



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**SIZE RATIO Y HORTHO INDICES MORFOMETRICOS COMO
FACTOR DE RIESGO PARA LA RUPTURA DE ANEURISMAS
INTRACRANEALES**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROCIRUJANO

P R E S E N T A:

CARLOS FRANCISCO DEL RIO OLIVARES



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JUAN CARLOS LUJAN GUERRA**

Registro de tesis: 351.2018

CIUDAD DE MEXICO, MEXICO, 2018



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. Mauricio Di Silvio López
Subdirección de Enseñanza e Investigación

Dr. Antonio M Zárate Méndez
Jefe de Servicio Neurocirugía
Profesor titular del curso de Neurocirugía

Dr. Juan Carlos Lujan Guerra
Asesor de Tesis
Profesor Adjunto del Curso de Alta Especialidad en Cirugía Cerebrovascular
Médico adscrito al Servicio de Neurocirugía

Dr. Carlos Francisco Del Rio Olivares
Residente del Curso de Neurocirugía
Autor de Tesis

CONTENIDO

Marco Teorico.....	05
Planteamiento del Problema	12
Justificacion	13
Hipotesis	14
Objetivos	14
Metodologia	14
Operacionalizacion de las Variables	16
Analisis Estadistico	16
Consideraciones Eticas	17
Cronograma de Actividades	18
Resultados	19
Discusion.....	22
Conclusiones	23
Referencias	23

ABREVIATURAS.

ACIoph=Segmento Oftalmico de la Arteria Carótida Interna

ACI=Arteria Carótida Interna

ACIb=Arteria Carótida Interna Bifurcación

AcomP=Arteria Comunicante Posterior

ACM = Arteria Cerebral Media

ACM1bi= Arteria Cerebral Media segmento M1 bifurcación

ACM2= Arteria Cerebral Media segmento M2

ACA= Arteria Cerebral Anterior

AcomA=Arteria Comunicante Anterior

ACA2= Arteria Cerebral Anterior segmento A2

AB= Arteria Basilar.

ACP= Arteria Cerebral Posterior

PACS = *Picture Archiving and Communication System*

SIAH= sistema integral de administración hospitalaria

Size Ratio y H ortho Índices Morfometricos como Factor de Riesgo para la Ruptura de Aneurismas Intracraneales

Marco teórico

Introduccion

Uno de los problemas y retos al que se enfrenta un neurocirujano es a la hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática, debido a la alta morbimortalidad que presenta. La incidencia anual va de 6 a 21.6 casos por 100,000 habitantes, con un riesgo de ruptura anual de 1.3%, aumentando este riesgo hasta el 6% anual en aneurismas mayores de 25 mm²⁻⁷.

Dentro de los factores de riesgo para ruptura aneurismática encontramos: el tamaño, a mayor dimensión, mayor riesgo de ruptura; la localización, los aneurismas de la circulación posterior, especialmente los del tope de la basilar, tienen mayor riesgo que aquellos de la circulación anterior, una excepción son aquellos del segmento comunicante de la carótida interna, los cuales tienen riesgo similar a los basilares⁸; la forma, aquellos aneurismas irregulares, multilobulados tienen mayor riesgo de ruptura que aquellos esféricos y de paredes regulares⁹. Un riesgo que se debe de considerar es aquellos aneurismas que han presentado síntomas no hemorrágicos, sobretodo aquellos de reciente inicio, que indica cambios recientes en la morfología, y que incrementa el riesgo de ruptura¹⁰. Otro factor de riesgo es la historia familiar, pues se ha observado mayor riesgo de ruptura y a edades más tempranas en pacientes con historia de familiares con ruptura aneurismática¹¹. Finalmente la historia previa de ruptura de un aneurisma es un factor de riesgo para aneurismas de otras localizaciones⁸.

Dentro de los factores de riesgo para la formación de aneurismas encontramos: la edad y el sexo, donde el sexo femenino tiene mayor riesgo de formación y crecimiento de aneurismas y la edad de mayor incidencia es de 40-60 años. El tabaquismo aumenta el riesgo de crecimiento de aneurismas previamente formados, así como incrementa el riesgo de ruptura. Por último la condición genética con una incidencia en familiares de primer grado de 9 a 11%, también asociado a síndromes como la enfermedad renal poliquística así como colagenopatías⁶.

En el presente trabajo nos enfocaremos en aquellos factores de riesgo morfológicos del aneurisma enfocándonos en el Size Ratio (H_{max}/D_{parent}) y Hortho en base a que se observaron como predictores de ruptura significativos y así poder establecer guías de manejo mejor establecidas para reducir los índices de morbimortalidad por ruptura aneurismática.

Antecedentes

Un aneurisma es una dilatación arterial anormal que emerge 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.

La prevalencia de aneurismas intracraneales en la población general es de 2 a 5%, incrementándose con la edad, habiendo un pico en el grupo de edad de 60 a 79 años con una relación hombre:mujer de 1:1.3. Existen condiciones que aumentan la prevalencia, tales como la enfermedad de riñón poliquístico, aterosclerosis intracraneal, tumores intracraneales e historia de aneurismas familiares. Los factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de aneurismas intracraneales es el tabaquismo, hipertensión arterial, uso de alcohol, aterosclerosis y uso fuerte de cafeína.

Los aneurismas intracraneales son la causa más importante (80%) de hemorragia subaracnoidea (HSA) no traumática. La ruptura aneurismática ocasiona una mortalidad de 16-38% en los primeros 30 días, con un porcentaje de dependencia en los sobrevivientes de 10-20%. Sin embargo, debido al hecho de que la ruptura puede ser un evento tan catastrófico, prevenir el manejo de lesiones en alto riesgo es imperativo. Varios grupos han encontrado datos concluyentes en la historia natural de aneurismas no rotos. El estudio ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm) fue diseñado y conducido proveer dicha información, así como otros que reforzaron la dependencia del riesgo de ruptura a la morfología y localización del aneurisma.

De acuerdo a su morfología, los aneurismas pueden dividirse en saculares (abultamientos localizados de la pared arterial) y fusiformes (dilatación circunferencial de un segmento arterial).

Comúnmente, los aneurismas saculares se originan de puntos de bifurcación arterial, donde existen interrupciones en la capa media, aunque también en menor medida pueden localizarse en puntos donde no se asocie una rama arterial. Por su tamaño, los aneurismas se pueden clasificar en baby (<2mm), pequeños (2-6mm), medianos (6-10mm), grandes (10-25mm) y gigantes (>25mm).

The ISUIA concluyó que los aneurismas < 7 mm en tamaño de la circulación anterior tienen una tasa anual de riesgo de ruptura de 0-0.1% por año. Sin embargo, este estudio tuvo una alta crítica por dicha estimación que era muy por debajo de estudios previos. El obstáculo principal en la evaluación cumulativa del riesgo de ruptura es que éticamente un paciente con alto riesgo no puede dejarse sin manejo, es poco probable subestimar un verdadero riesgo de ruptura. En respuesta a esto surgieron varios estudios que se enfocan en comparar parámetros anatómicos y morfológicos de aneurismas rotos con no rotos para elucidar los factores de riesgos asociados.

Dada la variabilidad en los diseños de los estudios, los parámetros en los que se enfocan, la selección de casos, y las conclusiones tan distintas la necesidad de buscar los mejores índices (bidimensionales o tridimensionales) o definiciones de

mediciones se hace cada vez más intrincada y necesaria para determinar el riesgo de ruptura de un aneurisma incidental.

Existen diversos estudios concernientes a la historia natural de aneurismas no rotos, donde se describen riesgos de ruptura desde 1% hasta 2.7%; sin embargo el estudio más grande hasta ahora (ISUIA, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) que reclutó 4060 pacientes en 53 centros de Estados Unidos, Canadá y Europa, concluyó que la tasa de ruptura de aneurismas <7mm de circulación anterior es muy baja en pacientes sin antecedentes de HSA (0.05%). En aquellos mayores a 25 mm el riesgo anual fue de 6% durante el primer año. También se encontró que los aneurismas de la circulación posterior tienen mayor riesgo de ruptura en comparación con los de la circulación anterior.

Los aneurismas intracraneales no rotos se encuentran en un 3% en la población general. Este número se encuentra en aumento debido a su descubrimiento incidental por el uso elevado de estudios de imagen. A pesar de esta situación, las guías de manejo para aneurismas intracraneales no rotos permanecen unidimensionales aún siendo tratados cada vez más aneurismas no rotos. Las decisiones del manejo se han realizado en su mayoría en base al tamaño y localización del aneurisma desde el estudio ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm). Las publicaciones recientes del estudio grande prospectiva Unruptured Cerebral Aneurysm Study (UCAS) de Japón propicio a reforzar la dependencia del riesgo de ruptura a la localización y la morfología del aneurisma.

Esto ha llevado a aumentar el interés en estudios de factores de riesgo asociados a la ruptura de aneurismas intracraneales estratificando dirigido a localización con un énfasis particular en la morfología. Existiendo estudios que tratan de identificar parámetros morfológicos simples que puedan ser identificados clínicamente. Estos parámetros generalmente describen uno de tres aspectos hemodinámicos de los aneurismas: morfología intrínseca del aneurisma en sí mismo (intrínsecos), la relación entre el aneurisma y los vasos paterno y postaneurismático (transicional), y la relación con la vasculatura circundante (extrínsecos).

Tamaño del aneurisma y localización

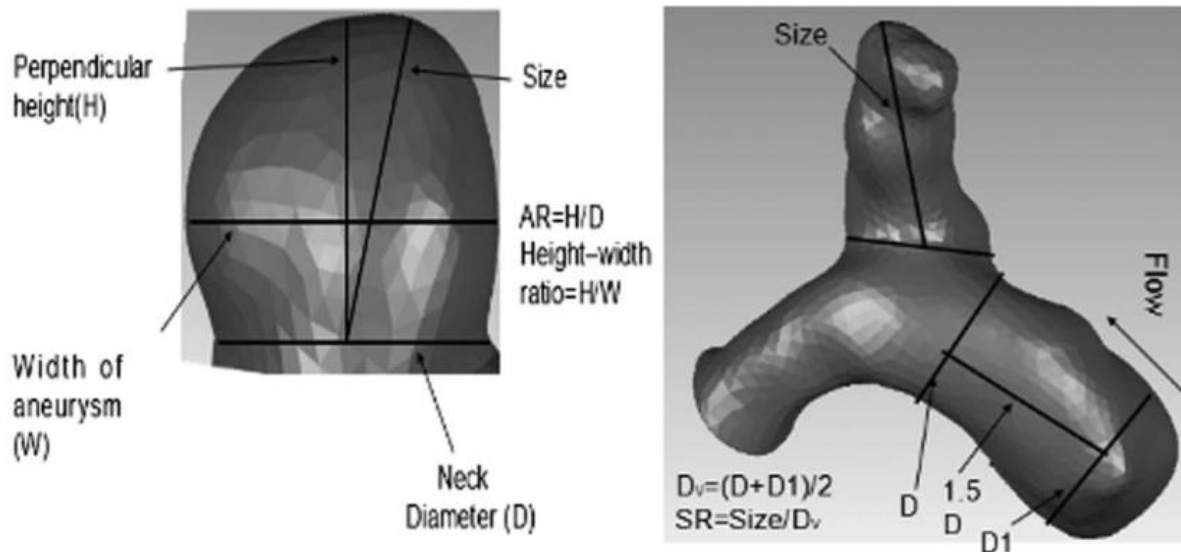
Dos de las características más básicas de los aneurismas intracraneales son su tamaño y su localización. Consistentemente, los investigadores reportaron que el tamaño era un factor incuestionable del riesgo de ruptura. Máxime, los aneurismas de circulación posterior habían sido señalados como los más frecuentemente rotos en comparación a aneurismas similares pero en la circulación anterior. Sin embargo, a pesar de décadas de observación, pocos estudios han examinado aneurismas intracraneales no rotos de manera prospectiva en centros internacionales y con una población heterogénea. Lo que intentó hacer el estudio de ISUIA fue elucidar la historia natural de dichas lesiones

en una población internacional, siendo el primer estudio en el New England Journal of Medicine en Diciembre 1998.

El estudio fue un estudio dividido en dos cohortes, una retrospectiva observacional de aneurismas no rotos, de 1449 pacientes con 1937 aneurismas (Grupo 1 aneurismas , 10 mm en circulación anterior riesgo ruptura 0.05% por año, Grupo 2 0.5%) y otra prospectiva de 1172 pacientes, para evaluar el riesgo quirúrgico. En este estudio la morbilidad y mortalidad quirúrgica fue mucho más elevado que lo reportado previamente. Los pacientes de la cohorte retrospectiva que recibieron tratamiento quirúrgico dentro de 30 días fueron excluidos, y el numero de pacientes no fue revelado. Estos aneurismas comprendieron aquellos en el grupo de mayor riesgo. Los que se encontraban en localizaciones del menor riesgo, como del segmento cavernoso carotídeo, están sobre representados. De tal manera, varios pacientes murieron posterior a hemorragia intracraneal de origen desconocido, un diagnostico sospechoso en pacientes con aneurisma diagnosticado. Aun así, este estudio demostró que el tamaño era un factor de riesgo para ruptura.

El ISUAI publico un segundo estudio de seguimiento en The Lancet en Julio 2003. Este siguió más enfocado el riesgo de ruptura en base a localización y tamaño, específicamente evaluando los riesgo quirúrgicos y endovasculares. Las tasas a cinco años de ruptura sin una HSA previa, en aneurismas de circulación anterior (sin incluir segmento cavernoso carotídeo o arteria comunicante posterior) fue 0, 2.6, y 14.5% para aneurismas de < 7, 7 -12 mm, y 13-24 mm, respectivamente, comparado con tasas de 2.5, 14.5, y 18.4% para el mismo tamaño en la circulación posterior (incluyendo aneurismas de arteria comunicante posterior). Los pacientes con historia de HSA previa de < 7 mm tenían una tasa de 0.1% por año. Este estudio tuvo varias limitaciones y críticas, por resultados no consistentes con numerosos estudios en la literatura respecto al riesgo de ruptura de los aneurismas no rotos, sin embargo, fue el primer estudio grande, internacional, prospectivo que se uso para discusión de los casos con los pacientes.

Varios estudios han comparado el tamaño del aneurisma rotos con no rotos, y consistentemente los rotos son de mayor tamaño que los no rotos. Típicamente los resultados muestran un tamaño promedio de aneurismas no rotos de 4 a 6 mm, y de los rotos de 5 a 8 mm, que es estadísticamente significativo. A pesar de esto, la mayoría de los aneurismas rotos o no son < 7 mm, un porcentaje substancial de los rotos es < 5 mm. Por lo tanto parece ser que el tamaño y la localización no son un parámetro que se pueda usar solo para decidir el tratamiento pero pueden servir como guía en lesiones de alto riesgo.

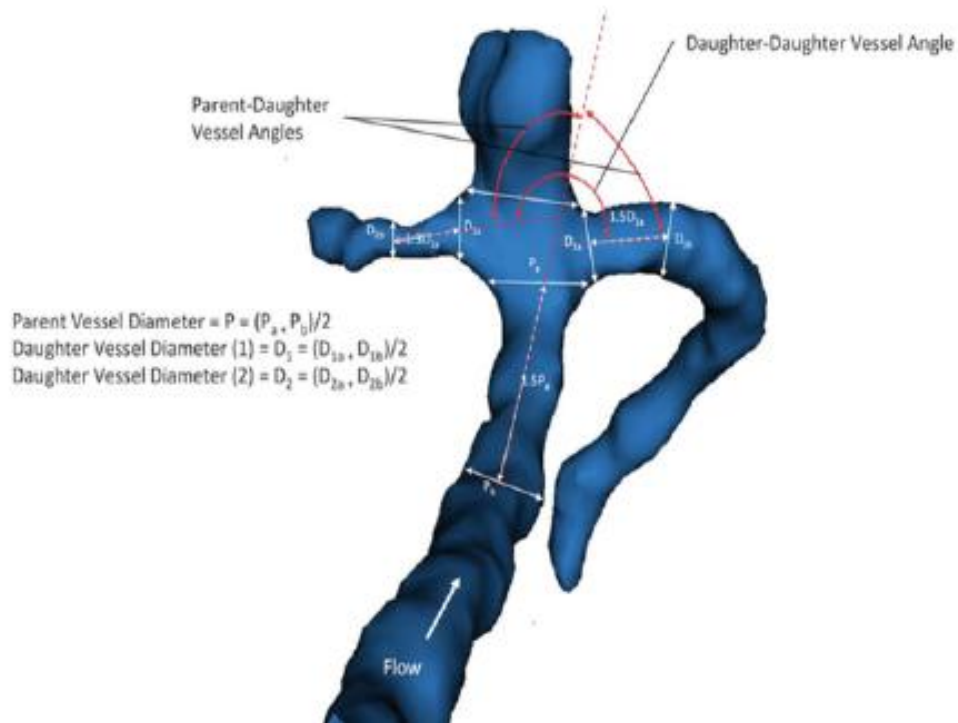


Geometría, orientación y relación vascular del aneurisma

Se han examinado varios parámetros de la morfología del aneurisma en la mayoría de los estudios describiendo la geometría de la lesión, además de los ya existentes enfocados a la localización, tamaño, volumen, aspect ratio, y ángulo del aneurisma. Estas últimas características morfológicas son las que han recibido la mayor atención para evaluar el riesgo de ruptura.

De manera específica, los parámetros morfológicos intrínsecos del aneurisma son la forma del mismo categorizado como regular, irregular (lobulaciones) o daughter sacs, estos últimos dos con la asociación más elevada al riesgo de ruptura. Los parámetros morfométricos intrínsecos incluyen la altura máxima, diámetro máximo, ancho máximo, altura ortogonal, ancho ortogonal, diámetro máximo del cuello, diámetro mínimo del cuello, es decir, la geometría del aneurisma.

Existen varios parámetros transicionales que caracterizan la relación del aneurisma con la vasculatura, incluyen el size ratio y el ángulo de flujo, que se describen posteriormente en los índices morfométricos/hemodinámicos. Así mismo, otros parámetros extrínsecos, son los que se encuentran en relación con la orientación respecto a los vasos y que afectan las tensiones hemodinámicas del aneurisma, dados por los ángulos entre los vasos y la lesión. El ángulo entre los vasos paterno (preaneurismático) y postaneurismáticos, que es compuesto por el promedio de los ángulos formados entre las líneas centrales de los vectores de la arteria paterna y la postaneurismática. El ángulo vaso postaneurismático-postaneurismático es el que se forma entre un par de vasos postaneurismáticos en los localizados en bifurcaciones, el cual puede tener influencia en las dinámicas de flujo encontradas en el punto de formación del aneurisma en la respectiva bifurcación en cuestión.



Índices de hemodinámica y morfometría del aneurisma

Recientemente, independientemente del tamaño de los aneurismas, diversos índices que relacionan algunos aspectos morfométricos de los aneurismas cerebrales han intentado predecir la ruptura aneurismática. De estos destacan el Aspect Ratio (altura del aneurisma/diámetro del cuello), el Bottleneck factor (ancho aneurismático/diámetro del cuello) el Size Ratio (altura del aneurisma/diámetro del vaso paterno) y el Height/Width Ratio (Alto/Ancho del aneurisma). Algunos otros parámetros menos estudiados se refieren a características tridimensionales de los aneurismas (volumen, índice de no-esfericidad, índice de ondulación) y la angulación del aneurisma con respecto al vaso paterno (el vaso de donde surge el aneurisma) y el ángulo del flujo sanguíneo con respecto a la inclinación del domo aneurismático.

El Aspect Ratio ha sido el parámetro más estudiado, siendo inicialmente descrito como punto de corte por Ujiie et al. el valor de >1.6 como riesgo de ruptura, sin embargo, en diferentes estudios se han descrito puntos de corte más altos o bajos de 1.6, demostrando que la predicción de ruptura no puede basarse en este índice solamente. De manera generalizada se concuerda que a mayor valor de Aspect Ratio, mayor es el riesgo de ruptura.

El Bottleneck Factor es un parámetro que ha sido estudiado en pocas series, siendo inicialmente descrito por Raghavan et al. con un punto de corte de >1.3 como riesgo para ruptura aneurismática, sin embargo, se han descrito también puntos de corte tan altos como >2.2 .

El Size Ratio fue introducido por Dhar et al. siendo un predictor de ruptura significativo en su serie. El punto de corte que describió fue de >2.05 como riesgo para ruptura aneurismática, asimismo, en esa serie fue también descrito el ángulo aneurismático como parámetro significativo, encontrándose mayor riesgo de ruptura en aquellos ángulos aneurismáticos >112 grados.

El índice Altura/Ancho aneurismático se describió inicialmente en el estudio de Ho et al encontrándose que con el aumento progresivo de los valores de tal índice, el riesgo de ruptura también aumenta.

Como previamente fue comentado, existe mucha variabilidad respecto a los puntos de corte que denoten riesgo de ruptura en cada uno de los índices, por ello el basarse en un solo índice puede no ser útil al estratificar aquellos aneurismas con riesgo de ruptura. Desgraciadamente, no existe aún consenso en la definición de “altura máxima” o “ancho máximo”, siendo más difícil lograr esto en aneurismas con morfología irregular. En los estudios previamente comentados, no existe especificidad en la definición de los diámetros medidos. Esta falta de detalle y consistencia en la definición hace difícil la interpretación de los resultados entre múltiples estudios y la poca precisión puede explicar los resultados contradictorios reportados en la literatura concerniente al uso de estos índices.

La variabilidad en los resultados puede corresponder con 1. El método de imagen en el cual se realizan las mediciones (bidimensional vs tridimensional, angiografía vs angiotomografía) y 2. En la definición de cada uno de los diámetros que es diferente entre los estudios. En la Figura A y B la altura de un aneurisma puede ser representado como diámetro máximo (D_{max}), altura máxima (H_{max}), o altura ortogonal (H_{ortho}); asimismo el ancho puede ser representado como ancho ortogonal (W_{ortho}) o ancho máximo (W_{max}) (Figuras A y D). El diámetro del cuello visto desde una perspectiva perpendicular puede tener un diámetro mayor o menor (N_{max} o N_{min} , respectivamente)

Se han definido cuatro ángulos aneurismáticos, los cuales son, ángulo de flujo, ángulo de inclinación aneurismática, ángulo de arteria paterna, y ángulo de vasos. El ángulo de flujo (θ_F) se define como el ángulo entre la línea central del vaso y la altura máxima (H_{max}), el ángulo de inclinación (θ_A) es el ángulo de inclinación entre el aneurisma y el plano del cuello, el ángulo de arteria paterna (θ_P) aquel entre dos arterias paternas, y el ángulo de los vasos (θ_V) entre la línea central del vaso paterno y el plano del cuello.

Es importante enfatizar que dichos ángulos fueron definidos solo para aneurismas de la pared lateral, cuando estos fueron medidos, el plano correcto de medición se determina de la siguiente manera: 1) la imagen debe rotarse hasta que el plano del cuello del aneurisma se vea como una línea, es decir, que este sea perpendicular al plano visual, 2) la imagen es rotada alrededor de un eje axial, definido cuando el plano del cuello sea perpendicular a través del centro del

cuello. Estos ángulos aneurismáticos son medidos cuando el plano visual se encuentre en el valor más bajo del ángulo del vaso aparente.

Hasta el momento se han conducido varios estudios de la relación entre los parámetros morfométricos de un aneurisma y su riesgo de ruptura de manera sistemática, con diferentes factores geométricos estudiados en cada uno, por tanto, arrojando diferentes resultados. Los índices con valor significativo que predominan hasta ahora son size ratio, aspect ratio, ángulo de flujo (inflow) y ángulos de los vasos. De manera adicional se ha soportado dichos resultados en otros trabajos que realizaron modelos de estudio de hemodinámica por simulación en computadora que demuestran dicho efecto del ángulo de inflow o size ratio.

Por esta razón el análisis comparativo de las mediciones de todos los índices morfométricos/hemodinámicos, en conjunto, no por separado como se han conducidos en los diferentes estudios a la fecha es necesario para encontrar el más sensible y así simplificaría las mediciones, para que en conjunto con la localización, y el tamaño se tengan establecidos factores de riesgo de ruptura y otorgar un manejo oportuno

Planteamiento del problema

La ruptura de un aneurisma cerebral es considerada una catástrofe neurológica con elevada mortalidad y morbilidad a largo plazo, impacta en la calidad de vida de las personas que sufren de este evento neurológico, a su vez con un gran consumo de recursos financieros y materiales para las instituciones de salud.

Hasta el momento se ha intentado identificar el valor predictivo de ruptura del aneurisma cerebral de algunos índices morfométricos (Aspect Ratio o índice altura/anchura, Bottleneck factor y Size Ratio) de los aneurismas, sin embargo, la falta de precisión en la forma y sitios de medición de las dimensiones de los aneurismas han originado resultados inconsistentes.

Es por ello que consideramos que el uso de un modelo de regresión logística múltiple (que implica la incorporación combinada de los índices mencionados como covariables) en nuestra población podría identificar correctamente el(los) índice(s) adecuados para predecir la ruptura del aneurisma cerebral como lo son el Size Ratio y Hortho.

¿Cuál es el valor pronostico de los índices morfológicos que predicen ruptura de los aneurismas intracranelae?

Justificacion

La elevada mortalidad y morbilidad de la ruptura de los aneurismas cerebrales tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que sobrevive, así como en los días de estancia hospitalaria. Cada vez se identifican mas aneurismas no rotos por el uso de estudios de imagen. El tener identificados indices morfométricos con utilidad pronóstica del riesgo de ruptura permitirá realizar un tratamiento temprano oportuno, disminuyendo la mortalidad y morbilidad.

Diversos estudios han identificado el valor pronóstico de algunos índices morfométricos de los aneurismas para predecir su ruptura, sin embargo, no con la incidencia real de ruptura en la población atendida en los diversos centros hospitalarios. Dichos estudios cuentan con variaciones en la selección, sitios y forma de medición de los parámetros morfológicos. Se realizó previamente en esta institución una investigación para conocer la utilidad pronostica del riesgo de ruptura de los aneurismas cerebrales de los índices morfométricos de enero de 2012 a diciembre de 2017 recolectandose la información de 194 aneurismas en 135 pacientes tratados quirúrgicamente para clipaje, descartándose la información de 13 aneurismas porque no se contaba con la angiotomografía preoperatoria en el PACs para la determinación de los parámetros morfológicos y hemodinámicos y un estudio previo en esta institucion se encontró como predictor de ruptura significativo al Size Ratio y Hortho.

Sugerimos el presente estudio donde se plantea medir el Size Ratio y Hortho, además de aumentar la población de estudio para corroborar este parámetro morfológico o hemodinámico con mayor confianza y rigor estadístico. Esto resultará de la medición del Size Ratio y Hortho.

Hipotesis

Considerando que el Size Ratio y Hortho tuvieron valor predictor en el estudio previo, serán utilizados en el presente estudio para corroborar el valor predictivo de sangrado al aumentar la población en estudio

Objetivos

Objetivo general

Corroborar si el parámetro morfométrico Size Ratio y Hortho tienen utilidad como predictores de ruptura de aneurisma cerebral evaluados en la población atendida en el servicio de Neurocirugía del CMN 20 de Noviembre de Enero 2013 a Octubre 2018

Objetivos específicos

En pacientes atendidos en el servicio de Neurocirugía del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE con aneurismas cerebrales:

Describir las características generales de la población bajo estudio:

- Conocer la proporción de hombres y mujeres.
- Conocer la edad de detección.

Describir las características de los aneurismas estudiados:

- Conocer la situación anatómica de los aneurismas cerebrales.
- Conocer las características morfométricas y hemodinámicas de los aneurismas,
- Comparar las características morfométricas y hemodinámicas de los aneurismas rotos y no rotos,

Determinar los valores de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) en los parámetros morfométricos Size Ratio y Hortho.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio.

Se propone un estudio de Cohorte ambilectiva de pacientes ingresados con el diagnóstico de aneurisma intracraneal sacular, en un periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2018 en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE en la ciudad de México.

Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de aneurisma intracraneal valorados y tratados en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, durante el periodo comprendido de enero del 2013 a octubre del 2018.

Universo de trabajo

Pacientes con diagnóstico de aneurisma intracraneal, en el Centro Médico Nacional "20 de noviembre", durante enero de 2013 a octubre de 2018

Tiempo de ejecución.

Pacientes con diagnóstico de aneurisma intracraneal en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, durante Enero del 2013 a Octubre del 2018

Esquema de selección.

Definición del grupo control.

Pacientes con el diagnóstico de aneurisma cerebral roto o no roto

Definición del grupo a intervenir.

Pacientes con el diagnóstico de aneurisma cerebral roto o no roto

Criterios de inclusión.

Pacientes hombres y mujeres con el diagnóstico de aneurisma cerebral roto y no roto a los que se les realizó angiotomografía.

Criterios de exclusión.

Pacientes con comorbilidades vasculares cerebrales (malformaciones arteriovenosas, fístulas piales o dures).

Pacientes con aneurismas micóticos

Criterios de eliminación.

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico, electrónico y archivo de estudios de imagen.

Tipo de muestreo.

Muestreo probabilístico

NO CORRESPONDE A LA METODOLOGIA DEL ESTUDIO

Muestreo no probabilístico

Se realizará un muestreo por conveniencia de acuerdo al diagnóstico de aneurisma cerebral.

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

Descripción operacional de las variables

EDAD Tiempo transcurrido desde el nacimiento, Edad en años, Años NUMERAL

SEXO Condición biológica que distingue género masculino de femenino Genero M (masculino) F (femenino)

LOCALIZACION Situación anatómica vascular de la lesión aneurismática Nominal

MEDICION DEL ANEURISMA CEREBRAL 1. Altura ortogonal: distancia ortogonal más grande desde el cuello al domo aneurismático. Milímetros Numeral

INDICES MORFOMETRICOS HEMODINAMICOS 1. Size Ratio (W_{max}/D_{parent}). Cociente diámetro máximo/diámetro del vaso paterno, altura máxima/diámetro del vaso paterno Numeral

Técnicas y procedimientos a emplear.

Revisaremos el registro de pacientes atendidos en el servicio de neurocirugía del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Se seleccionaran los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Los estudios de imagenología ubicados en el sistema PACs (Picture Archiving and Communication system) serán analizados mediante el KDS Kanteron Systems version 3.1b2 Osirix Team 2004- 2007 para identificar los índices morfológicos mencionados en variables. Del expediente clínico se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, dimensiones, morfología y situación anatómica del aneurisma.

Procesamiento y análisis estadístico.

Para describir la población y realizar versiones univariadas de pruebas de hipótesis utilizaremos GraphPad Prism versión 6.0 para Mac (La Jolla, CA, EUA), mientras que RStudio versión 1.0 para Mac (Boston, MA, EUA) se utilizará para estadística multivariada.

El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central (medias para variables cuantitativas continuas y medianas para variables cuantitativas discretas), de dispersión (desviación estándar cuando se reporten medias, e intervalo de confianza del 95% o rango intercuartil cuando se reporten medianas), y proporciones; según aplique.

Para la comparación de los valores de los parámetros e índices morfométricos y hemodinámicos de los aneurismas rotos y no rotos se determinará, primero, la bondad de ajuste de los datos a una distribución normal mediante la prueba omnibus de D'Agostino-Pearson. Después, para variables cuantitativas se realizarán pruebas de hipótesis de dos colas (t de Student no pareada o U de Mann-Whitney según aplique), y para variables cualitativas y proporciones mediante una prueba chi cuadrada (χ^2).

La razón de proporciones (ORs), y sus intervalos de confianza del 95%, para ruptura de aneurisma cerebral se determinará mediante un modelo de regresión múltiple logística (puesto que la variable dependiente es cualitativa categórica), en el que las covariables serán los valores de los parámetros e índices morfométricos y hemodinámicos. o se calculará con tablas de contingencia. Luego, mediante un test de Wald se determinará cuál(es) covariable(s) explican mejor el modelo.

Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$. En caso de identificarse algún covariable, se realizará una curva ROC (receiver operating characteristics) para encontrar el valor de las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo).

PRUEBA PILOTO (SI ES EL CASO).

NO CORRESPONDE CON EL PRESENTE ESTUDIO

ASPECTOS ÉTICOS.

El protocolo se ajustará a los lineamientos establecidos en la Declaración de Helsinki y de la Institución en materia de investigación clínica. La información que se obtendrá del expediente clínico será manejada con estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Consentimiento informado.

Considerando que el estudio propuesto es de tipo observacional retrospectivo no requiere firma de consentimiento informado

Conflicto de intereses.

El autor y asesores no declaran conflicto de intereses en relación al presente estudio.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El estudio no contempla realizar estudios en pacientes, únicamente se obtendrá información del expediente clínico. El estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva.

RECURSOS.

RECURSOS HUMANOS.

- Juan Carlos Luján Guerra: Análisis de información y redacción de artículo científico
- Carlos Francisco Del Rio Olivares: Reclutamiento de pacientes
- Antonio Zarate Méndez: Análisis de información y redacción de artículo científico
- Jose Roberto Vazquez Nieves: Colección de información
- Jose Alfredo Espinosa Mora: Colección de información

RECURSOS MATERIALES.

- Programa operacional con el uso del sistema PACS
- Programa operación con el uso del sistema SIAH
- Material de Escritorio
- Equipo de computo

RECURSOS FINANCIEROS.

El estudio propuesto no requiere el consumo de recursos financieros ni materiales ya que se obtendrá la información del expediente.

Los estudios de imagen y tratamiento neuroquirúrgico forma parte del protocolo de manejo integral de pacientes con aneurismas, independientemente de la participación del paciente en el estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Evaluación por comités.....Mayo 2018
Desarrollo estadístico.....Marzo 2018- Octubre 2018
Análisis de informaciónNoviembre 2018

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

- Obtener datos epidemiológicos de pacientes con aneurismas rotos y no rotos.
- Obtener mediciones de aneurismas rotos y no rotos.
- Obtener índices morfológicos de los aneurismas rotos y no rotos.
- Correlacionar los índices morfológicas con el riesgo de ruptura.
- Corroborar si los índices morfológicos Size Ratio y Hortho se pueden considerar como factor de riesgo para la ruptura de aneurismas intracraneales.
- Determinar un punto de corte en los índices morfológicos, con diferencia significativa, como factor de riesgo para la ruptura aneurismática.

RESULTADOS

De enero de 2013 a octubre de 2018 se recolectó la información de 204 aneurismas en 142 pacientes tratados quirúrgicamente para clipaje. Se descartó la información de 13 aneurismas porque no se contaba con la angiografía preoperatoria en el PACs para la determinación de los parámetros morfológicos y hemodinámicos.

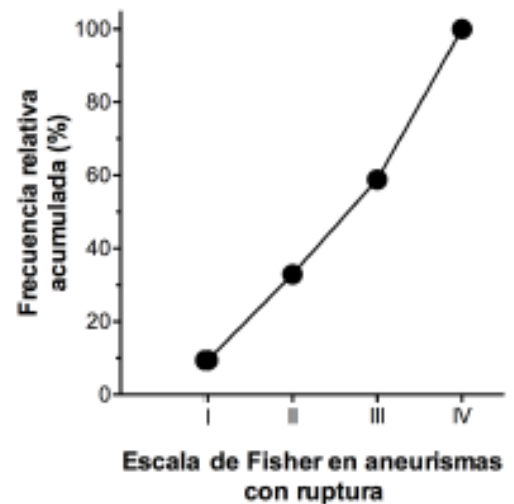
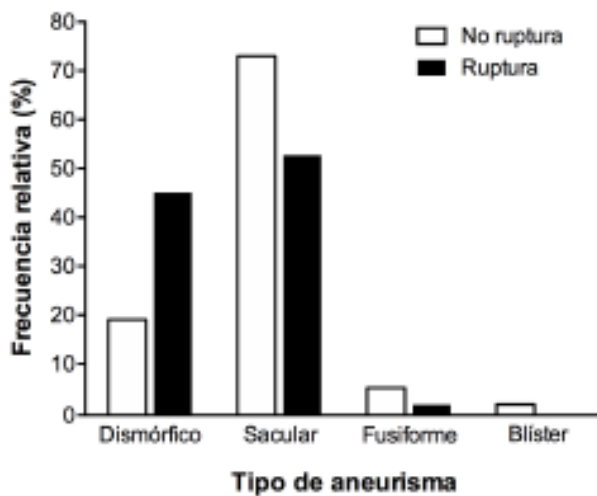
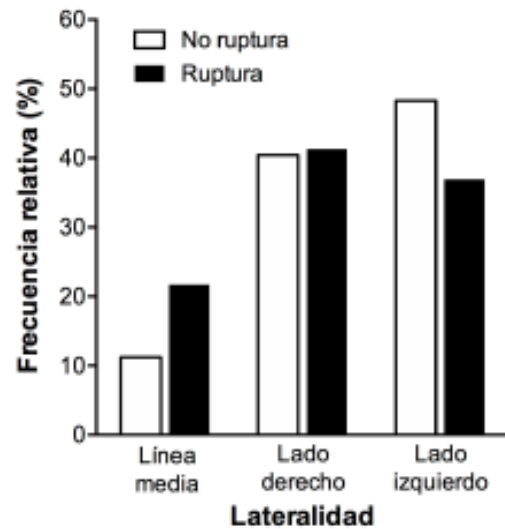
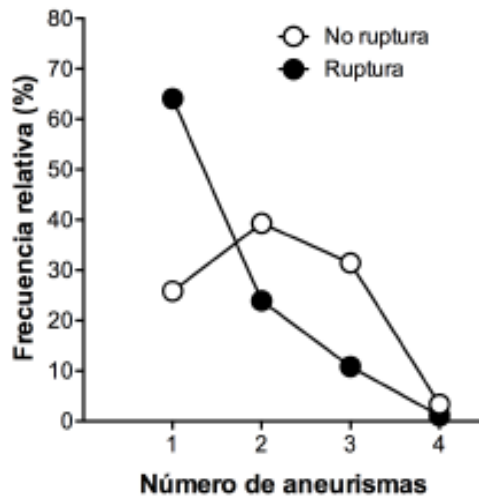
En total se estudiaron 191 aneurismas (93 no rotos, 98 rotos), y se comparó la información demográfica y de parámetros hemodinámicos entre ambos grupos. Los pacientes con aneurismas no rotos tuvieron una edad de 54.9 [47-65] años (mediana [rango intercuartil]), mientras que en los pacientes con aneurismas rotos la edad fue de 55.5 [45.3-65] años ($p=0.7366$, análisis univariado con prueba U de Mann-Whitney). Hubo un predominio del sexo femenino en los pacientes con aneurismas no rotos de 85.4% (76 casos), mientras que en aquellos con aneurismas rotos hubo 79.3% (73 casos); sin encontrar diferencias en la proporción de sexos en análisis univariado con prueba de χ^2 .

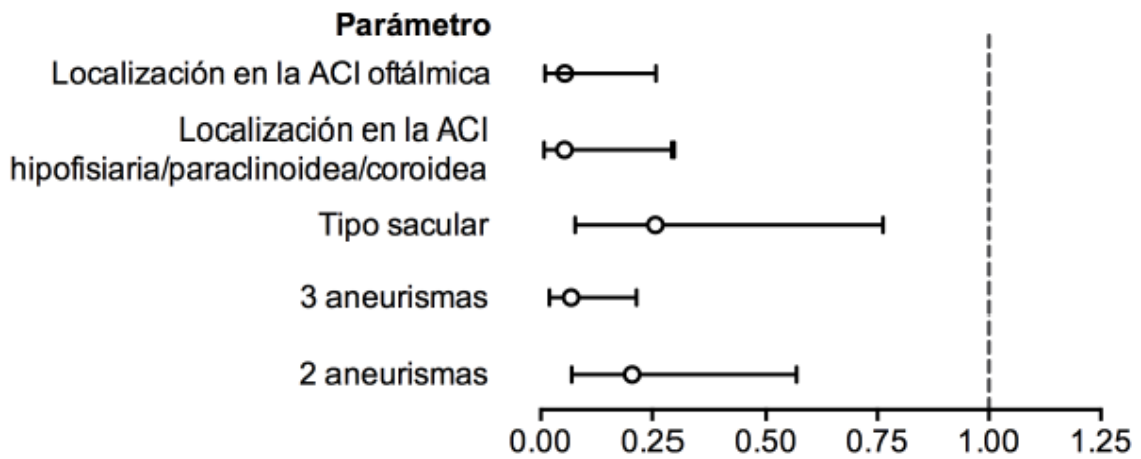
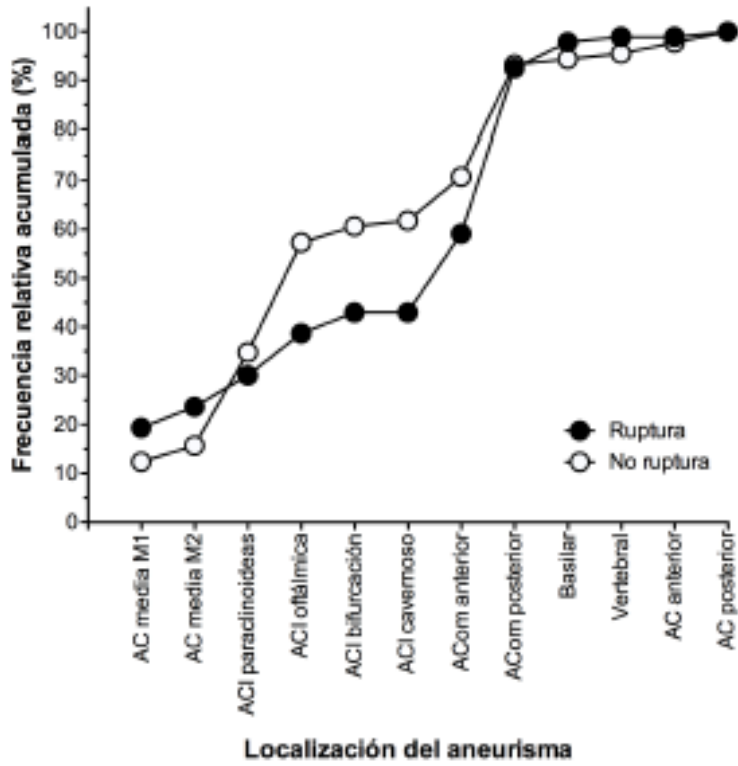
Encontramos que hubo una proporción mayor de aneurismas múltiples (32) en pacientes con aneurismas no rotos (74.2% versus 35.9% en pacientes con aneurismas rotos; $p<0.0001$ en análisis univariado). (Gráfica 1). Así mismo encontramos que era más frecuente encontrar aneurismas rotos en la línea media, con lateralidad derecha respecto a aquellos que no presentaron ruptura ($p=0.0325$ en análisis univariado; Gráfica 2). El tipo de aneurisma de mayor frecuencia fue el sacular en aneurismas no rotos (73.0% versus 52.7%) seguido del fusiforme (5.6% versus 2.2%) y luego por el tipo blister (2.3% versus 0%) (Gráfica 3). En el análisis univariado se encontró una diferencia muy significativa ($p<0.0001$). La morfología más frecuente en los aneurismas rotos fue la irregular (58.2%), lo cual fue significativo en el análisis estadístico univariado ($p=0.0159$). También se encontró que la frecuencia del sangrado de acuerdo a la escala de Fisher superior a II fue aproximadamente el 70% (Gráfica 4).

La localización más frecuente de aneurismas no rotos fue en la arteria carótida interna segmento oftálmico (ACI OphT) (22.5% versus 8.6% en aneurismas rotos) y en los paraclinoideos (hipofisarios, coroideos) (19.1% versus 6.5% en aquellos con ruptura); mientras que en los aneurismas con ruptura fue más frecuente la localización en la arteria cerebral media segmento M1 (ACM M1) (19.4 versus 12.4%), en las arterias comunicantes anterior (ACoMA) (16.1% versus 9.0%) y posterior (ACoMP) (33.3% versus 22.5%), y en la arteria basilar (5.4% versus 1.1%) (Gráfica 5). En el análisis univariado el valor p fue de 0.2323.

Posteriormente se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística múltiple en el que se incorporaron como variable dependiente el estatus de ruptura del aneurisma (binario, roto y no roto) y como covariables se incorporaron los parámetros que se muestran en las Tablas 1 y 2. El modelo fue probado mediante pruebas secuenciales de Wald para analizar el ajuste de cada parámetro de manera individual. Se encontró que presentar 1, 2 o 3 aneurismas se relaciona con no ruptura (valores $p<0.0001$, 0.0029 y <0.0001 , respectivamente), el tipo sacular ($p=0.0187$) y la localización paraclinoidea y ACI

Opht ($p=0.0017$ y 0.0005 , respectivamente). Por otro lado ninguno de los parametros morfometricos/hemodinamicos tuvo capacidad predictiva de ruptura. Finalmente se determinaron las razones de proporciones (*odds ratios*, ORs) de los parametros asociados con no ruptura en el analisis multivariado los cuales se muestran en la muestran en la Grafica 6.





DISCUSIÓN

Durante la realización del presente análisis fue publicado en la literatura por *Mocco et al*, estudio similar, sin embargo, con limitaciones ya que fue realizado tomando una cohorte del *ISUIA*, que a pesar de ser el estudio mas grande a la fecha su cohorte conto con solo 57 aneurismas rotos VS 198 no rotos, limitando el analisis morfologico, y evitando su generalizacion en el uso de los resultados. Como se reporto en el estudio previo, en esta institucion se encontro en el analisis univariado como predictor de ruptura significativo al size ratio y Hortho, siendo solo este ultimo en el análisis multivariado.

Una limitacion importante en la medicion de estos parametros morfometricos y hemodinamicos es la realizacion de estos en angiogramas bidimensionales, que aumenta el error en las medidas comparandolo con la angiografia tridimensional. Debido a la inexistencia de una sistematizacion en las mediciones, durante las mediciones de aneurismas en bifurcaciones se establecio como vaso postaneurismatico a aquel con mayor dominancia hemodinamica de acuerdo a los parámetros morfometricos, que podria establecerse con mayor exactitud con estudios angiograficos tridimensionales.

CONCLUSIONES

En este analisis se encontro como en muchos otros solamente un parametro predictor significativo, en nuestro caso, el diametro padre (pre y postaneurismatico) en el analisis univariado, sin embargo, al realizar el analisis multivariado ningun parametro permanecio significativo. Estos resultados demuestran nuevamente el valor de la morfologia y localizacion, encontrando nosotros que la morfologia sacular y la localizacion en arteria carotida interna segmento oftalmico (ACI Opht) son parametros protectores de ruptura. Como se comento con anterioridad los parametros morfometricos y hemodinamicos basados en mediciones ya han sido descritos ampliamente como predictores de riesgo de ruptura, sin embargo, todos los estudios hasta la actualidad demuestran la gran variacion en la metodologia de las mediciones. Dicha variacion dependiente de la localizacion, del punto de corte, ha limitado y disminuido su rigor estadistico y confianza. No obstante, consideramos este uno de los estudios mas completos estadisticamente a la fecha a pesar de la falta de sistematizacion en algunas mediciones. Es imperativa la sistematizacion de la medicion de los aneurismas para evitar la variabilidad entre los estudios que existen hasta el momento, siendo esta un posible factor determinante en los resultados tan variables entre cada uno. Tal como se ha referido por varios autores, este estudio es solo una cohorte de la poblacion de una unica institucion, y que a pesar de ser un centro de referencia limita su generalizacion.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Baharoglu MI, Lauric A, Gao BL, Malek AM. Identification of a dichotomy in morphological predictors of rupture status between sidewall- and bifurcation-type intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery* 2012;116(4):871-81 doi: 10.3171/2011.11.JNS11311.
2. Chien A, Sayre J, Vinuela F. Comparative morphological analysis of the geometry of ruptured and unruptured aneurysms. *Neurosurgery* 2011;69(2):349-56 doi: 10.1227/NEU.0b013e31821661c3.
3. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery* 2008;63(2):185-96; discussion 96-7 doi: 10.1227/01.NEU.0000316847.64140.81.
4. Duan G, Lv N, Yin J, et al. Morphological and hemodynamic analysis of posterior communicating artery aneurysms prone to rupture: a matched case-control study. *Journal of neurointerventional surgery* 2016;8(1):47-51 doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011450.
5. Ecker RD, Hopkins LN. Natural history of unruptured intracranial aneurysm. *Neurosurg Focus* 2004;17(5):E4
6. Ho A, Lin N, Charoenvimolphan N, et al. Morphological parameters associated with ruptured posterior communicating aneurysms. *PloS one* 2014;9(4):e94837 doi: 10.1371/journal.pone.0094837.
7. Ho AL, Lin N, Frerichs KU, Du R. Intrinsic, Transitional, and Extrinsic Morphological Factors Associated With Rupture of Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery* 2015;77(3):433-41; discussion 41-2 doi: 10.1227/NEU.0000000000000835.

8. Ho AL, Lin N, Frerichs KU, Du R. Smoking and Intracranial Aneurysm Morphology. *Neurosurgery* 2015;77(1):59-66; discussion 66 doi: 10.1227/NEU.0000000000000735.
9. Ho AL, Mouminah A, Du R. Posterior cerebral artery angle and the rupture of basilar tip aneurysms. *PLoS one* 2014;9(10):e110946 doi: 10.1371/journal.pone.0110946.
10. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2007;61(4):716-22; discussion 22-3 doi: 10.1227/01.NEU.0000298899.77097.BF.
11. Huang MC, Baja AA, Downes K, et al. Paradoxical trends in the management of unruptured cerebral aneurysm in the United States: analysis of nationwide database over a 10-year period. *Stroke* 2011;42(6):1730-1735 doi: 10.1161/STROKEAHA.110.603803
12. Jeon HJ, Lee JW, Kim SY, Park KY, Huh SK. Morphological parameters related to ruptured aneurysm in the patient with multiple cerebral aneurysms (clinical investigation). *Neurological research* 2014;36(12):1056-62 doi: 10.1179/1743132814Y.0000000393.
13. Jiang Y, Lan Q, Wang Q, Lu H, Ge F, Wang Y. Correlation between the rupture risk and 3D geometric parameters of saccular intracranial aneurysms. *Cell Biochem Biophys* 2014;70(2):1417-20 doi: 10.1007/s12013-014-0074-6.
14. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, et al. Unruptured intracranial aneurysm and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus* 2009;26:E2 32
15. Lauric A, Baharoglu MI, Gao BL, Malek AM. Incremental contribution of size ratio as a discriminant for rupture status in cerebral aneurysms: comparison with size, height, and vessel diameter. *Neurosurgery* 2012;70(4):944-51; discussion 51-2 doi: 10.1227/NEU.0b013e31823bcda7.
16. Lauric A, Baharoglu MI, Malek AM. Rupture status discrimination performance of aspect ratio, height/width, and bottleneck factor is highly dependent on aneurysm sizing methodology. *Neurosurgery* 2012;71(1):38-45 doi: 10.1227/NEU.0b013e3182503bf9.
17. Lauric A, Miller EL, Baharoglu MI, Malek AM. Rupture status discrimination in intracranial aneurysms using the centroid-radii model. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011;58(10):2895-903 doi: 10.1109/TBME.2011.2162410.
18. Lauric A, Miller EL, Baharoglu MI, Malek AM. 3D shape analysis of intracranial aneurysms using the writhe number as a discriminant for rupture. *Annals of biomedical engineering* 2011;39(5):1457-69 doi: 10.1007/s10439-010-0241-x.
19. Liu J, Xiang J, Zhang Y, et al. Morphologic and hemodynamic analysis of paraclinoid aneurysms: ruptured versus unruptured. *Journal of neurointerventional surgery* 2014;6(9):658-63 doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010946.
20. Lin N, Ho A, Gross BA, et al. Differences in simple morphological variables in ruptured and unruptured middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 2012;117(5):913-919 doi: 10.3171/2012.7.JNS111766.
21. Lin N, Ho A, Charoenvimolphan N, Frerichs KU, Day AL, Du R. Analysis of morphological parameters to differentiate rupture status in anterior communicating artery aneurysms. *PLoS one* 2013;8(11):e79635 doi: 10.1371/journal.pone.0079635
22. Lu HT, Tan HQ, Gu BX, Wu W, Li MH. Risk factors for multiple intracranial aneurysms rupture: a retrospective study. *Clinical neurology and neurosurgery* 2013;115(6):690-4 doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.011.
23. Lv N, Wang C, Karmonik C, et al. Morphological and Hemodynamic Discriminators for Rupture Status in Posterior Communicating Artery Aneurysms. *PLoS one* 2016;11(2):e0149906 doi: 10.1371/journal.pone.0149906.
24. Lv N, Yu Y, Xu J, Karmonik C, Liu J, Huang Q. Hemodynamic and morphological characteristics of unruptured posterior communicating artery aneurysms with oculomotor nerve palsy. *Journal of neurosurgery* 2015:1-5 doi: 10.3171/2015.6.JNS15267.
25. Ma D, Tremmel M, Paluch RA, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio for clinical assessment of intracranial aneurysm rupture risk. *Neurological research* 2010;32(5):482-6 doi: 10.1179/016164109X12581096796558.
26. Mehan WA, Jr., Romero JM, Hirsch JA, et al. Unruptured intracranial aneurysms conservatively followed with serial CT angiography: could morphology and growth

- predict rupture? *Journal of neurointerventional surgery* 2014;6(10):761-6 doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010944.
27. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysm in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 2012;366(26):2474-2482 doi: 10.1056/NEJMoa1113260
 28. Nikolic I, Tasic G, Bogosavljevic V, et al. Predictable morphometric parameters for rupture of intracranial aneurysms - a series of 142 operated aneurysms. *Turk Neurosurg* 2012;22(4):420-6 doi: 10.5137/1019-5149.JTN.4698-11.1.33
 29. Rahman M, Smietana J, Hauck E, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010;41(5):916-20 doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244.
 30. Ryu CW, Kwon OK, Koh JS, Kim EJ. Analysis of aneurysm rupture in relation to the geometric indices: aspect ratio, volume, and volume-to-neck ratio. *Neuroradiology* 2011;53(11):883-9 doi: 10.1007/s00234-010-0804-4.
 31. Tykocki T, Kostkiewicz B. Aneurysms of the anterior and posterior cerebral circulation: comparison of the morphometric features. *Acta neurochirurgica* 2014;156(9):1647-54 doi: 10.1007/s00701-014-2173-y.
 32. Tykocki T, Nauman P, Dow Enko A. Morphometric predictors of posterior circulation aneurysms risk rupture. *Neurological research* 2014;36(8):733-8 doi: 10.1179/1743132813Y.0000000306.
 33. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 2001;48(3):495-502; discussion 02-3
 34. Valk MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GH. Prevalence of unruptured intracranial aneurysm, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol* 2011; 10(7):626-636 doi:10.1016/S1474-4422(11)701090-0
 35. Xiang J, Natarajan SK, Tremmel M, et al. Hemodynamic-morphologic discriminants for intracranial aneurysm rupture. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011;42(1):144-52 doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592923.
 36. You SH, Kong DS, Kim JS, et al. Characteristic features of unruptured intracranial aneurysms: predictive risk factors for aneurysm rupture. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81(5):479-84 doi: 10.1136/jnnp.2008.169573.
 37. Zanyal M, Chalouhi N, Tjoumakaris SI, Fernando Gonzalez L, Rosenwasser RH, Jabbour PM. Aneurysm geometry in predicting the risk of rupture. A review of the literature. *Neurological research* 2014;36(4):308-13 doi: 10.1179/1743132814Y.0000000327.
 38. Zheng Y, Xu F, Ren J, et al. Assessment of intracranial aneurysm rupture based on morphology parameters and anatomical locations. *Journal of neurointerventional surgery* 2016 doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012112.