamiento de aneurismas intracraneales de alto riesgo, inoperables o rotos (5, 8).

Diversos refinamientos técnicos han ocurrido en el diseño de las espirales en la última década. Un espectro de formas y tamaños de coils han sido diseñados e introducidos al mercado. Coils resistentes al estiramiento (Stretch resistant) contienen un filamento dentro del coil para unirse al extremo distal del dispositivo y

de esta manera resistir el estiramiento cuando se le aplica tensión. Sistemas de liberación alternativos han sido introducidos entre los cuales encontramos los hidráulicos y mecánicos, en lugar de ser electrofíticos. Coils bioactivos con recubiertas de gel o del polímeros tales como el ácido poliglicólico o PGLA pueden inducir mayor empaquetamiento o trombosis, respectivamente, sin embargo diversos estudios aleatorizados no han demostrado beneficio dramático de los coils modificados sobre los convencionales(8).

Las indicaciones generales y relativas del tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales son las siguientes (5, 7):

1. Hemorragia subaracnoidea aneurismática
2. Aneurismas intracraneales incidentales
3. Anatomía y acceso vascular favorable
4. Previa cirugía craneal contralateral o lesión hemisférica contralateral
5. Riesgo alto para complicaciones anestésicas
6. Tamaño menor a 2mm
7. Pobre candidato quirúrgico: pacientes añosos, pacientes con problemas médicos significativos, pacientes que requieren anticoagulación sistémica crónica (fibrilación atrial).
8. Aneurismas de circulación posterior
9. Aneurismas del segmento cavernoso de la arteria carótida interna
- 10.No disponibilidad de cirujano vascular.

Las contraindicaciones relativas son las siguientes (5):

1. Arco aórtico elongado o acceso vascular difícil
2. Enfermedad vascular intracraneal o vascular (disección, placa aterosclerótica friable, oclusión, displasia fibromuscular)
3. Aneurismas gigantes
4. Oclusión aórtica o femoral

5. Trombo intraluminal
6. Intolerancia al contraste yodado
7. Intolerancia a heparina o agentes antiplaquetarios
8. Paciente que no sea disponible o voluntariamente no desea seguimiento radiográfico.

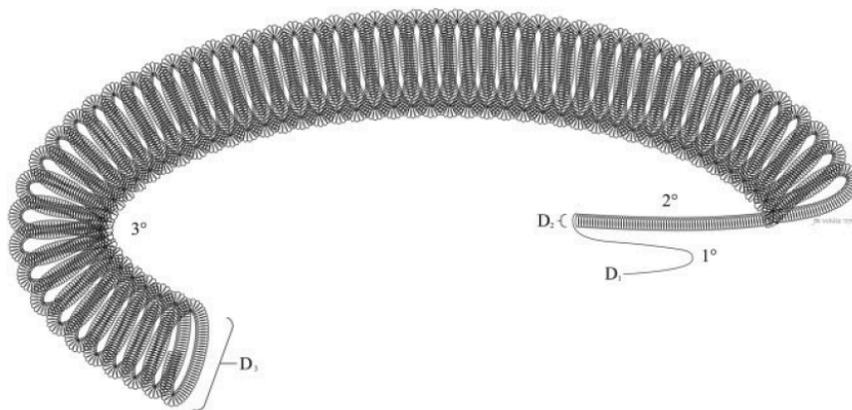
Coils

Una cantidad nada despreciable de coils o espirales metálicos con diferentes formas, tamaños, diseños, rigidez, forma de liberación con o sin recubrimiento de materiales bioactivos, existen hoy en día en el mercado. No existe evidencia científica franca y firme para apoyar un coil sobre otro; muy buenos resultados han sido descritos con todas los dispositivos, sin embargo el principio básico y más importante de selección de coils es escoger aquel con el que el operador tenga más experiencia y se sienta más cómodo.

Un coil consiste de un filamento fino de platino densamente enrollado en una guía más gruesa de platino. El coil está conectado a una “guía empujable”, y el sitio de conexión es la localización del sistema de liberación, que puede ser electrolítica, térmica, hidráulica o mecánica. El operador controla la guía de empuje a través del microcatéter, lo cual permite avance secuencial y recaptura del coil si fuera necesario, permitiendo de esta manera desplegarlo dentro del aneurisma en la configuración deseada. El coil está diseñado para asumir un gran número de formas mientras sale del microcatéter (8, 9).

Una vez que el metal es escogido (actualmente la aleación más usada es de platino (92%) / tungsteno (8%)), los coils son creados al pasar por una serie de transformaciones desde una estructura primaria, a una secundaria y finalmente una estructura terciaria. La estructura primaria es la guía que es fabricada en una forma linear con un diámetro (D1) de cualquier rango, la mayoría tienen un rango estimado de 0.00175 a 0.003 pulgadas. Este filamento se enrolla alrededor de un mandril de diferentes grosores para producir la estructura secundaria del coil (D2),

que afecta la rigidez del mismo dependiendo de el número de vueltas que el filamento del mandril. El diámetro secundario determina el grupo histórico de coils (sistema 10 o sistema 18), y tiene importantes implicaciones para rigidez y densidad de empaquetamiento. Finalmente la segunda estructura puede ser moldeada en cualquiera de las configuraciones terciarias (hélice, compleja, esférica, etc) que también son desarrolladas con un diámetro específico y longitud establecida, parámetros que sirven como factor central en la selección de coils durante embolización. El volumen de los coils es proporcional a la longitud y a la configuración secundaria del coil (D2) (9).



Configuraciones primaria, secundaria y terciaria en la formación de un coil. White, J. B., et al. (2008). "Coils in a nutshell: a review of coil physical properties." AJNR Am J Neuroradiol **29**(7): 1242-1246.

Los coils de “enmarcado” son dispositivos que adoptan una forma tridimensional para “encuadrar” al aneurisma, siendo su objetivo “ovalizar” o “esferizar” al aneurisma con mínima fuerza radial periférica para permitir el empaquetamiento con coils de dos dimensiones. Algunas partes del coil tridimensional se pueden extender a través del cuello, ayudando a disminuir el área de cuello efectivo y facilitar el depósito de los coils remanentes. El diseño estándar consiste en una omega grande seguido de una omega pequeña seguido de una omega pequeña y así sucesivamente (8, 9).

La intención de los coils de “llenado” es ocupar espacio dentro del aneurisma después del enmarcado; estos coils usualmente tienen una forma de

hélice y son de rigidez intermedia. Los coils que se utilizan para terminar la embolización son los más suaves y están diseñados para el empaquetamiento final del aneurisma, específicamente del cuello (9).

Aunque aun no se tiene entendido totalmente el mecanismo de funcionamiento de los coils, diversos reportes histopatológicos han descrito formación de trombo endosacular, angiogénesis y formación de tejido cicatrizal dentro y alrededor de la masa de coils con endotelización demostrada (8).

Resultados endovasculares

La gran desventaja del tratamiento endovascular con coils ha sido la ocurrencia de recanalización en un porcentaje significativo de aneurismas tratados a largo plazo, ocurriendo en hasta 20% de aneurismas tratados con coils a 5 años. En la década pasada, la colocación de coils ha probado ser eficaz y seguro en el tratamiento de aneurismas intracraneales. Una consternación mayor es la posibilidad de recanalización post tratamiento con coils, lo cual puede exponer a los pacientes a una hemorragia recurrente. La compactación de la estructura de coils (disminución de los espacios entre cada vuelta de los coils) es el factor más importante en la reapertura del lumen aneurismático, y se piensa que este fenómeno sucede a consecuencia del efecto de martillo o golpeteo del flujo sanguíneo pulsátil (10).

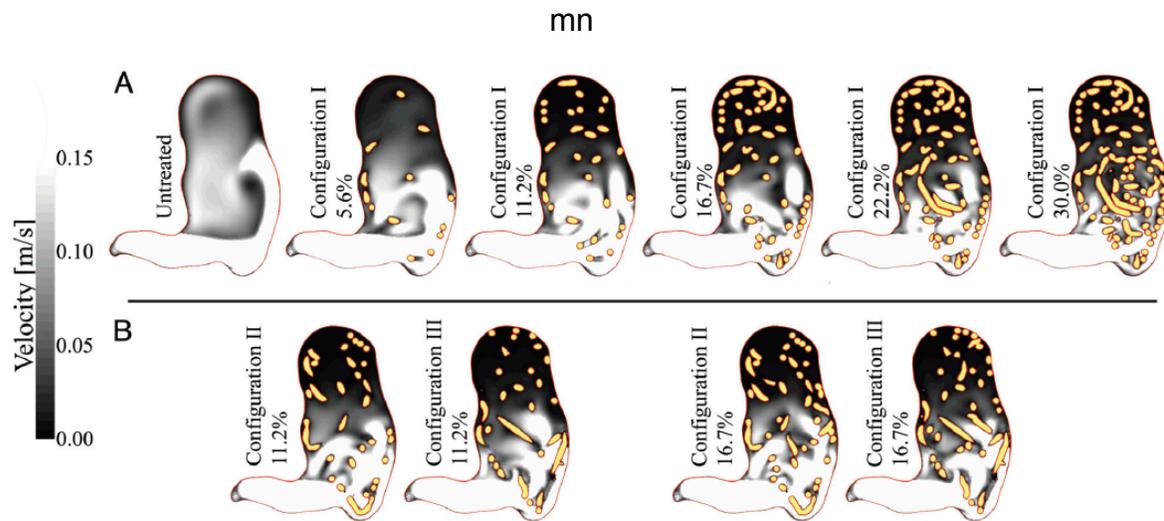
Existen muchas definiciones de “recurrencia” que han hecho difícil o incluso imposible la comparación entre diferentes estudios. La definición de recurrencia más aceptable es la “recanalización de un volumen dentro de un aneurisma lo suficientemente grande para permitir el retratamiento mediante estrategias endovasculares o quirúrgicas”. Estudios que incluyen casos de la década de 1990s demostraron mayor número de recurrencias (hasta de 20%) en los primeros 12 a 18 meses post tratamiento. Los predictores de recurrencia incluyeron aneurismas rotos, tamaño aneurismático grande, cuello ancho, y seguimiento subóptimo. Los índices de recanalización han disminuido debido a refinamientos

en la técnica endovascular, siendo en los últimos estudios de 13 a 15% a 1 año. Los predictores de recurrencia incluyen oclusión incompleta en el primer tratamiento, tamaño aneurismático de >10mm y empaquetamiento laxo del aneurisma(5).

Las tasas de complicación con coiling están descritas en un 8 a 10%. Las tasas de complicación pueden aumentar en ciertas circunstancias: coiling asistido con stent tiene mayor tasa de complicaciones que el coiling primario (morbilidad 7.4% vs 3.8% respectivamente y mortalidad 4.6% vs 1.2%, respectivamente), y tratamiento de aneurismas muy pequeños (<3mm) (tasas de hasta 8.3% de ruptura durante el procedimiento y morbi-mortalidad de 7.3%).

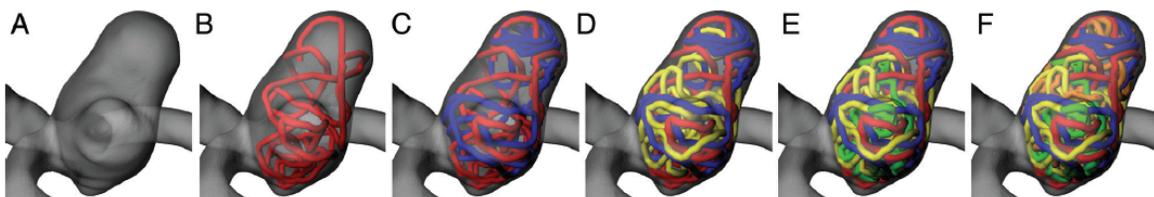
Densidad de empaquetamiento y Volumen aneurismático

Estudiaron la influencia del tratamiento endovascular con coils en la hemodinámica intraaneurismática utilizando coiling virtual en un modelo computacional. Dentro de sus resultados se encontró que los coils atenúan la velocidad del flujo sanguíneo y el estrés de fricción sobre la pared aneurismática al incrementar la densidad de empaquetamiento; la influencia de la configuración de coils en la hemodinamia intraaneurismática es reducida con altos porcentajes de empaquetamiento, sin encontrarse significancia a densidades de empaquetamiento elevadas (30%). En tercer lugar, los primeros coils implantados (densidad de empaquetamiento del 12%) causan >50% de reducción de la velocidad dentro del aneurisma. Finalmente, un efecto de amortiguación es observado en las áreas de estrés mecánico sobre la pared debido a la presencia de los coils, los cual crea una condición de estabilidad hemodinámica dentro del aneurisma (11).



La densidad de empaquetamiento afecta el flujo dentro del lumen aneurismático. Morales, H. G., et al. (2011). "How do coil configuration and packing density influence intra-aneurysmal hemodynamics?" *AJNR Am J Neuroradiol* **32**(10): 1935-1941.

Analizaron y cuantificaron la distribución de coils dentro de los aneurismas intracraneanos basado en imágenes histológicas de aneurismas experimentales, confirmando que los coils tienden a localizarse cerca de la periferia aneurismática cuando existe subempaquetamiento (<20%), a medida que más coils son implantados, la distribución radial se vuelve más homogénea en el eje longitudinal, permitiendo la creación de una estructura mecánica dentro del aneurisma que exitosamente bloquea y redirige el flujo sanguíneo hacia el vaso paterno (12).



El buen empaquetamiento depende de la densidad de la masa de coils y de la distribución homogénea entre ellos. Morales, H. G., et al. (2013). "Analysis and quantification of endovascular coil distribution inside saccular aneurysms using histological images." *J Neurointerv Surg* **5 Suppl 3**: iii33-37.

Altas densidades de empaquetamiento resultan en menores velocidades intraaneurismáticas y alta ocurrencia de estasis. La masa de coils actúa como un

medio poroso en el cual hay canales por donde viaja el fluido. Con altas densidades de empaquetamiento, la tortuosidad –definida como el radio de longitud que un fluido debe viajar a través del medio hasta su longitud total- se incrementa. La uniformidad de la distribución de la masa de coils tienen un efecto en el rango de porosidades locales observadas, así que para aumentar la tortuosidad es necesario minimizar el rango de porosidad y maximizar la densidad de empaquetamiento. La tasa de ocurrencia aneurismática, así pues, es inversamente proporcional al empaquetamiento y uniformidad de la masa de coils (13).

Permeabilidad es una medida de la habilidad de un fluido para penetrar un material poroso dado, un fenómeno que se piensa es responsable de la compactación de coils. La permeabilidad en circunstancias de embolización con coils es una función de tanto la porosidad como la uniformidad de los coils. La compartimentalización de la masa de coils con pérdida de distribución en la uniformidad de coils es un importante componente de este fenómeno ya que puede producir regiones permeables al flujo sanguíneo, esto implica que una distribución homogénea de la masa de coils (una función de la permeabilidad) incluso a una misma densidad de empaquetamiento, puede mejorar su funcionamiento y disminuir la recanalización aneurismática debido a recanalización (12, 14, 15).

Demostraron que un factor que afecta la oclusión total del aneurisma además de la densidad de empaquetamiento, es la distribución de la masa de coils dentro del saco aneurismático, siendo diferente esta uniformidad y distribución para cada coil (13).

Los materiales para embolizar aneurismas son sólidos. Mientras es implantado un coil en la luz aneurismática, parte de los loops se cruzan unos con otros, causando espacio muerto que no puede ser rellenado con coils. Entre más coils sean utilizados, más espacio muerto es incrementado en la luz aneurismática. Estos espacios llevan a una disminución en la tasa de embolización. La estabilidad a largo plazo de los aneurismas tratados con coils se correlacionó con el volumen

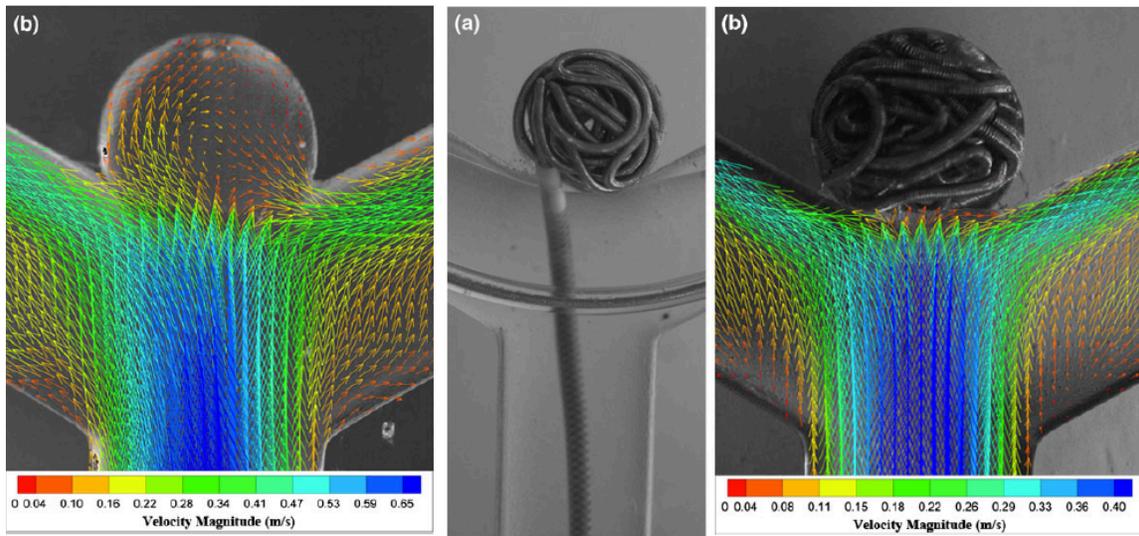
aneurismático significativamente. Aneurismas embolizados con bajos porcentajes de empaquetamiento tendieron a la recanalización. Adicionalmente a la valoración angiográfica, la medición de la densidad de empaquetamiento puede ser útil para predecir cambios angiográficos en los aneurismas embolizados (16).

La habilidad de calcular la densidad de empaquetamiento durante el tratamiento endovascular de aneurismas es limitado por la habilidad de calcular de manera exacta el volumen aneurismático. Los cálculos desde reconstrucciones tridimensionales son operador dependiente y son afectados por los límites de “ventaneo” de la imagen. Cálculos volumétricos basados en mediciones bidimensionales pueden ser afectadas por las formas irregulares de los aneurismas que no pueden ser explicados por modelos geométricos esféricos o elipsoides. Densidades de empaquetamiento precisas son fácilmente calculadas sin volúmenes aneurismáticos exactos se obtienen previamente. El software AngioSuite fue desarrollado para calcular el volumen aneurismático y permite al neurointervencionista proactivamente predecir la densidad de empaquetamiento con cada selección de coil, lo cual puede ayudar a alcanzar mayores niveles de empaquetamiento. Este estudio demostró que comparado con otros sistemas de medición de volumen tales como la reconstrucción tridimensional de la estación de trabajo y el sistema AngioCalc, AngioSuite resultó ser el método más exacto en calcular el volumen aneurismático (variación del 2.2% respecto al volumen real) (17).

Independientemente de la modalidad estudiada, uno debe considerar tasas de errores para calcular el volumen aneurismático desde 14 a 19%, tomando en cuenta la tendencia de la angiotomografía para sobreestimar, la resonancia magnética para subestimar y la angiografía con sustracción digital subestimar y sobreestimar el volumen aneurismático (18-20).

Modelos de aneurismas in vitro fueron embolizados con coils, encontrándose un porcentaje de empaquetamiento máximo de 32 a 33%, indicando que hipotéticamente a los aneurismas es posible embolizarlos solamente hasta un 33% del volumen aneurismático. El medir la densidad de empaquetamiento es útil

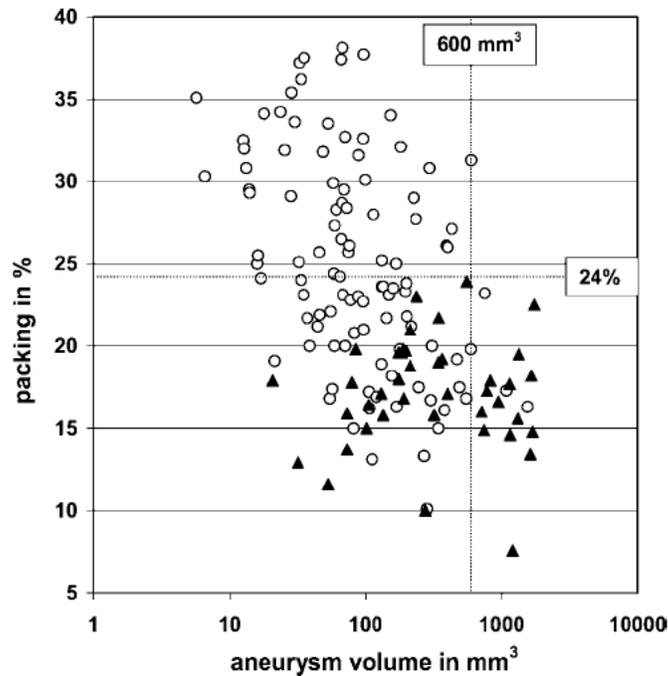
para predecir la compactación de coils, en su estudio de aneurismas tratados con coils, Satoh describió nula compactación en aquellos aneurismas empaquetados al 25%, mientras que las recurrencias ocurrieron con una densidad de empaquetamiento del 21% (21).



La embolización con coils disminuye significativamente la velocidad del flujo sanguíneo de entrada al lumen aneurismático. Babiker, M. H., et al. (2010). "Quantitative effects of coil packing density on cerebral aneurysm fluid dynamics: an in vitro steady flow study." *Ann Biomed Eng* 38(7): 2293-2301.

La compactación de la masa de coils (disminución de los interespacios entre las vueltas de los coils, lo cual da lugar a una disminución en la masa de coils) es el factor contribuyente más importante para la reapertura del lumen aneurismático, y se cree que este fenómeno es causado por el efecto de “martillo” del flujo sanguíneo pulsátil. Se cree que la compactación puede ser prevenida insertando tantos coils como sea posible dentro del aneurisma, crenado así como efecto de empaquetamiento denso. En su estudio retrospectivo, se encontró una relación definitiva entre volumen aneurismático, empaquetamiento y compactación. El hecho ya conocido de que aneurismas grandes tratados con coils frecuentemente se compactan fue confirmado en este estudio. Altos empaquetamientos protegen contra la compactación; si 24% o más del volumen aneurismático fue empaquetado, compactación no ocurrió en aneurismas menores de 600mm³. En

aneurismas empaquetados entre 20 y 23.9%, la compactación no ocurrió si el volumen aneurismático fue de 200mm³ o menos. Aneurismas con volúmenes más altos de 600mm³ no pudieron ser empaquetados suficientemente, lo cual explica por qué la compactación sucede más frecuentemente en aneurismas grandes. Un pequeño incremento en el grosor de los coils puede llevar a un incremento relativamente alto en el volumen de coils implantados (22).



Empaquetamiento denso es necesario para evitar la compactación en etapas crónicas (3 a 6 meses después del tratamiento), ya que no hacerlo puede resultar en recanalización. Evaluación angiográfica del empaquetamiento total con coils es altamente subjetivo, y es difícil de estudiar cuantitativamente el porcentaje de oclusión del saco aneurismático. La densidad de empaquetamiento es el porcentaje del saco aneurismático ocupado por coils, y ha sido recomendado como un índice objetivo. La formación intraaneurismática de trombos tiende a ocurrir en etapas tempranas durante embolización con coils en aneurismas rotos comparado con aneurismas incidentales. Los trombos formados pueden inhibir un empaquetamiento denso y resultar en recanalización. La formación de trombos en el saco aneurismático puede resultar en sobreestimación del desenlace terapéutico en la angiografía (23).

El intentar coiling en aneurismas de grandes volúmenes (>600mm³) puede resultar más frecuentemente en recurrencias que en aneurismas de volúmenes pequeños. Un empaquetamiento igual o mayor a 20% provee mejor protección contra la recurrencia aneurismática. La recurrencia aneurismática representa el reto primario del tratamiento endovascular comparado con el clipaje microquirúrgico, y recurrencia angiográficas después de embolización con coils son más comunes en aneurismas grandes o gigantes comparados con aneurismas pequeños. El volumen aneurismático ha sido identificado como un factor de riesgo significativo, ya que el volumen elevado se correlaciona con altas tasas de compactación (24).

Altos empaquetamientos pueden ser obtenidos al insertar altos volúmenes de coils. El volumen es dependiente de el grosor y la longitud de coil implantado. La proporción de aneurismas empaquetados mas de 24% fue significativamente más alta para aneurismas con grosor 0.012 pulgadas en comparación con los de 0.010 pulgadas (25).

Mascitelli JR et al., describieron la experiencia de tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales con los coils de alto diámetro (0.020 inch) Penumbra Coil 400, comparándolos con un grupo donde la utilización de coils fue convencional, encontrándose menor cantidad de coils utilizados, menor tiempo de procedimiento y mayor densidad de empaquetamiento logrados con los coils Penumbra de diámetro elevado, sin embargo la tasa de recanalización y de retratamiento no fue diferente entre ambos grupos, haciendo asimismo hincapié en la desventaja de tratar aneurismas distales con estos coils debido al diámetro grande de microcatéter que se tiene que utilizar en estos dispositivos (26).

Wakhloo AK et al describió con el uso de coils de formas complejas y aleatorias densidades de empaquetamiento de hasta 35%, adjudicadas al llenado concéntrico de las formas complejas de los coils aunado a la suavidad del diseño de los mismos, logrando de esta manera aparente seguridad y empaquetamientos densos y homogéneos sin pérdida de la forma de la masa de coils, en su serie de

77 pacientes se estudió la recanalización solamente de 31 pacientes con tasa de residuales de 12.9% (27).

Kawanabe y et al en su estudio la densidad de empaquetamiento siempre fue menor a 30%, lo cual sugiere que la mayor parte de la cavidad aneurismática no fue llenada por coils por varias razones. 1) los coils tienen una memoria preformada y se conforman a su forma redondeada original, así que no se moldean enteramente en el saco aneurismático, y 2) el proceso de formación de trombos que interfiere in vivo con los dispositivos que son implantados intrasacularmente, subsecuentemente, el saco es progresivamente llenado con coils y coágulos. En aneurismas con cuello ancho, la superficie de coils que están en contacto con el flujo sanguíneo es grande, y la embolización tiende a ser laxa resultando en mayor superficie en contacto con el flujo sanguíneo y por consecuencia, compactación, sin embargo en aquellos aneurismas de cuello ancho empaquetados hasta en 25% en esta serie, no se encontraron recurrencias, lo cual sugiere que aun en aneurismas grandes y de cuello ancho, una densidad de empaquetamiento del 25% puede prevenir compactación(28).

Altas densidades de empaquetamiento protegen contra la reapertura por compactación en aneurismas no trombosados, sin embargo, como la trombosis intraluminal y parcial puede ser difícil de detectar al momento del tratamiento, no está justificado el omitir el seguimiento angiográfico de los aneurismas basado en altas densidades de empaquetamiento solamente (25).

Hay poca diferencia entre el volumen de coils requerido para empaquetamiento denso mínimo y máximo, definido mínimo como la cantidad de coils suficiente para impedir entrada de contraste al saco aneurismático, y máximo como el punto en el que existía salida de coils al vaso paterno. El máximo empaquetamiento volumétrico encontrado en este estudio donde se utilizaron modelos experimentales de silicon fue de 36.16% (29).

El empaquetamiento de aneurismas cerebrales con micro coils es predominantemente gobernado por la configuración geométrica de los coils

implantados. Una vez depositados, los arreglos son en su mayoría aleatorios, siendo el objetivo final el llenar lo mayor posible el volumen con cada coil individual. Una estructura aleatoria, sin embargo, limita el control sobre la distribución de espacios muertos en la masa de coils entre más coils se implanten. Un empaquetamiento más ordenado es esencial si densidades de empaquetamiento elevadas se desean lograr. El objetivo de un empaquetamiento ordenado debería ser cubrir lo mayor posible el área de superficie interna disponible del aneurisma. Las simulaciones hechas por Sadasivan et al. mostraron que las configuraciones de coils que son concéntricas y ordenadas pueden permitir empaquetamientos desde 70 a 80%, sin embargo para lograr ese tipo de empaquetamientos el número de coils requeridos en su modelo es bastante alto e improbable de usar en la práctica (desde 50 hasta 4500). De las configuraciones estudiadas en modelos matemáticos (loops circulares vs espirales planas vs hélices esféricas) las hélices esféricas resultó ser la configuración más feasible técnicamente para lograr la embolización concéntrica y ordenada y lograr altos niveles de empaquetamiento (30).

El empaquetamiento endosacular de aneurismas con coils demanda mecánicamente que la masa de coils se conforme al saco aneurismático, y que además como contrarreacción, que el aneurisma contenga la masa de coils. Dependiendo del tamaño y la rigidez de los loops en los coils, cierto grado de fuerza expansiva es ejercida por la masa de coils contra la pared aneurismática. Los autores de estudio determinaron que la distensibilidad de la pared aneurismática podía ser de hasta 34.2%. No hubo evidencia de ruptura después de la distensión post-coiling y teóricamente tampoco se podría excluir el riesgo hipotético de ruptura, sin embargo el estudio demostró que los aneurismas intracraneanos pueden tolerar cierto grado de distensión intrasacular sin el riesgo de ruptura inminente, aún en aneurismas que sufrieron ruptura recientemente. Los factores relacionados con mayor distensión fueron tamaño del aneurisma de <5mm y aneurismas con un radio largo:ancho de >1.5. El sobredimensionamiento de coils no pareció afectar la frecuencia de distensibilidad (31).

Clasificaciones angiográficas de recanalización

Roy, D. & Raymond, J., en su estudio observacional de seguimiento de pacientes con aneurismas no rotos embolizados con coils GDC, describieron los resultados angiográficos inmediatamente, a 6 meses y anualmente con la siguiente clasificación angiográfica: Clase 1: obliteración completa, Clase 2: cuello remanente, definido como la persistencia de cualquier porción del defecto original de la pared arterial vista en cualquier proyección pero sin opacificación del saco aneurismático y Clase 3: como cualquier opacificación en el saco aneurismático (32-34).



O' Hare AM et al. en su estudio retrospectivo para evaluar la capacidad de empaquetamiento de los HydroCoils se estableció una tasa de oclusión inmediata utilizando una modificación a la escala modificada de la clasificación original de Roy y Raymond dividiendo a la Clase 2 en 2a cuando había opacificación remanente del cuello aneurismático predominantemente intersticial y en 2b cuando el remanente del cuello era total o en “oreja de perro” (35).



Mascitelli et al. describieron una actualización a la clasificación angiográfica de oclusión aneurismática con coils originalmente descrita por Roy y Raymond,

proponiendo una subdivisión a la Clase III (aneurisma residual) original en Clase IIIa que designa opacificación entre el intersticio de los coils de un aneurisma residual y IIIb que designa opacificación fuera de los intersticios de los coils, a través de la pared residual del aneurisma, obteniendo en su estudio retrospectivo una mayor tasa de retratamientos y ruptura en aquellos aneurismas Clase IIIb, mientras que en los Clase IIIa se encontró mayor conversión a Clase I o II (36).



Class I



Class II



Class IIIa



Class IIIb

Planteamiento del problema:

¿La utilización o no del cálculo de la densidad de empaquetamiento pre-embolización en pacientes con aneurismas intracraneales incidentales o rotos afecta el grado de recanalización aneurismática a 6 meses?

Hipótesis estadística:

Hipótesis nula (H0): $DE=NDE$

Hipótesis alternativa (H1): $DE\neq NDE$

Hipótesis:

El cálculo de la densidad de empaquetamiento para guiar la selección de coils previo a la embolización de aneurismas intracraneales incidentales o rotos disminuye el porcentaje de aneurisma residual angiográficamente demostrable a los 6 meses.

Objetivos:

General:

Determinar y comparar el grado de recanalización a los seis meses en aneurismas intracraneales incidentales o rotos embolizados con coils utilizando o no el cálculo de la densidad de empaquetamiento pre-embolización.

Específicos:

1. Describir la asociación entre el grado de empaquetamiento y volumen aneurismático.
2. Buscar factores asociados a un adecuado empaquetamiento (>20%)

3. Encontrar diferencias en el grado de empaquetamiento, el volumen y el número de coils empleados en aquellos aneurismas donde hubo recanalización versus aquellos que no se recanalizaron.

Exploratorio:

1. Buscar diferencias en el grado funcional de Rankin a seis meses entre los grupos de aneurismas rotos en los que se hizo y no se hizo el cálculo.

Justificación:

Es necesario buscar estrategias sólidas que permitan seleccionar de manera eficaz los dispositivos intrasaculares que permitan disminución del porcentaje de compactación y por ende de aneurisma residual tras el tratamiento endovascular de aneurismas intracraneales con coils para evitar el re sangrado más allá de los 6 meses de tratamiento.

Metodología:

a) Diseño

Longitudinal con cohorte histórica (ambispectivo).

b) Población y muestra

Pacientes con el diagnóstico de aneurisma sacular intracraneano incidental o roto tratados con coils en el servicio de Terapia Endovascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía del año 2013 a 2015.

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión:

- Paciente del INNN
- Sexo indistinto
- Edad: 15-80 años.
- Diagnóstico de aneurisma sacular intracraneano incidental o roto.

Criterios de exclusión:

- Edad <15 y > 80 años.
- Aneurismas micóticos/disecantes/fusiformes.
- Previo tratamiento quirúrgico o endovascular.
- Hunt y Hess IV-V.
- Comorbilidades vasculares: Moya-Moya, Malformaciones arteriovenosas, Fístulas durales/piales.
- Uso adyuvante de otros dispositivos (Stents intracraneales, diversores de flujo, material embolizante).
- Pacientes tratados “en etapas” (staged treatment).

Descripción de la cohorte de estudio

1. La cohorte histórica será representada por todos aquellos aneurismas rotos y no rotos tratados por vía endovascular desde el mes de enero de 2013 hasta el mes de enero del año 2014 exclusivamente con coils. Se revisarán de manera retrospectiva los expedientes clínicos en busca de aquellos datos correspondientes a las embolizaciones realizadas en el año de 2013

en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, tomando datos demográficos, clínicos y datos técnicos del procedimiento endovascular tal como los dispositivos utilizados en aquel momento (catéter guía, microcatéter, microguía y medidas de coils), además de las medidas del cuello, diámetro domo-cuello y diámetro transversal de los aneurismas tratados. Se calculará el volumen aneurismático de los aneurismas tratados mediante el software AngioSuite utilizando imágenes de angiografía con sustracción digital. El cálculo del volumen de los coils y de la densidad de empaquetamiento se realizará con el uso de los softwares AngioSuite y AngioCalc.

2. Los procedimientos endovasculares para el tratamiento de aneurismas intracraneales incidentales y rotos del 2013 fueron realizados por tres diferentes especialistas (M.Z., J.B. y Y.A.) tomando como regla general para la selección del loop del primer coil el diámetro transversal del aneurisma y multiplicando esta cifra por 3 para seleccionar la longitud del coil.

3. A partir de marzo de 2014, los procedimientos endovasculares se realizarán por dos especialistas (M.Z. y J.B.) midiendo previo al procedimiento endovascular los diámetros transversal y diámetro domo-cuello de los aneurismas para calcular el volumen aneurismático con el sistema matemático AngioSuite. La selección del loop del primer coil se basó en el diámetro del domo-cuello en la mayor parte de los aneurismas rotos, sobredimensionando hasta 5mm esta medida en aquellos no rotos. La longitud de los coils a usar se determinó mediante el cálculo de la densidad de empaquetamiento con los sistemas de cálculo AngioSuite y AngioCalc para lograr empaquetamientos igual o mayores de 20% en aneurismas <math><200\text{mm}^3</math> y mayores o igual a 24% en aquellos con un volumen igual o mayor a

el cálculo volumétrico de un aneurisma basado en su morfología elipsoide o esférica. El volumen para un elipsoide es calculado con la fórmula: $\frac{4}{3} \cdot \pi \cdot (a/2) \cdot (b/2) \cdot (c/2)$, mientras que el volumen calculado para una esfera puede ser calculado con la fórmula $4\pi \cdot r^3$, o $\pi \cdot dm^3 \cdot 6$. La densidad de empaquetamiento fue definida como el porcentaje derivado del cociente volumen de coils entre volumen aneurismático por cien. Para calcular el volumen de los coils se utiliza la fórmula correspondiente al volumen de un cilindro, siendo ésta: $p \cdot r^2 \cdot h$ ó $p \cdot dm^2 \cdot h/4$ (h= altura o longitud del dispositivo). En este grupo de pacientes decidimos utilizar el sistema matemático AngioSuite porque resultó ser el más exacto en la evaluación del volumen aneurismático comparado con el sistema geométrico AngioCalc con variación del 2% en un estudio preliminar realizado por los mismo autores de este estudio.

4. Los dispositivos espirales utilizados en nuestro departamento desde 2013 a 2015 fueron predominantemente los coils Axium Helix® o Axium 3D® (Covidien, Minneapolis, MN, USA) y GDC® o Target® (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)

Variables

Criterio	Variable
Conceptual y operacional: Número de años vividos. Metodológico: Independiente Estadístico: cuantitativa discontinua Indicadores: Número de años	Edad
Conceptual y operacional: Condición orgánica que distingue al macho de la	Sexo

<p>hembra.</p> <p>Metodológico: Independiente</p> <p>Estadístico: cualitativa nominal dicotómica</p> <p>Indicadores: Masculino y Femenino</p>	
<p>Conceptual y operacional: Existencia del aneurisma dentro del árbol vascular cerebral.</p> <p>Metodológico: Independiente</p> <p>Estadístico: cualitativa nominal politómica</p> <p>Indicadores: paraclinoideo, comunicante posterior, cerebral media, comunicante anterior, cerebral posterior, etc.</p>	Localización de aneurisma
<p>Conceptual y operacional: Forma de la superficie de un aneurisma.</p> <p>Metodológico: Independiente</p> <p>Estadístico: cualitativa nominal dicotómica</p> <p>Indicadores: Elipsoide / esférico</p>	Morfología de aneurisma
<p>Conceptual y operacional: Extensión en tres dimensiones que ocupa un aneurisma intracraneal.</p> <p>Metodológico: Independiente</p> <p>Estadístico: Cuantitativa continua</p> <p>Indicadores: Centímetros cúbicos</p>	Volumen aneurismático
<p>Conceptual y operacional: Resultado del cociente volumen aneurismático/volumen de coils.</p> <p>Metodológico: Dependiente</p> <p>Estadístico: cuantitativa continua</p> <p>Indicadores: Porcentaje</p>	Densidad de empaquetamiento

<p>Conceptual y operacional: Opacificación de una región dentro de un aneurisma previamente embolizado</p> <p>Metodológico: Dependiente</p> <p>Estadístico: Cuantitativa discontinua</p> <p>Indicadores: Clasificación modificada de Roy-Raymond del 1 al 3:</p> <p>1: Oclusión total (no residual)</p> <p>2a. Cuello residual en intersticio u “oreja de perro”</p> <p>2b. Cuello residual total sin coils</p> <p>3. Aneurisma residual</p>	<p>Aneurisma residual</p>
<p>Conceptual y operacional: Grado de discapacidad neurológica posterior a un ictus.</p> <p>Metodológico: Dependiente</p> <p>Estadístico: Cuantitativa discontinua</p> <p>Indicadores: Escala de Rankin modificada del 0 al 6</p>	<p>Desenlace neurológico</p>
<p>Conceptual y operacional: Disminución segmentaria del calibre de una arteria cerebral.</p> <p>Metodológico: Dependiente</p> <p>Estadístico: cualitativa nominal dicotómica</p> <p>Indicadores: presente/ausente</p>	<p>Vasoespasma cerebral</p>

Análisis Estadístico

Todos los datos se recabaron en una base de datos realizada con el programa Excel para después ser analizados con el software estadístico IBM SPSS Statistics versión 21.0.

- a) Se realizará la comparación de las variables a estudiar entre el grupo donde no fue calculada la densidad de empaquetamiento (retrospectivo) y el grupo donde si fue calculada ésta (prospectivo). Las variables cuantitativas fueron comparadas mediante la prueba t de Student y las variables cualitativas ordinales y nominales fueron comparadas usando las pruebas U-Mann Whitney y Chi Cuadrada, respectivamente.
- b) Se realizará prueba de correlación paramétrica de Spearman entre densidad de empaquetamiento/volumen.
- c) Se realizará prueba de regresión logística para determinar aquellos factores que se relacionen a un buen empaquetamiento.
- d) Estratificaremos la muestra total en dos grupos: aneurismas recurrentes y aneurismas no recurrentes y se compararán la densidad de empaquetamiento, volumen de coils y volumen aneurismático mediante prueba t de Student.
- e) Asimismo se estratificará la muestra total tomando en cuenta solamente aquellos pacientes con aneurisma rotos en donde se compararán exclusivamente el Rankin de inicio (pretratamiento) y Rankin a seis meses en los grupos con / sin cálculo de la densidad de empaquetamiento.

Consideraciones éticas.

Los pacientes tratados a partir de marzo de 2014 hasta febrero de 2015 serán sometidos a un criterio totalmente diferente de selección de coils respecto a los años previos, sin embargo este nuevo criterio no implica riesgos técnicos mayores a los encontrados con la técnica convencional, este criterio se justifica en base a la descripción de la literatura de la eficacia del cálculo del volumen aneurismático para predecir los dispositivos intrasaculares que mayor empaquetamiento ofrezcan. Con este estudio se pretende cambiar la perspectiva de planeación y abordaje del

tratamiento endovascular de aneurismas, que de ser favorable, impactará a los pacientes en el sentido financiero al costear una cantidad mucho menor de coils en el primer procedimiento endovascular sin necesidad de retratamientos posteriores.

Consideraciones Financieras

a) Aporte Financiero

Ninguno

b) Recursos con los que se cuenta:

Unidad de angiografía con sustracción digital. (Artis Zeego, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)

Software en el equipo angiográfico para calcular el volumen aneurismático a partir de reconstrucciones tridimensionales.

Calculadoras de densidad de empaquetamiento (www.angiocalc.com , www.angiosuite.com)

c) Recursos a solicitar

Paquetes estadísticos y de ordenamiento de referencias e información: (SPSS, Endnote, Stata, Medcalc)

d) Análisis del costo por paciente

Ninguno

Cronograma de actividades:

Elaboración del protocolo: Abril - Junio del 2014

Registro: Julio 2014

Captación de información: Agosto 2014 - Abril 2015

Análisis de resultados: Abril 2015

Entrega del informe final por escrito: Mayo 2015

Envío a publicación: Julio - Agosto 2015

APÉNDICE 1:

Escala de Rankin modificada:

- 0 Asintomático
- 1 Sin discapacidad significativa, permite realizar todas las actividades usuales cotidianas.
- 2 Discapacidad leve, sin posibilidad de realizar todas las actividades cotidianas, pero permite ver por sí mismo sin asistencia.
- 3 Discapacidad moderada, requiere alguna ayuda, pero permite caminar sin asistencia.
- 4 Discapacidad moderadamente severa, sin posibilidad de caminar sin asistencia y sin posibilidad de atender sus necesidades personales sin asistencia.
- 5 Discapacidad severa, postrado, incontinente y que requiere constante cuidados de enfermería y atenciones.
- 6 Muerte

Resultados.

Tabla 1. Características de pacientes con diagnóstico de aneurismas intracraneales tratados con coils utilizando o no el cálculo de la densidad de empaquetamiento tratados del año 2013-2015 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México.

N=113	Sin cálculo de la DE‡ (n=64)	Con cálculo de la DE‡ (n=49)	p
Aneurismas	82	60	
Aneurismas tratados	70	55	
Aneurismas			
Rotos	46	30	0.000*
No rotos	36	30	
Edad	52.65	50.36	0.433**
Género			
Femenino	43	34	0.804*
Masculino	21	15	
Lateralidad			
Línea media	13	9	0.588***
Derecha	29	27	
Izquierda	40	24	
Morfología			
Esférico	20	5	0.000*

Elipsoide	62	55	
Dm cuello mm (x)	6.05	3.4	0.640**
Dm ecuador mm (x)	8.44	6.94	0.260**
Dm domo-cuello mm (x)	9.40	8.21	0.269**
Volumen aneurismático mm ³ (x)	334.122	972.05	0.143**
Volumen de coils mm ³ (x)	65.6	74.87	0.671**
Densidad de empaquetamiento % (x)	23.03	20.63	0.611**
Espiral coil mm (x)	6.65	16.88	0.463**
Longitud coil cm (x)	8.45	20.78	0.270**
Días desde el ictus (x)	4.42	4.22	0.637**
mRoy-Raymond			
1	12	41	0.000***
2a	10	5	
2b	31	7	
3	17	2	
Vasoespasmó			0.000*
Presente	15	10	
Ausente	49	40	
Fisher			
1	2	3	0.225***
2	8	6	
3	15	7	

4	22	15	
Hunt-Hess			
1	5	4	0.180***
2	29	19	
3	13	8	
4	0	0	
Rankin inicial (Rotos)			0.384***
0	2	2	
1	37	24	
2	4	3	
3	1	1	
4	3	0	
5	0	0	
6	0	0	
Rankin final (Rotos)			0.000***
0			
1	4	14	
2	37	15	
3	3	0	
4	2	1	
5	1	0	
6	0	0	
	0	0	
Total de coils utilizados	308	220	
Localización§			

AcommA	14	9	
Pcomm	29	24	
ACM	13	10	
Coroideo	4	1	
Paraclinoideo Ia	10	2	
Paraclinoideo II	1	3	
Paraclinoideo III	0	4	
Pericalloso	4	0	
Bifurcación ACI	2	1	
ACI cavernosa	1	3	
Tope basilar	2	1	
Vertebral	1	0	
P2	0	1	
A2	1	0	

*Estimado con prueba Chi cuadrada

**Estimado con prueba t de Student

***Estimado con prueba U Mann Whitney

‡ Densidad de empaquetamiento

§ AcommA: arteria comunicante anterior, Pcomm: segmento comunicante de la arteria carótida interna, ACM: arteria cerebral media, ACI: arteria carótida interna, P2: segmento ambiens de la arteria cerebral posterior, A2: segmento postcomunicante de la arteria cerebral anterior.

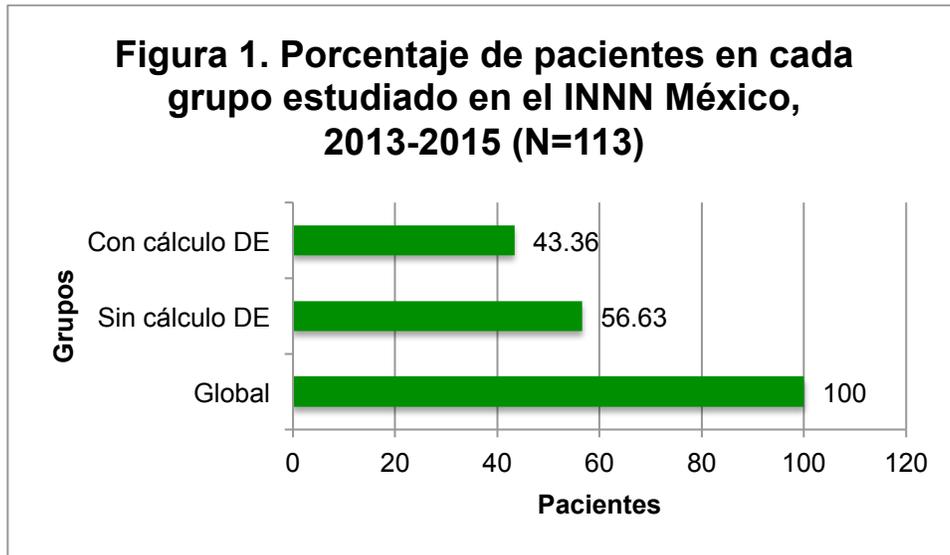
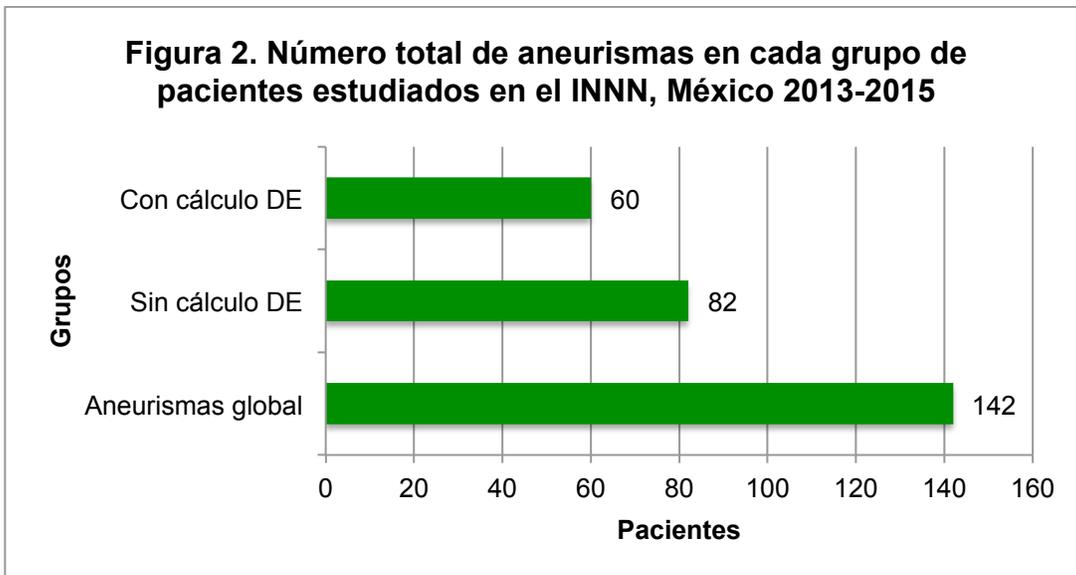


Figura 1: La población de este estudio constó de 113 pacientes en total, siendo la muestra a la que se calculó densidad de empaquetamiento de 49 pacientes versus 64 pacientes sin el cálculo.



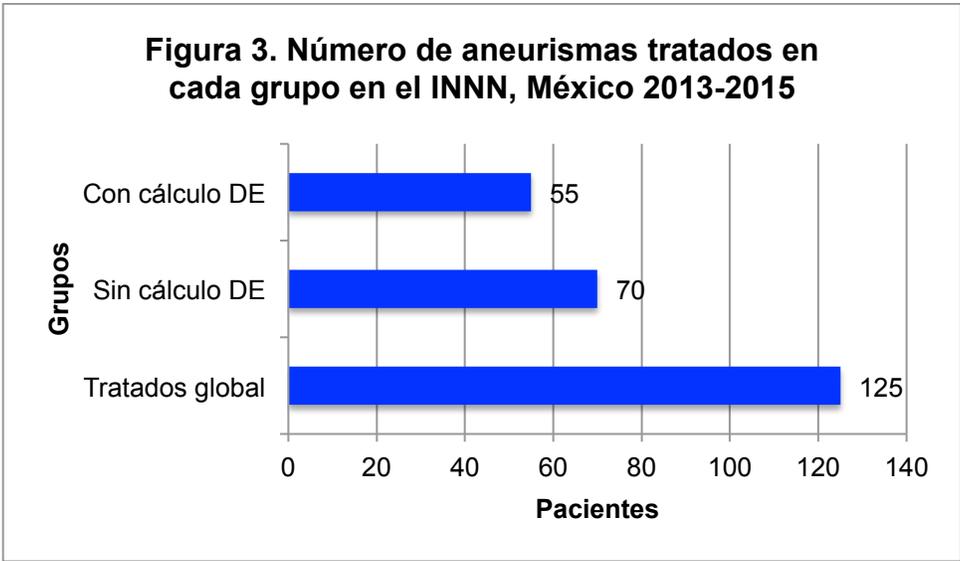
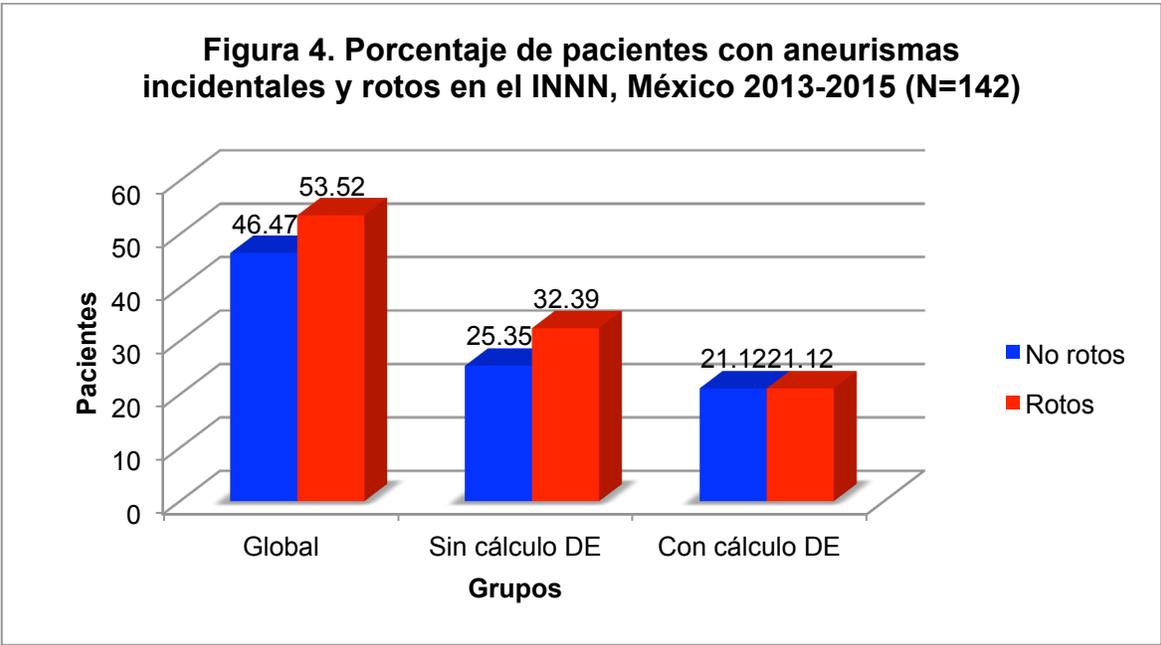
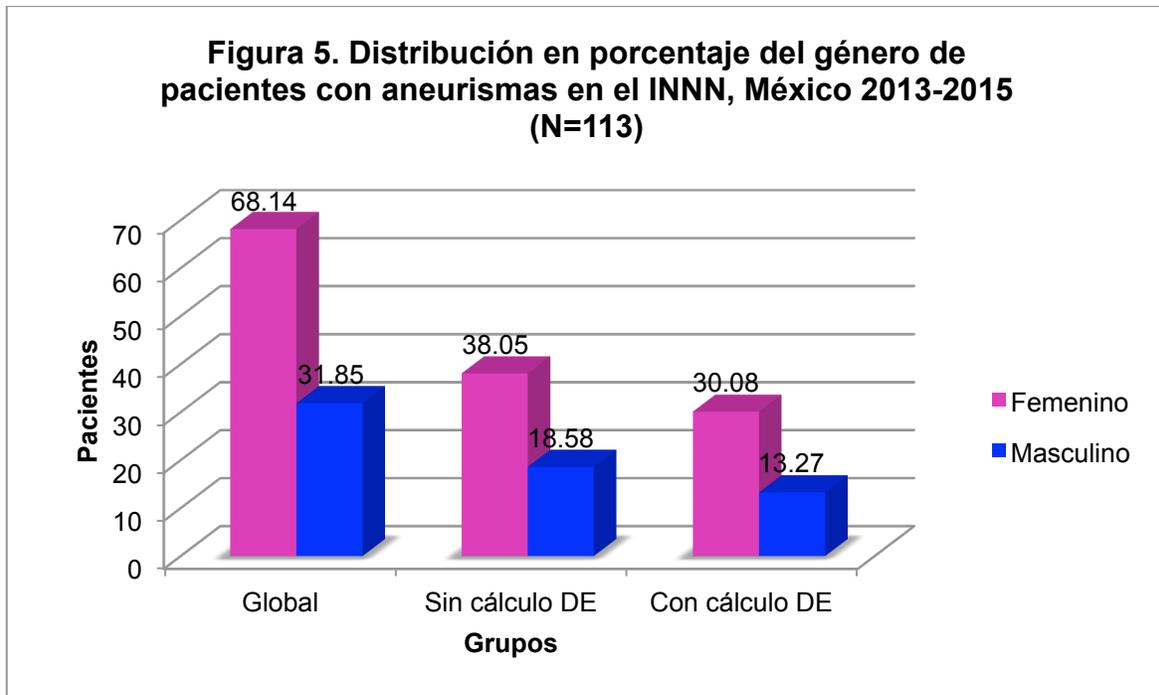


Figura 2 y 3: En el grupo donde si se realizó el cálculo prospectivo de la densidad de empaquetamiento se diagnosticaron 60 aneurismas de los cuales fueron tratados 55. Por otro lado en el grupo sin el cálculo se diagnosticaron un total de 82 aneurismas de los cuales fueron tratados 70. El total de aneurismas tratados fue de 125.



Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos encontrándose mayor cantidad de aneurismas rotos en el grupo sin cálculo de la densidad de empaquetamiento (Fig. 4 Chi cuadrada= 14.876 p=0.000 IC 99% 0.000-0.001).



p= 0.804 (Chi Cuadrada)

Figura 6. Distribución en porcentaje de factores asociados en pacientes con diagnóstico de aneurismas intracraneales en el INNN México, 2013-2015

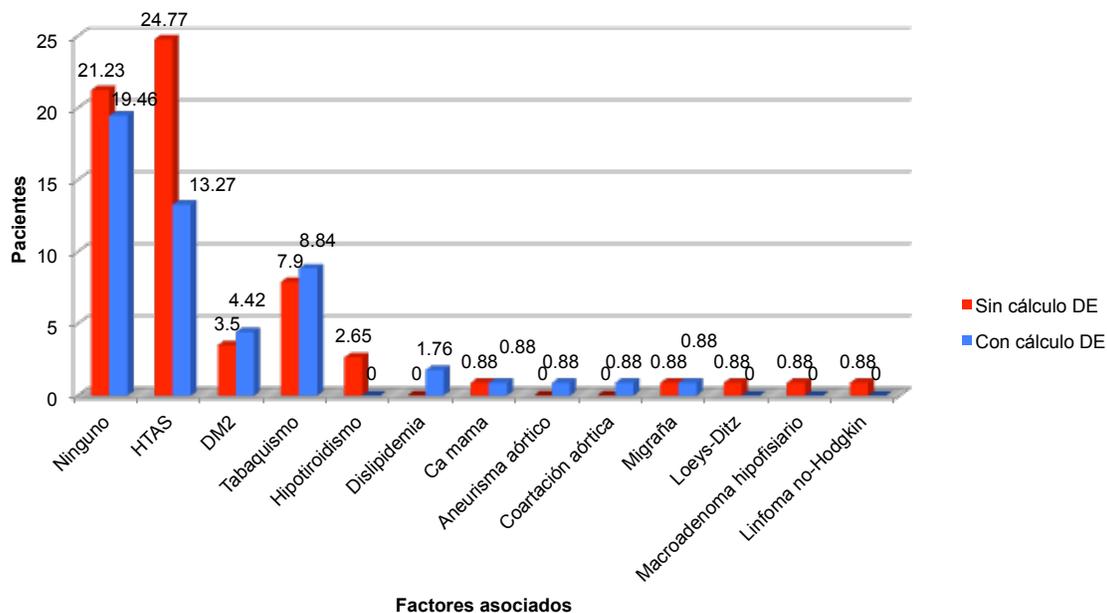


Figura 7. Distribución en porcentaje de datos clínicos de ingreso en pacientes con diagnóstico de aneurismas intracraneales en el INNN México, 2013-2015

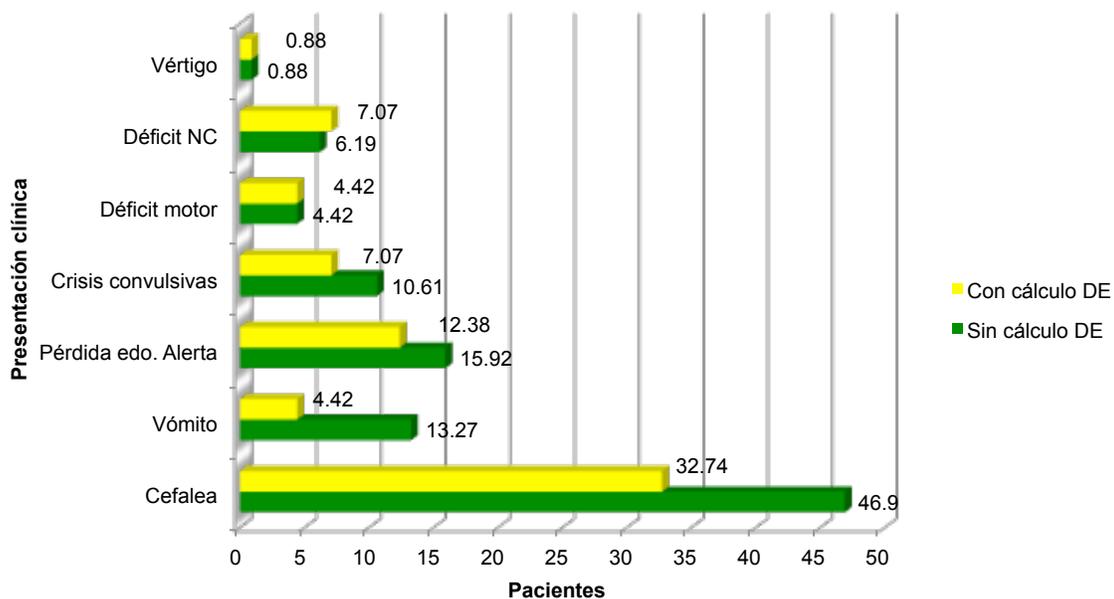


Figura 8. Porcentaje de pacientes que fueron tratados en cada uno de los angiógrafos del INNN, México 2013-2015 (N=113)

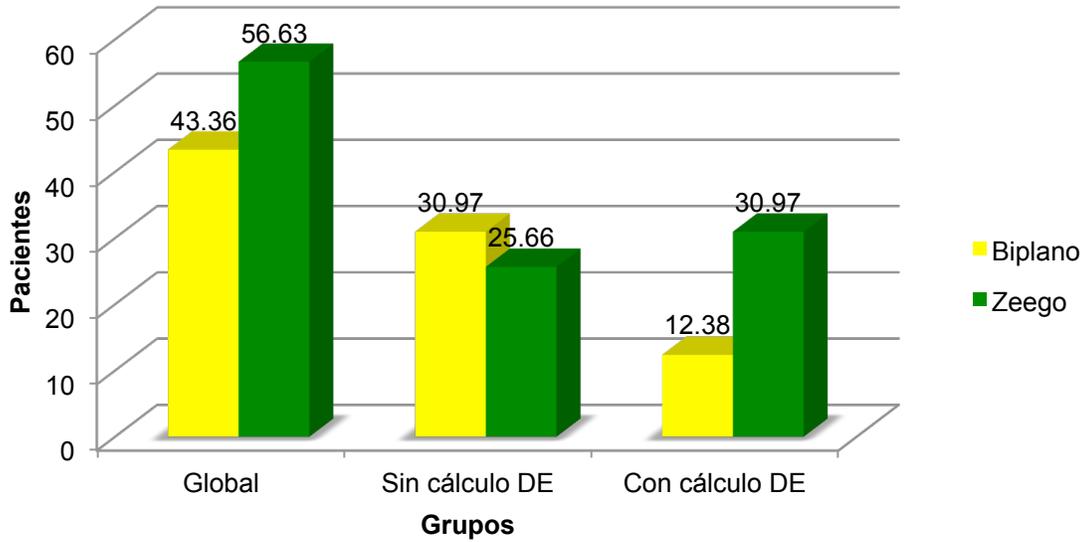
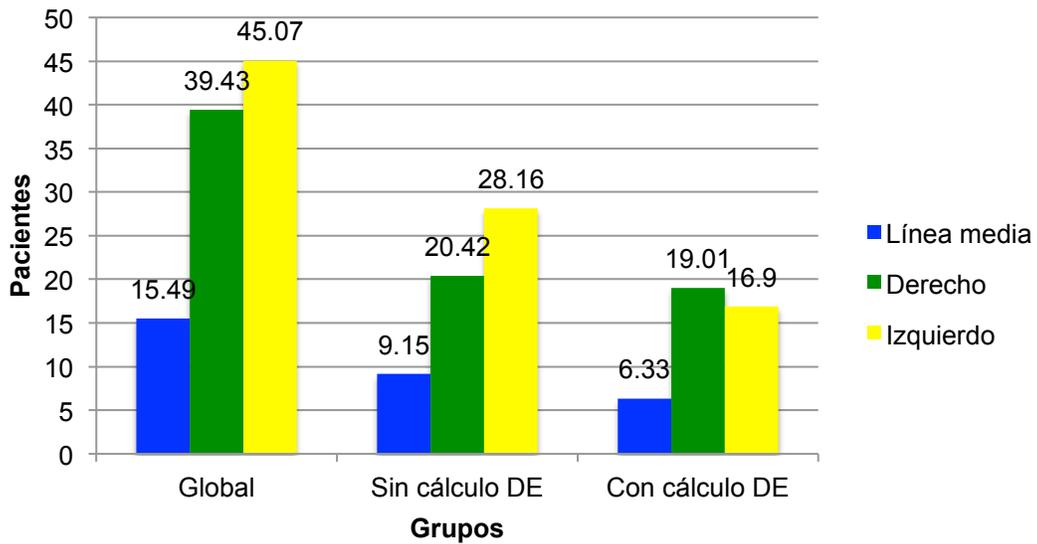


Figura 9. Distribución en porcentaje de lateralidad de aneurismas en pacientes tratados en el INNN, México 2013-2015 (N=142)



p=0.588 (U Mann-Whitney)

Figura 10. Distribución en porcentaje de la localización de aneurismas intracraneales tratados en el INNN, México 2013-2015 (N=142)

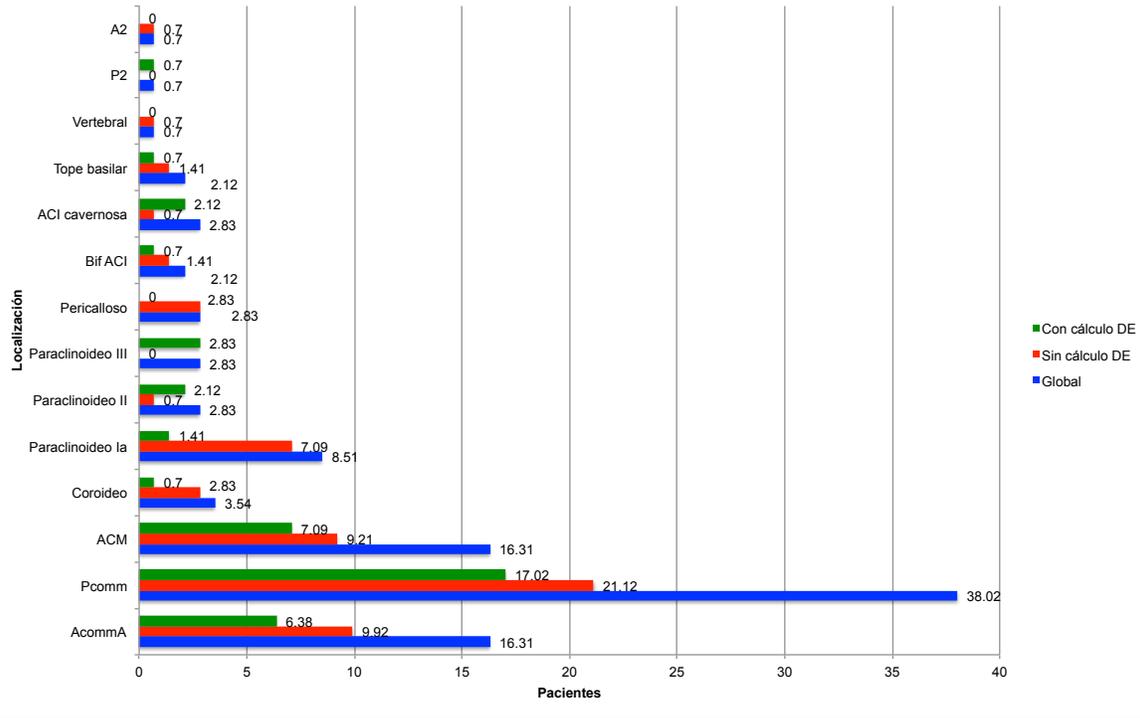
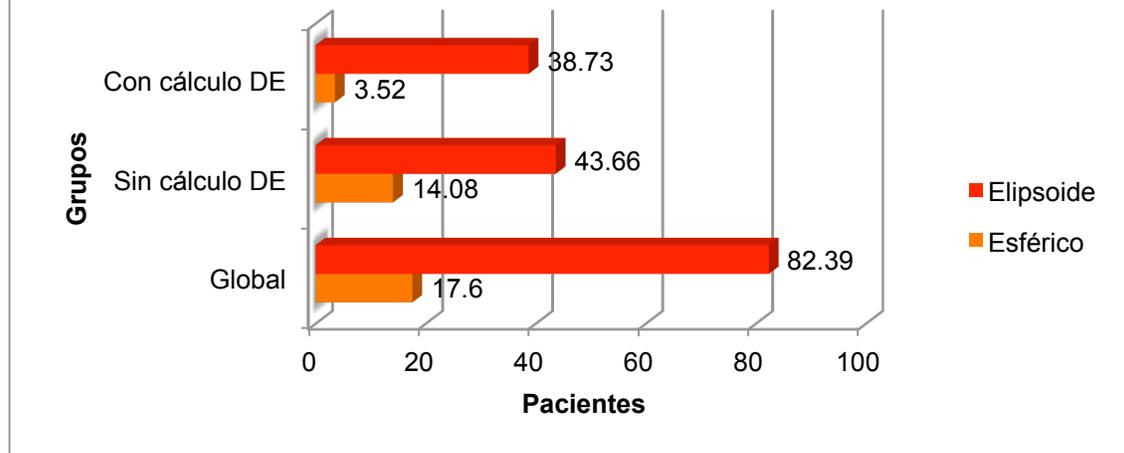
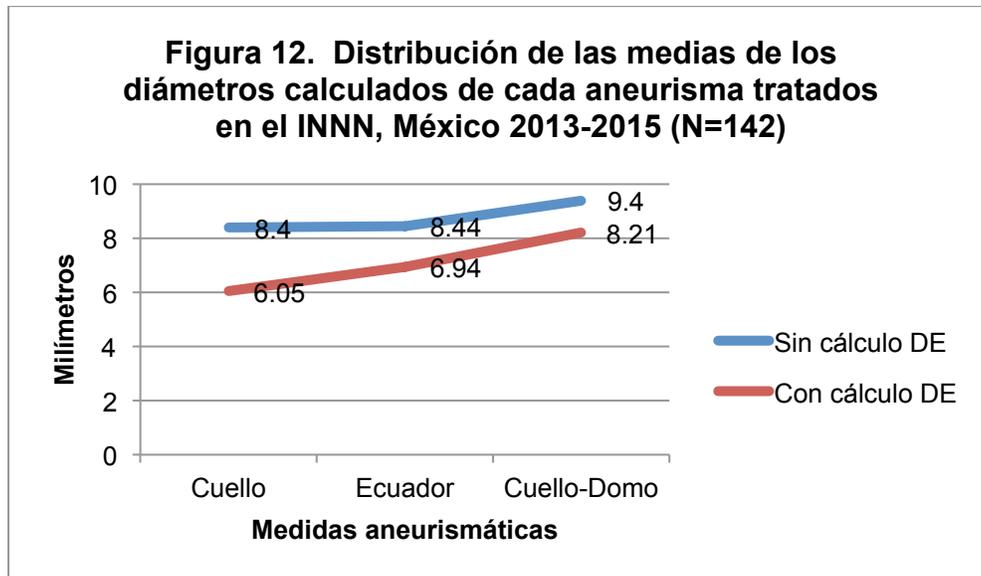


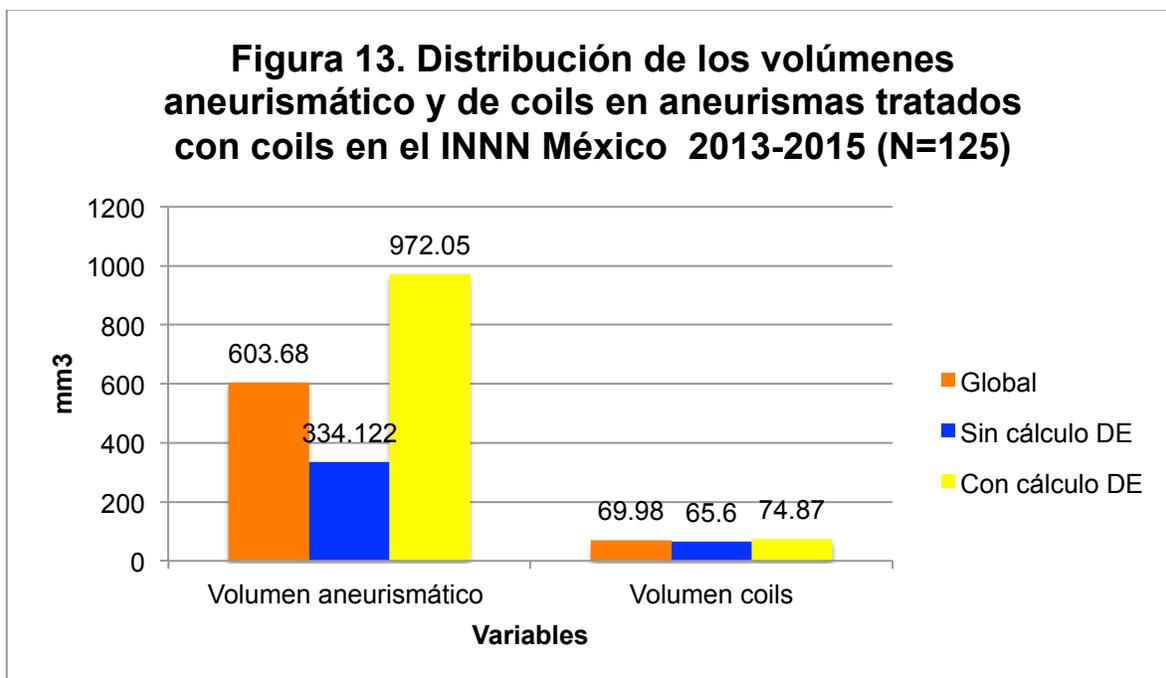
Figura 11. Distribución en porcentaje de la morfología de aneurismas estudiados en el INNN, México 2013-2015 (N=142)



Se encontraron diferencias significativa en la morfología de los aneurismas habiendo un predominio franco de aneurismas de morfología elipsoide en ambos grupos de estudio (Fig. 11 Chi cuadrada=59.606 p=0.000 IC 99% 0.000-0.000)

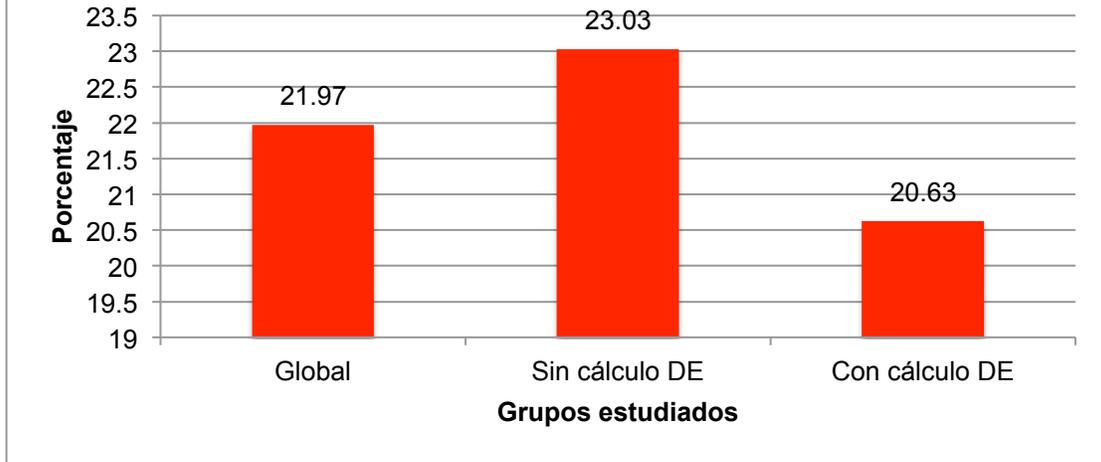


Cuello: p=0.640, ecuador: p=0.260, domo-cuello: p=0.269 (t de Student)



Volumen aneurismático: p=0.143, volumen de coils: p=0.671 (t de Student)

Figura 14. Distribución de la densidad de empaquetamiento en aneurismas tratados con coils 2013-2015 INNN, México (N=125)



p= 0.671 (t de Student)

Figura 15. Distribución en porcentaje de coils utilizados para embolizar pacientes con aneurismas intracraneanos en el INNN México, 2013-2015

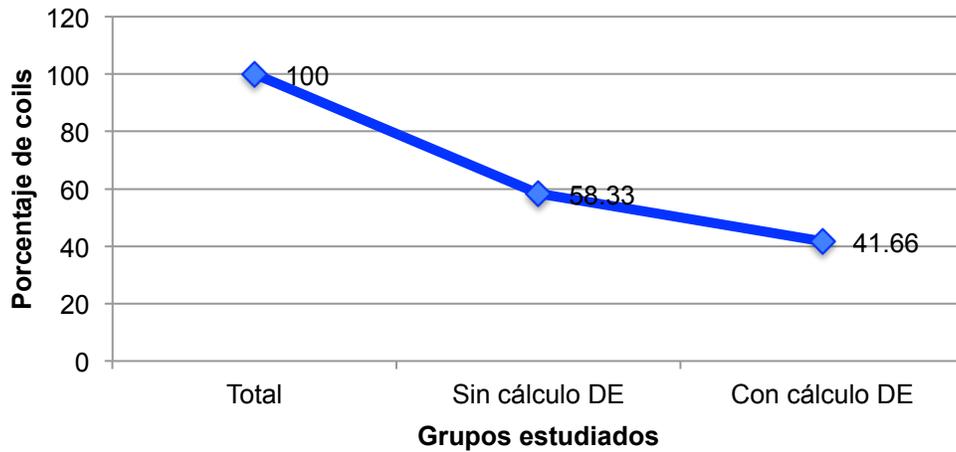


Figura 16. Distribución en porcentaje del grosor de coils utilizados en pacientes con aneurismas intracraneanos en el INNN México, 2013-2015 (N=528)

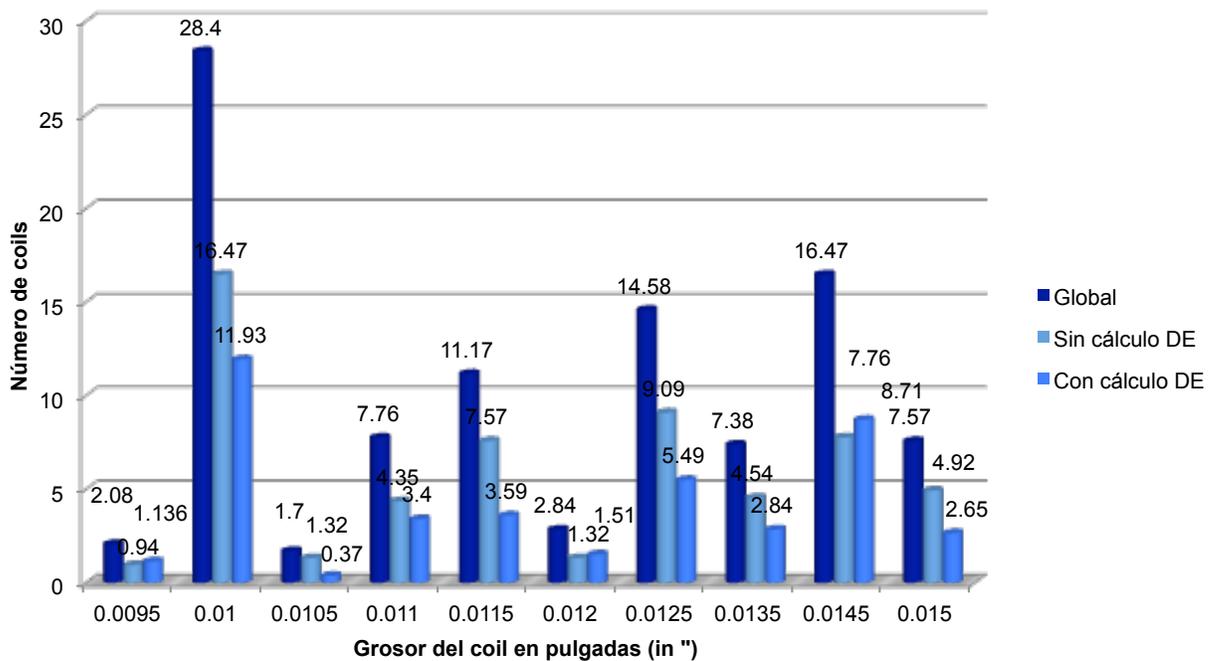


Figura 17. Distribución del porcentaje de coils utilizados en procedimientos de embolización aneurismática en el INNN, México, 2013-2015 (N=528)

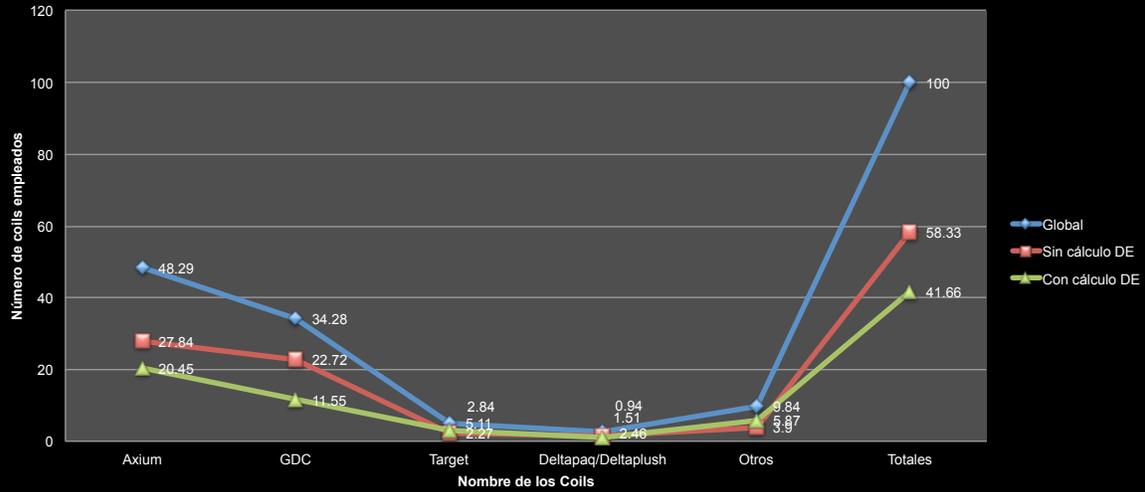


Figura 18. Distribución en porcentaje de las microguías utilizadas en embolizaciones de aneurismas en pacientes del INNN, México 2013-2015 (N=125)

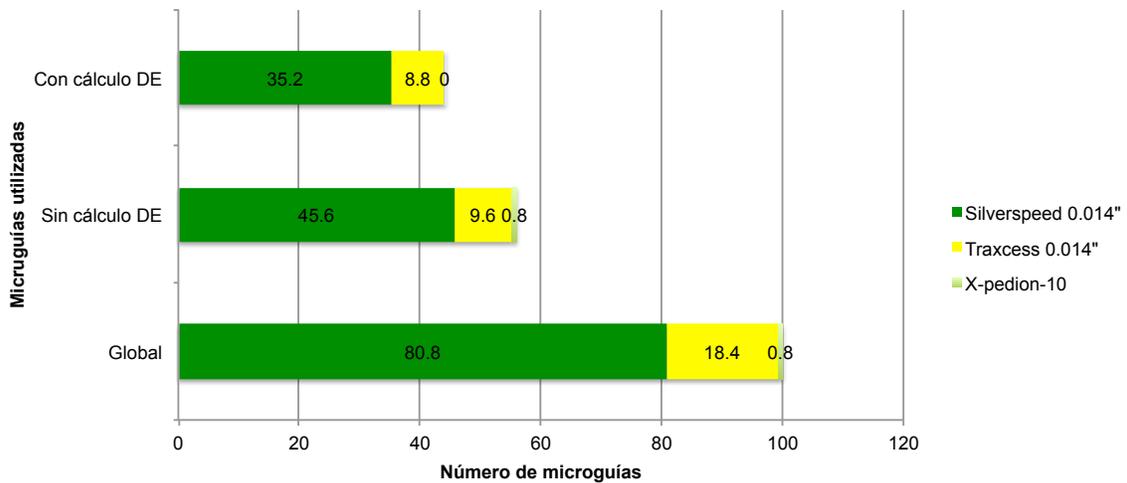


Figura 19. Distribución en porcentaje de los catéteres guía utilizados para embolizar pacientes con aneurismas en el INNN, México 2013-2015 (N=125)

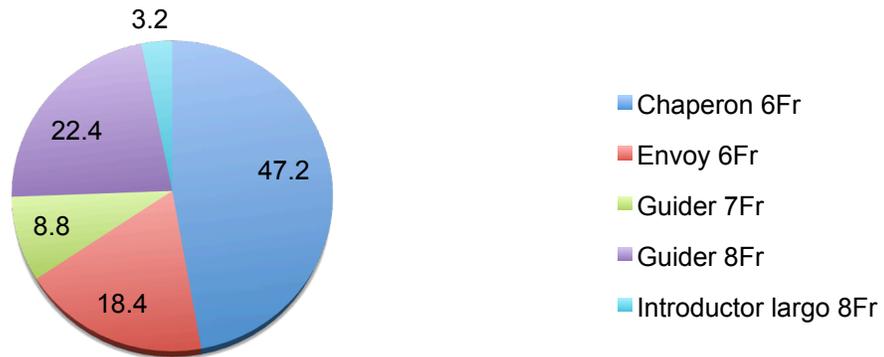
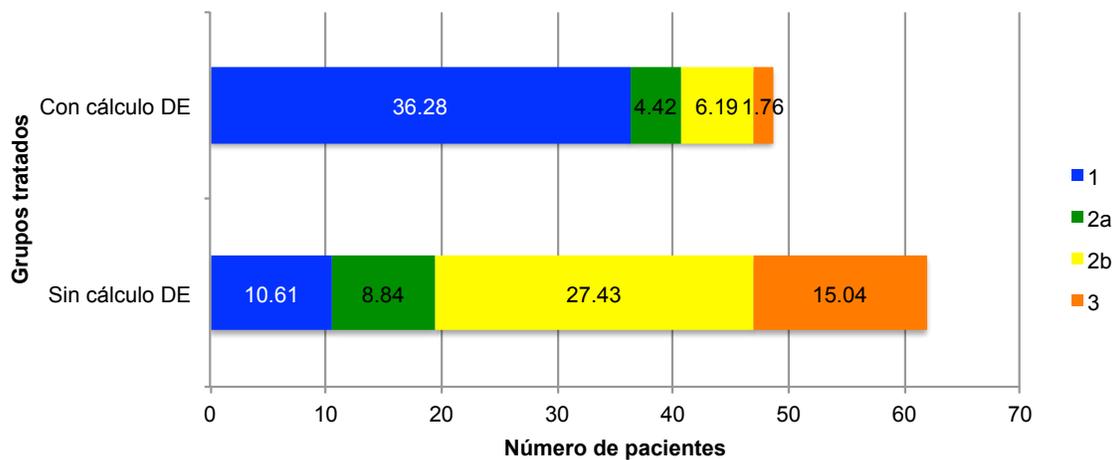
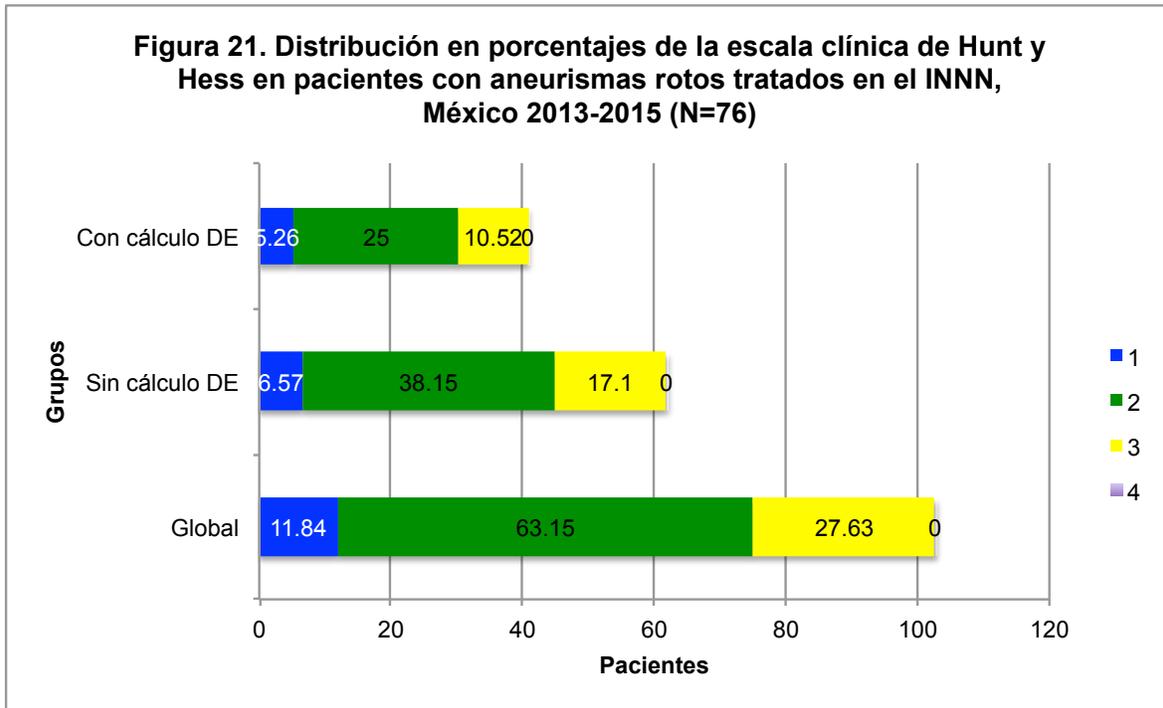


Figura 20. Distribución en porcentaje del grado de recanalización angiográfica de Roy Raymond en pacientes con aneurismas embolizados en el INNN, México 2013-2015 (N=125)

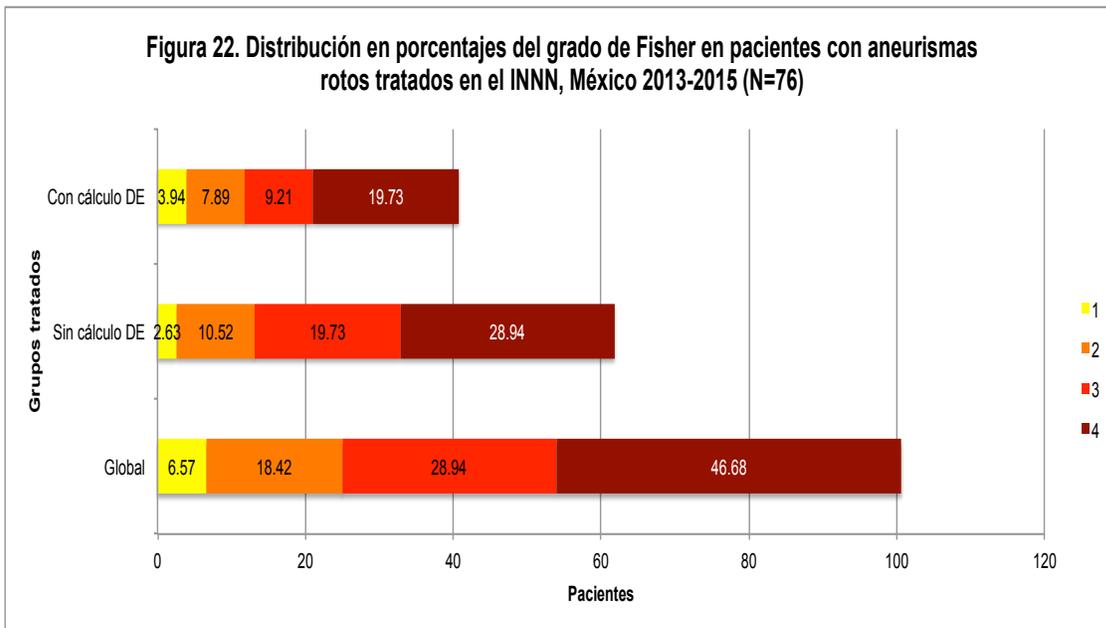


Encontramos diferencias significativas entre el grado de recanalización medido por la escala modificada de Roy-Raymond habiendo menor grado de recurrencias en

el grupo donde si fue calculada la densidad de empaquetamiento pre embolización.
 (U Mann-Whitney= 614.500 p=0.000 IC 99% 0.000-0.000)

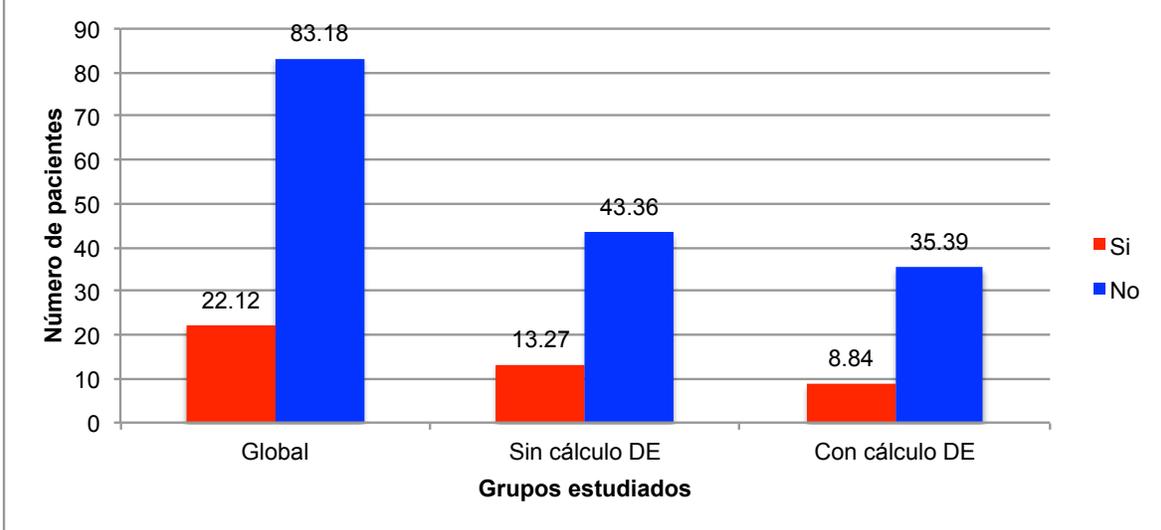


p=0.180 (U Mann-Whitney)



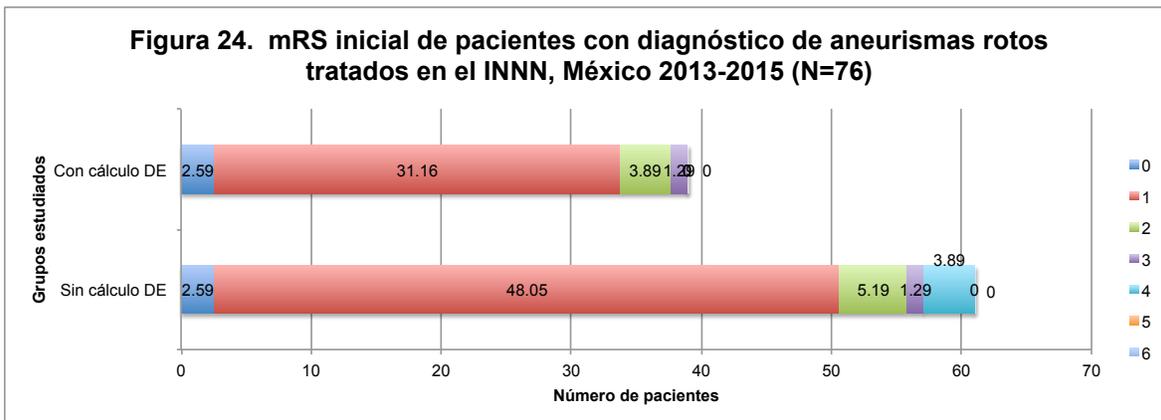
p=0.225 (U Mann-Whitney)

Figura 23. Distribución en porcentajes de los pacientes con/sin vasoespasmo con aneurismas intracraneales tratados en el INNN, México 2013-2015

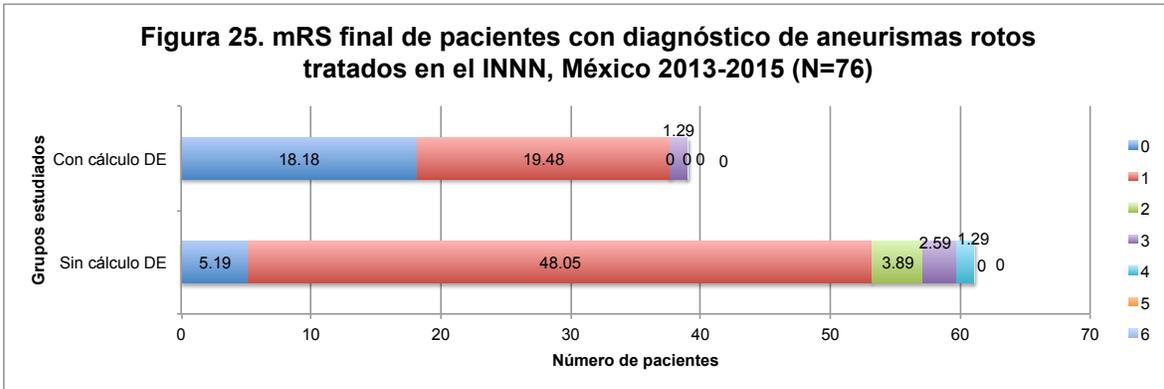


Encontramos diferencia significativas en a variable vasoespasmo encontrándose una predominancia significativa de pacientes sin vasoespasmo angiográfico (Fig. 23 $p=0.000$ IC 99% 0.000-0.000 Chi cuadrada)

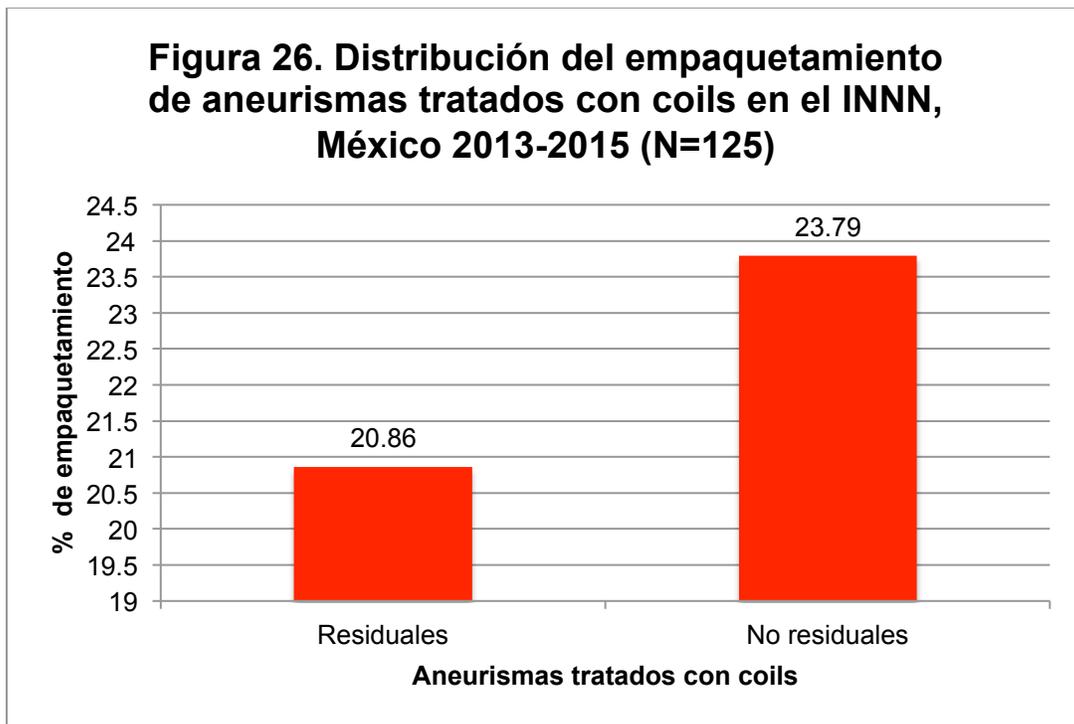
Figura 24. mRS inicial de pacientes con diagnóstico de aneurismas rotos tratados en el INNN, México 2013-2015 (N=76)



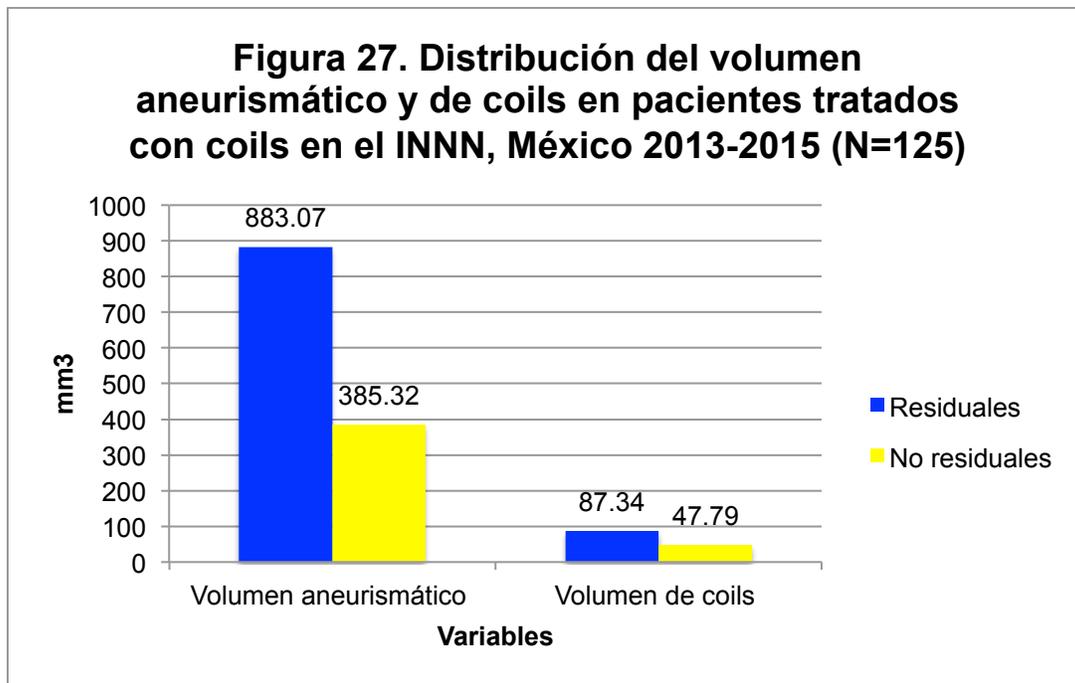
$p=0.384$ (U Mann-Whitney)



Se encontraron diferencias significativas en la escala de Rankin final a los 6 meses postratamiento con una cantidad mayor de pacientes con Rankin 0 (asintomáticos) en el grupo de aneurismas rotos donde fue calculada la densidad de empaquetamiento. (U Mann-Whitney= 410.500 p=0.000 IC 99% 0.000-0.000)



p=0.452 (t de Student)



Volumen aneurismático: $p=0.221$, volumen de coils: $p=0.130$ (t de Student)

Se determinaron mediante regresión logística aquellos factores relacionados a un buen empaquetamiento (>20%) encontrando significancia en las siguientes variables:

Aneurismas coroideos: $p=0.028$ IC 95% 0.837- 16.6

Ausencia de vasoespasmo: $p=0.017$ IC 95% 0.026-0.6

Volumen menos a 200mm³: $p=0.012$ IC 95% 0.99-1.

Asímismo se determinó el odds ratio entre empaquetamiento / género y empaquetamiento / morfología aneurismática con los siguientes resultados:

OR aneurismas esféricos: 1.910 IC 95% 1.258-2.899

OR aneurismas elipsoides: 0.268 IC 95% 0.93-0.773 (la morfología elipsoide es un factor protector para lograr adecuado empaquetamiento hasta en 73%)

OR género: 0.501 IC 95% 0.2216-1.133.

Las siguientes correlaciones tomando en cuenta la densidad de empaquetamiento fueron determinadas con el método de Spearman:

Empaquetamiento / volumen aneurismático: -0.421 (p=0.000) (Fig. 28)

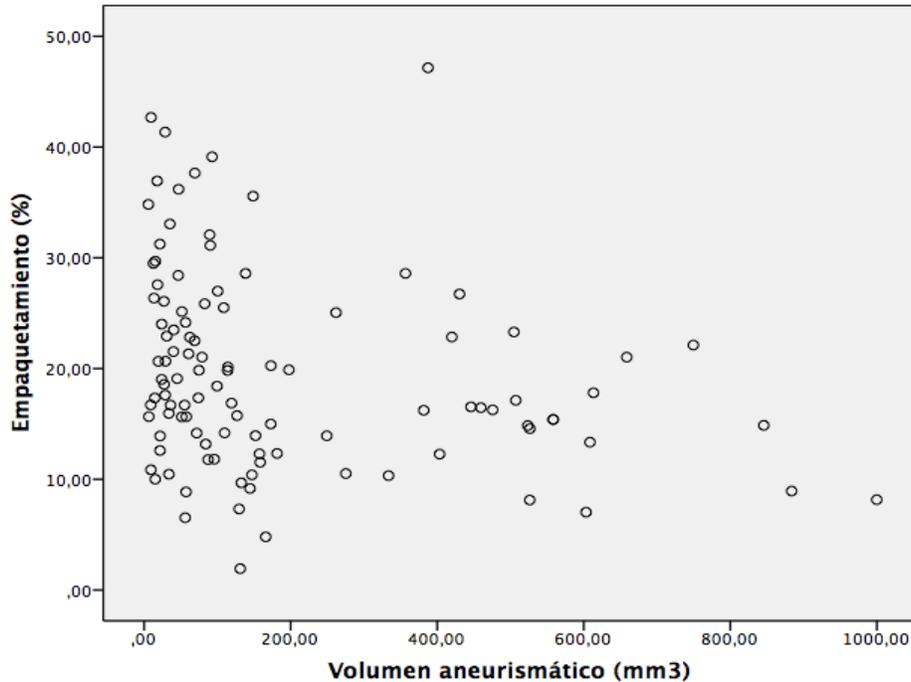
Empaquetamiento / dm cuello (mm): -0.083 (p=0.361)

Empaquetamiento / dm ecuador (mm): -0.351 (p=0.000)

Empaquetamiento / dm domo-cuello (mm): -0.384 (p=0.000)

Volumen aneurismático / volumen de coils: 0.887 (p=0.000)

Figura 28. Correlación entre volumen aneurismático y empaquetamiento de pacientes tratados con coils en el INNN, México 2013-2015. (N=125)



Las siguientes correlaciones se determinaron tomando en cuenta a los aneurismas recurrentes igualmente con el método de Pearson:

Recurrencias / empaquetamiento: 0.097 (p=0.284)

Recurrencias / volumen aneurismático: 0.254 (p=0.004)

Recurrencias / dm cuello (mm): 0.247 (p=0.006)

Recurrencias / dm ecuador (mm): 0.287 (p=0.001)

Recurrencias / dm domo-cuello (mm): 0.201 (p=0.024)

Figura 29. Correlación entre volumen aneurismático y densidad de empaquetamiento en aneurismas residuales y no residuales tratados con coils en el INNN, México 2013-2015

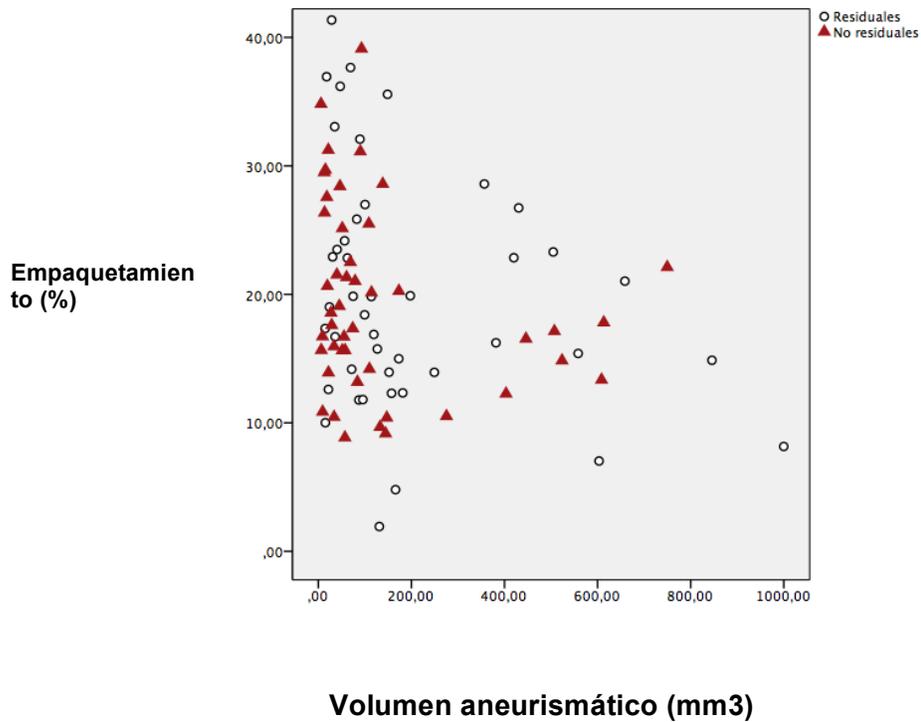


Figura 30. Correlación entre la densidad de empaquetamiento y mediciones de aneurismas (en mm) tratados con coils en el INNN, México 2013-2015

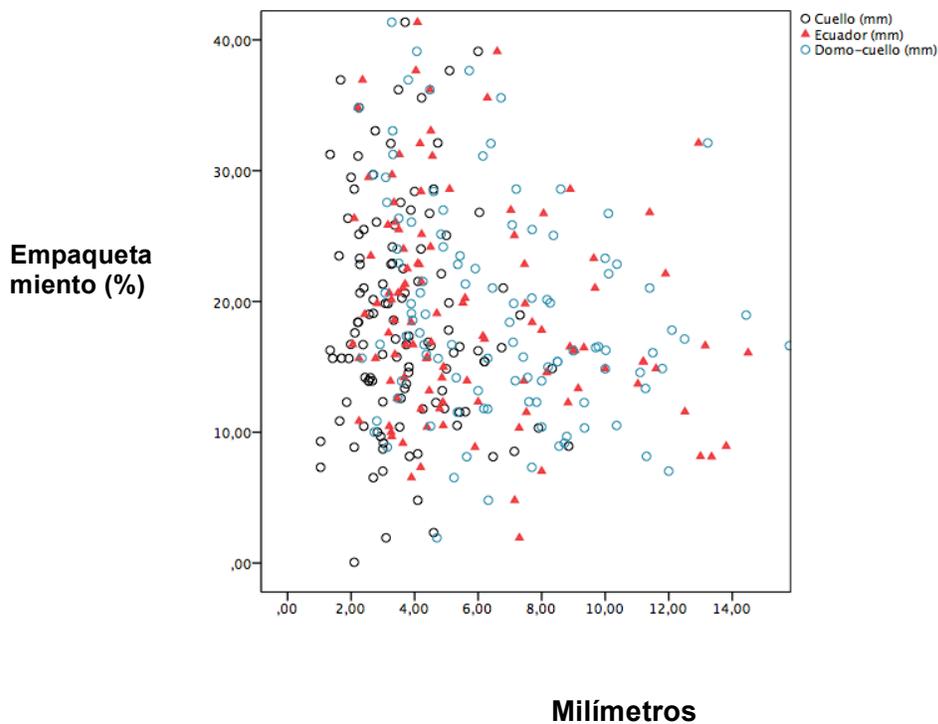


Tabla 2. Características de los pacientes con aneurismas que desarrollaron compactación y no compactación tratados con coils en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez 2013-2015, Ciudad de México, México.

N=125	Aneurismas con compactación (n = 71)	Aneurismas sin compactación (n = 54)	<i>p</i>
Volumen aneurismático mm ³ (x)	883.07	385.32	0.221*
Volumen de coils mm ³ (x)	87.34	47.79	0.130*
Densidad de empaquetamiento (%)	20.86	23.74	0.452*

* Evaluado con la prueba t de Student

Caso Ilustrativo.

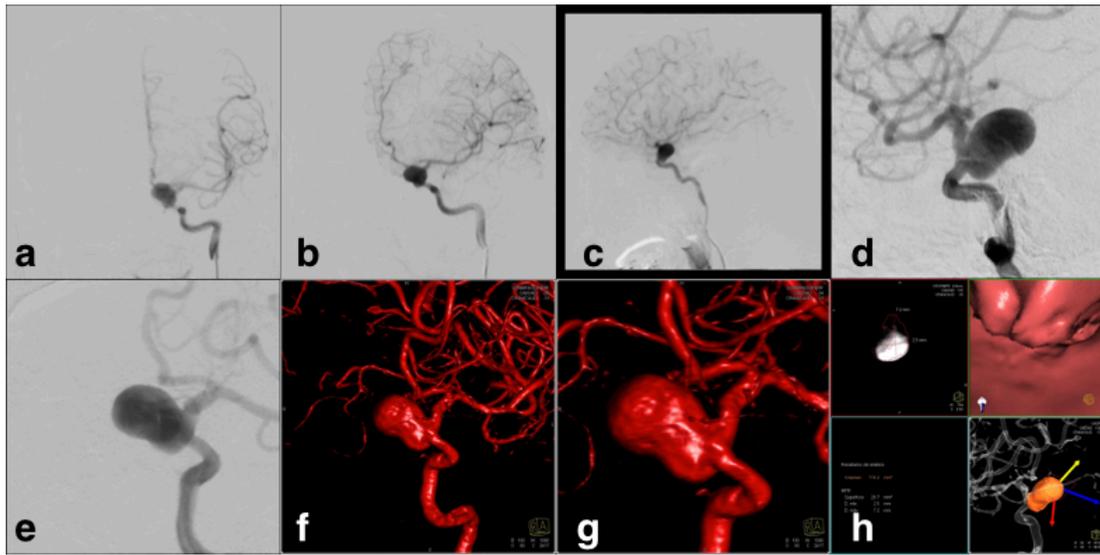


Figura 31. Angiografía con sustracción digital en proyecciones AP (a), oblicua (b) y lateral (c) con proyecciones especiales con zoom (d,e) y reconstrucciones tridimensionales (f,g) que demuestran aneurisma sacular paraclinoides Barami IIIa izquierdo con cálculo volumétrico a partir de la estación de trabajo del angiógrafo.

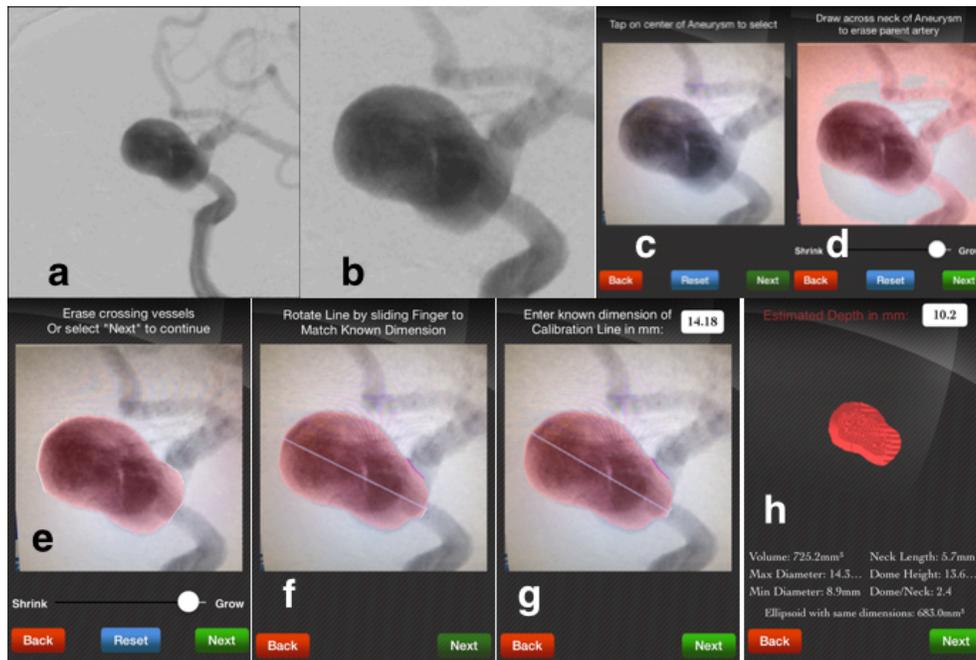


Figura 32. En proyección de trabajo se tomó fotografía con iPhone y mediante la app Angiosuite se realizó el cálculo del volumen aneurismático a partir del diámetro mayor del aneurisma.



Figura 33. Con la misma app se calculó de manera prospectiva el empaquetamiento aneurismático con coils eligiendo aquellos que pudieran lograr una densidad de empaquetamiento en este caso de mas de 24% por tratarse de un aneurisma de >600mm³ (725.2mm³).

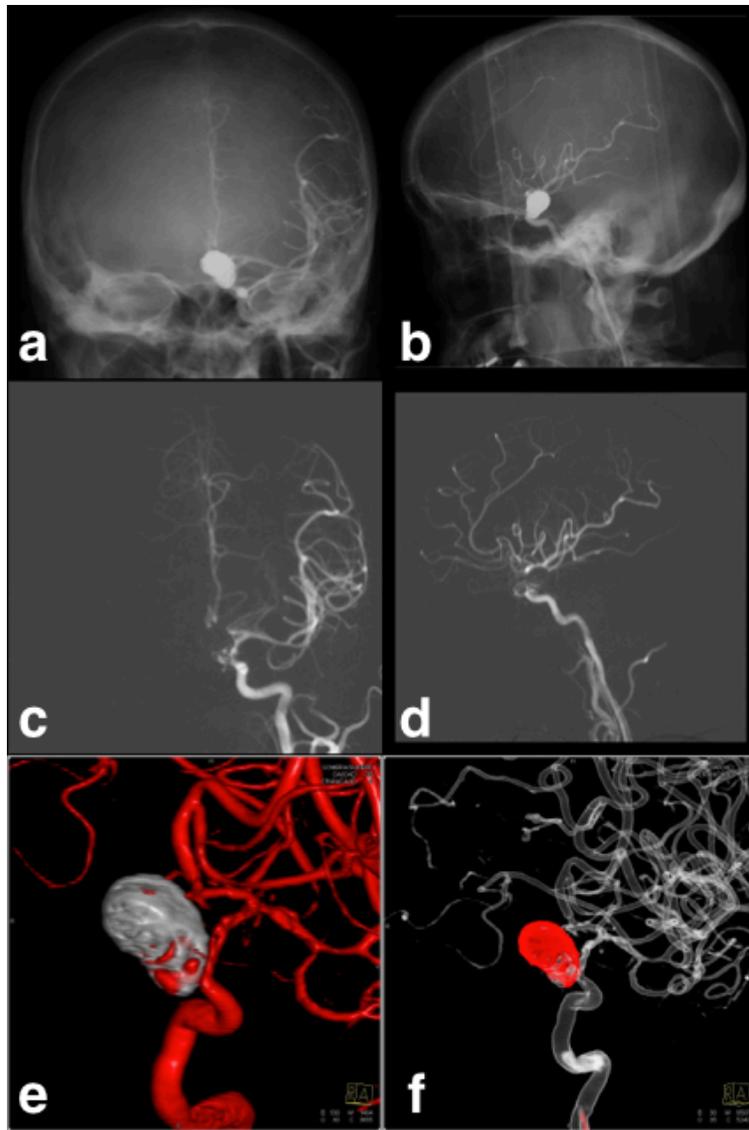


Figura 34. Los disparos angiográficos a través de arteria carótida interna izquierda en proyecciones AP y lateral sin y con sustracción digital (a/c y b/d, respectivamente) demostraron inmediatamente después de la embolización ausencia de opacificación aneurismática y adecuado empaquetamiento lo cual se confirma mediante reconstrucciones tridimensionales (e,f).

Discusión.

Uno de los problemas más demostrados y estudiados del tratamiento endovascular con coils de aneurismas intracraneanos es el riesgo de compactación a largo plazo en aneurismas cuya masa de coils es poco densa o en aneurismas grandes o gigantes con cuellos anchos que no permiten un empaquetamiento adecuado (5, 13). Hay una consternación creciente de esta situación y por ello la necesidad de buscar estrategias que permitan lograr mejores grados de empaquetamientos o exclusiones de la circulación ha estado en creciente evolución con el advenimiento de técnicas de embolización con balón / asistido con stent o nuevos dispositivos como los diversores de flujo. Hay dos factores perfectamente descritos de los cuales depende la recurrencia aneurismática en aneurismas tratados con coils: pobre densidad de empaquetamiento e inadecuada distribución uniforme de las espirales en el lumen aneurismático (12, 22, 25, 30).

Diversos autores ya describieron la relación definitiva entre volumen aneurismático/densidad de empaquetamiento y recurrencias a largo plazo, confirmando la esencia básica, común y generalizada de la técnica que es implantar la mayor cantidad de coils intrasaculares, y que la mayoría de recurrencias suceden en aneurismas grandes o gigantes que generalmente tienen porcentajes bajos de empaquetamiento. Nuestro estudio confirma los mismos hallazgos al encontrar una correlación inversamente proporcional entre empaquetamiento y volumen aneurismático y entre empaquetamiento y los diámetros mayores del aneurisma, llámese ecuador y diámetro domo-cuello (21, 22, 24). Un factor que altera significativamente el empaquetamiento es el cuello aneurismático, considerándose factor de riesgo para lograr bajas densidades de empaquetamiento un cuello ancho o de más de 4mm (33). Los aneurismas de morfología esférica por lo general tienen diámetros similares de longitud, anchura y cuello, y esta es la razón por lo cual consideramos que en nuestro estudio la morfología elipsoide favoreció mejores densidades de empaquetamiento.

En nuestro estudio mejores puntajes de Rankin a 6 meses fueron encontrados en

los aneurismas rotos que se trataron con el cálculo prospectivo del empaquetamiento; sin embargo creemos que no está directamente relacionado con el cálculo prospectivo del empaquetamiento, sino que obedece a una disminución de retratamientos y de aneurismas residuales, aunque este tema tiene que evaluarse con adecuada metodología y con un mejor diseño del estudio.

Sabemos por diferentes estudios que la densidad de empaquetamiento está subordinada a una correcta y exacta determinación del volumen aneurismático, ya que su inadecuada valoración puede terminar en cálculos sobre o subestimados, según sea el caso (17, 19, 37). Las herramientas con las que contamos hoy en día nos permiten 1) calcular el volumen aneurismático con una variación mínima respecto al volumen real y 2) predecir el grado de empaquetamiento con uno u otro coil, y de esta manera plantear la selección de coils de manera ordenada, prospectiva y sistemática, que fue lo que se realizó en este estudio encontrando disminución de las recurrencias a seis meses en comparación con los pacientes en donde se planteó la selección de coils basándose en la mera medición del domo-cuello. Similares resultados no han sido descritos hasta ahora en la literatura, sin embargo tenemos conocimiento de que las desventajas inherentes al diseño de ese estudio obligan a realizar ensayos clínicos aleatorizados con mayor poder estadístico.

Conclusiones.

1. La predicción del empaquetamiento previo a la embolización de un aneurisma con coils puede mejorar la selección de coils permitiendo disminución de recurrencias (compactación) a seis meses.
2. Los factores que se relacionan a un buen empaquetamiento son: aneurismas de localización coroidea (anterior), aneurismas de <math><200\text{mm}^3</math> de volumen y ausencia de vasoespasmos.
3. La morfología elipsoide es un factor protector para buen empaquetamiento.
4. La densidad de empaquetamiento es inversamente proporcional al volumen aneurismático, al diámetro del ecuador y al diámetro domo-cuello.
5. La compactación de coils tras el tratamiento endovascular con coils es directamente proporcional al volumen aneurismático, el tamaño del cuello, ecuador y diámetro domo-cuello.

Referencias.

1. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2006;354(4):387-96.
2. Connolly ES, Jr., 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; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(6):1711-37.
3. Mohr JP. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: Mohr JP, editor. *Stroke: Pathophysiology, diagnosis and management*. 5th ed. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1451.
4. Bussell 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; a journal of cerebral circulation*. 2008;39(11):2997-3002.
5. Harrigan MR. Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. In: Harrigan MR, editor. *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique*. University of Alabama Birmingham, AL. USA: Springer; 2013. p. 483-571.
6. Santos Franco JA, Zenteno M, Lee A, Vinuela F, Modenesi Freitas JM, Vega Montesinos S. [Endovascular approach in the management of intracranial aneurysms. Part 1: basic concepts and devices]. *Gaceta medica de Mexico*. 2012;148(2):169-79.
7. Zenteno M, Santos Franco JA, Lee A, Vinuela F, Modenesi Freitas JM, Vega Montesinos S. [Endovascular approach in the management of intracranial aneurysms. Part 2: indications and therapeutic strategy]. *Gaceta medica de Mexico*. 2012;148(2):180-91.
8. Hui FK, Fiorella D, Masaryk TJ, Rasmussen PA, Dion JE. A history of detachable coils: 1987-2012. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;6(2):134-8.

9. White JB, Ken CG, Cloft HJ, Kallmes DF. Coils in a nutshell: a review of coil physical properties. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2008;29(7):1242-6.
10. Mehra M, Hurley MC, Gounis MJ, King RM, Shaibani A, Dabus G, et al. The impact of coil shape design on angiographic occlusion, packing density and coil mass uniformity in aneurysm embolization: an in vitro study. *Journal of neurointerventional surgery*. 2011;3(2):131-6.
11. Morales HG, Kim M, Vivas EE, Villa-Uriol MC, Larrabide I, Sola T, et al. How do coil configuration and packing density influence intra-aneurysmal hemodynamics? *AJNR American journal of neuroradiology*. 2011;32(10):1935-41.
12. Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Dai D, Kallmes DF, Frangi AF. Analysis and quantification of endovascular coil distribution inside saccular aneurysms using histological images. *Journal of neurointerventional surgery*. 2013;5 Suppl 3:iii33-7.
13. Chueh JY, Vedantham S, Wakhloo AK, Carniato SL, Puri AS, Bzura C, et al. Aneurysm permeability following coil embolization: packing density and coil distribution. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014.
14. Morales HG, Larrabide I, Geers AJ, Aguilar ML, Frangi AF. Newtonian and non-Newtonian blood flow in coiled cerebral aneurysms. *Journal of biomechanics*. 2013;46(13):2158-64.
15. Morales HG, Larrabide I, Kim M, Villa-Uriol MC, Macho JM, Blasco J, et al. Virtual coiling of intracranial aneurysms based on dynamic path planning. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2011;14(Pt 1):355-62.
16. Tamatani S, Ito Y, Abe H, Koike T, Takeuchi S, Tanaka R. Evaluation of the stability of aneurysms after embolization using detachable coils: correlation between stability of aneurysms and embolized volume of aneurysms. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(5):762-7.
17. Woodward K, Forsberg DA. AngioSuite: an accurate method to calculate aneurysm volumes and packing densities. *Journal of neurointerventional surgery*. 2013;5 Suppl 3:iii28-32.

18. Hanley M, Zenzen WJ, Brown MD, Gaughen JR, Evans AJ. Comparing the Accuracy of Digital Subtraction Angiography, CT Angiography and MR Angiography at Estimating the Volume of Cerebral Aneurysms. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2008;14(2):173-7.
19. Piotin M, Daghman B, Mounayer C, Spelle L, Moret J. Ellipsoid approximation versus 3D rotational angiography in the volumetric assessment of intracranial aneurysms. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2006;27(4):839-42.
20. Fanning NF, O'Dwyer HM, Bowden JA, Brennan PR, Thornton J. Accuracy of Voxel-Based and Algebraic Formula-Based Methods in Quantifying Cerebral Aneurysm Volume by 3D-Rotational Digital Subtraction Angiography. An In-Vitro and In-Vivo Study. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 2005;11(1):35-40.
21. Satoh K, Matsubara S, Hondoh H, Nagahiro S. Intracranial Aneurysm Embolization Using Interlocking Detachable Coils. Correlation between Volume Embolization Rate and Coil Compaction. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*. 1997;3 Suppl 2:125-8.
22. Sluzewski M, van Rooij WJ, Slob MJ, Bescos JO, Slump CH, Wijnalda D. Relation between aneurysm volume, packing, and compaction in 145 cerebral aneurysms treated with coils. *Radiology*. 2004;231(3):653-8.
23. Tsutsumi M, Aikawa H, Nii K, Hamaguchi S, Etou H, Sakamoto K, et al. Early ceasing of intra-aneurysmal contrast opacification during coil embolization in ruptured aneurysms compared with unruptured aneurysms. *Neurosurgery*. 2011;69(3):651-8; discussion 8.
24. Leng B, Zheng Y, Ren J, Xu Q, Tian Y, Xu F. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014;6(8):595-9.

25. Slob MJ, Sluzewski M, van Rooij WJ. The relation between packing and reopening in coiled intracranial aneurysms: a prospective study. *Neuroradiology*. 2005;47(12):942-5.
26. Mascitelli JR, Patel AB, Polykarpou MF, Patel AA, Moyle H. Analysis of early angiographic outcome using unique large diameter coils in comparison with standard coils in the embolization of cerebral aneurysms: a retrospective review. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014.
27. Wakhloo AK, Gounis MJ, Sandhu JS, Akkawi N, Schenck AE, Linfante I. Complex-shaped platinum coils for brain aneurysms: higher packing density, improved biomechanical stability, and midterm angiographic outcome. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2007;28(7):1395-400.
28. Kawanabe Y, Sadato A, Taki W, Hashimoto N. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing density and coil compaction. *Acta neurochirurgica*. 2001;143(5):451-5.
29. Piotin M, Mandai S, Murphy KJ, Sugi K, Gailloud P, Martin JB, et al. Dense packing of cerebral aneurysms: an in vitro study with detachable platinum coils. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2000;21(4):757-60.
30. Sadasivan C, Lieber BB. Numerical Investigation of Coil Configurations That Provide Ultra-High Packing Density of Saccular Aneurysms. *Journal of medical devices*. 2009;3(4):41005.
31. Yu SC, Wong WC, Chung AC, Lee KT, Wong GK, Poon WS. Does endoluminal coil embolization cause distension of intracranial aneurysms? *Neuroradiology*. 2006;48(9):653-60.
32. Roy D, Raymond J, Bouthillier A, Bojanowski MW, Moumdjian R, L'Esperance G. Endovascular treatment of ophthalmic segment aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1997;18(7):1207-15.
33. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(9):1998-2004.
34. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of

aneurysms with detachable coils. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(6):1398-403.

35. O'Hare AM, Fanning NF, Ti JP, Dunne R, Brennan PR, Thornton JM. HydroCoils, occlusion rates, and outcomes: a large single-center study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2010;31(10):1917-22.

36. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, Polykarpou MF, Patel AA, Doshi AH, et al. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *Journal of neurointerventional surgery*. 2014.

37. Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Kuratsu J. Evaluation of the stability of small ruptured aneurysms with a small neck after embolization with Guglielmi detachable coils: correlation between coil packing ratio and coil compaction. *Neurosurgery*. 2005;56(4):785-92; discussion -92.