



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**COMPLICACIONES ASOCIADAS A PROCEDIMIENTOS ENDOVASCULARES
NEUROLÓGICOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA “MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE SUBESPECIALISTA
EN TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA**

PRESENTA

DR. MARVIN DANIEL BALTODANO CANALES

TUTOR DE TESIS

DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS

Ciudad Universitaria, Ciudad de México 2022





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.





DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. JORGE LUIS BALDERRAMA BAÑARES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE TERAPIA ENDOVASCULAR NEUROLÓGICA



DRA. FABIOLA EUNICE SERRANO ARIAS
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A Dios, Padre Celestial por darme la vida.

A toda mi familia, quienes me brindaron apoyo incondicional durante toda mi carrera y gracias a ellos pude culminar mi formación académica.

A todos mis docentes, quienes depositaron su confianza y paciencia durante mi formación.

A todas las personas quienes participaron en la realización de este estudio, que sin su ayuda nada de esto fuera posible.

A los pacientes por ser nuestra fuente principal de aprendizaje.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mi familia.

A mis docentes.

A mis compañeros.

A todas las personas que participaron en la realización de este estudio.

“No dejes apagar el entusiasmo, virtud tan valiosa como necesaria; trabaja, aspira, tiende siempre hacia la altura.”

Rubén Darío.

ÍNDICE

1.	RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA	7
2.	MARCO TEÓRICO.....	10
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
4.	HIPÓTESIS	19
a.	Hipótesis de trabajo.....	19
b.	Hipótesis estadística.....	19
5.	OBJETIVOS	20
a.	Objetivo principal	20
b.	Objetivos secundarios/específicos (opcionales)	20
6.	JUSTIFICACIÓN.....	21
7.	DISEÑO DEL ESTUDIO	22
a.	Población de estudio	22
b.	Criterios de selección.....	23
8.	VARIABLES	25
9.	PLAN ESTADÍSTICO.....	28
a.	Descriptivo	28
b.	Análítico (inferencial).....	28
c.	Paquetería utilizada	28
10.	METODOLOGÍA	28
a.	Recursos humanos.....	28
b.	Recursos materiales.....	29
c.	Procedimiento de obtención consentimiento informado.....	29
d.	Intervención propuesta.....	29
e.	Métodos e instrumentos de recolección de datos.....	30
f.	Manejo y procesamiento de datos.....	30
g.	Seguridad y reporte de eventos adversos	30
11.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
12.	CONSIDERACIONES FINANCIERAS.....	30
a.	Estudio patrocinado.....	30
b.	Recursos económicos con los que se cuenta:.....	30
c.	Recursos económicos por solicitar:	30
d.	Análisis de costo por paciente:	30
13.	CRONOGRAMA	31
a.	Duración estimada:	31
b.	Fecha de inicio tentativa:	31
c.	Fecha de término tentativa:	31
14.	RESULTADOS.....	33
15.	DISCUSIÓN.....	38
16.	CONCLUSIONES.....	40
17.	RECOMENDACIONES	41
18.	BIBLIOGRAFÍA	42

1. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

Título	Complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos” en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez”.
Metodología	Estudio descriptivo retrospectivo.
Duración	Pacientes atendidos en el INNNMVS en el período de enero 2020 a enero 2022. El análisis estadístico se realizará en el segundo semestre del ciclo académico 2022-2023.
Centro(s) participantes	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez”.
Riesgo de la investigación	Riesgo bajo.
Objetivo primario	Describir la frecuencia complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos.
Objetivo secundario	1. Hacer comparaciones con literatura mundial. 2. Describir los factores que contribuyen a la presencia de una complicación asociado a un procedimiento endovascular neurológico.
Tamaño de muestra	Muestra por conveniencia. Se incluirán todos los pacientes que presentaron una complicación asociado a unos procedimientos endovascular neurológico atendidos en el Servicio de Terapia Endovascular Neurológica en el periodo de enero de 2020 a enero de 2022.

Criterios de inclusión principales	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 18 años. - Todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" a quienes se les realizó procedimiento endovascular neurológico. - Pacientes con alguna complicación asociada a la realización de procedimiento endovascular que se pueda visualizar en archivo de imagen.
Criterios de exclusión principales	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con antecedente de procedimiento quirúrgico (Neuroquirúrgico, Radioneurocirugía). - Pacientes cuya complicación fue descrita en el reporte del estudio, pero no se observó en los archivos de imagen. - Expedientes clínicos incompletos.
Intervención	Se realizará registro retrospectivo de los pacientes que hayan presentado alguna complicación asociada a la realización del procedimiento endovascular neurológico.
Métodos estadísticos	<ul style="list-style-type: none"> . Se obtendrán análisis descriptivos y de frecuencia. . Las variables cualitativas se calcularán con pruebas de Chi cuadrada y se determinará significancia estadística con valor de $p < 0.05$. . Se utilizará prueba de Pearson χ^2 o prueba exacta de Fisher para analizar las diferencias intergrupales y variables categóricas. . Se utilizará prueba t de Student y ANOVA para las variables continuas, U de Mann - Whitney para los no paramétricos.

Palabras clave	Procedimiento endovascular, complicaciones, angiografía cerebral / endovascular procedures, complications, cerebral angiography.
----------------	--

2. MARCO TEÓRICO

La terapia endovascular neurológica inició en los años 1896, con el primer reporte de un procedimiento realizado en Viena por E. Haschek y O.T Lindenthal. Posteriormente, el doctor António de Egas Moniz, un neurólogo portugués, fue acreditado con la introducción de la angiografía cerebral. Moniz realizó el primer estudio de angiografía cerebral en un humano en el año 1927. En 1931 se realizó el primer venograma cerebral, cuando de forma inadvertida hubo un retraso en la fotografía de la fase arterial lo que permitió fotografiar la fase venosa, la cual fue llamada por Moniz como el "flebograma cerebral". (1)

La técnica de la angiografía cerebral fue perfeccionada alrededor del año 1950. Para ese entonces, el acceso era percutáneo de la arteria carótida común y se inyectaba medio de contraste yodado. Moniz fue galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina en el año 1949 por sus trabajos en leucotomías para padecimientos psiquiátricos. A pesar de su capacidad como método de imagen para la patología intracraneal, la ventriculografía y encefalografía permanecieron como los métodos diagnósticos más populares. La angiografía cerebral ganó popularidad aproximadamente en los años 1950, convirtiéndose en el primer método por imagen de la patología intracraneal. (1)(2)

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se realizan distintos tipos de procedimientos endovasculares neurológicos, desde diagnósticos hasta terapéuticos. Estos procedimientos son los siguientes: Panangiografía cerebral y angiografía de vasos del cuello, embolización de aneurismas, malformaciones vasculares, lesiones tumorales y trombectomía mecánica para la enfermedad vascular cerebral isquémica. A continuación se caracteriza de forma breve cada una de ellas.

Panangiografía cerebral y angiografía de vasos del cuello:

La angiografía diagnóstica o también llamada angiografía por sustracción digital (ASD), es un método de estudio diagnóstico para valoración de las estructuras vasculares del cuello y

de la cabeza (extracraneales e intracraneales). En el procedimiento se utilizan catéteres, los cuales constituyen estructuras tubulares finas y largas, y se insertan por medio de un acceso vascular en dependencia del sitio anatómico de elección. El catéter se coloca en la estructura vascular a evaluar y en el interior del mismo se inyecta medio de contraste yodado, lo que permite observar las estructuras vasculares durante el uso de fluoroscopia. (2)(3)

La angiografía diagnóstica es necesaria para una amplia gama de enfermedades neurovasculares como son los aneurismas intracraneales, malformaciones arteriovenosas, fístulas arteriovenosas, estenosis intracraneal aterosclerótica, vasculopatías, vasoespasmo cerebral y la enfermedad vascular cerebral isquémica aguda. Otros usos de la angiografía están dirigidos como manejo co-adyuvante de patologías como tumores cerebrales, tumores de cabeza y cuello y en algunos casos su uso intraoperatorio para el manejo de aneurismas intracraneales, malformaciones arteriovenosas y fístulas arteriovenosas. Su uso rutinario también recae en el seguimiento de patologías vasculares después del tratamiento (coiling de aneurisma, clipaje de aneurisma, tratamiento quirúrgico de malformaciones arteriovenosas). La realización de los diferentes procedimientos puede realizarse con apoyo anestésico de sedación consciente o anestesia general, para mejor control de la técnica a aplicar. (1)(2)(3)

Embolización de aneurismas intracraneales:

La embolización de aneurismas es un procedimiento que se puede llevar a cabo de forma rutinaria sin necesidad de realizar una cirugía de cráneo abierto. La rotura aneurismática es una enfermedad muy grave, la que puede llevar a infarto cerebral y muerte. El procedimiento de embolización de aneurismas se puede realizar en aneurismas rotos y no rotos. (4)

La técnica endovascular para el tratamiento de aneurismas intracraneales varía en cada uno de los casos, ya que no hay enfermedad igual. Las diferentes técnicas se utilizan valorando

primariamente la localización y el tamaño del aneurisma, así como ramas "hijas" del defecto sacular. Se puede realizar embolización del aneurisma por medio de técnica de coiling primario, coiling asistido por stent, coiling asistido por balón, divisor de flujo y dispositivos intrasaculares. El objetivo final de cada técnica es lograr la exclusión del aneurisma de la circulación intracraneal. (4)(5)

Embolización con técnica de coiling primario: Este procedimiento está centrado en la colocación de uno varios coils en el interior del saco aneurismático, de esta forma disminuir el flujo sanguíneo hacia el aneurisma y posteriormente favoreciendo la trombosis del mismo. (5)

Embolización con técnica de coiling asistido por stent o balón: Este procedimiento tiene como base la técnica de coiling primario, añadiendo la utilización de dispositivos como son los stents y balones de uso intracraneal. Esto con el principal objetivo de facilitar el empaquetamiento de los coils en el saco aneurismático, sin que estos protruyan. En esta técnica la utilización del stent intracraneal puede ser de forma temporal (solamente durante el relleno del aneurisma con los coils) o también puede ser de forma definitiva. Por otra parte el uso del balón solamente es de forma temporal durante el procedimiento. (6)(7)

Embolización de aneurismas con divisor de flujo: Los divisores de flujo corresponden a una especie de stent intracraneal con un alto porcentaje de porosidad. Esta técnica tiene como referencia dos principales fenómenos sobre la arteria madre del aneurisma: el estancamiento del flujo y proliferación neointimal y endotelización en el cuello aneurismático. Al colocar el dispositivo divisor de flujo en la arteria madre y cuello aneurismático, se logra el enlentecimiento del flujo hacia el saco aneurismático y una ulterior trombosis de este último. La endotelización del divisor de flujo logra la exclusión completa del saco aneurismático y la circulación intracraneal, eliminando la posibilidad de recurrencia. (8)(9)

Embolización de aneurismas con dispositivos intrasaculares: En este tipo de técnica, el dispositivo ocupa el interior del saco aneurismático, sin ocupar el lumen de la arteria madre. Este efecto directamente sobre la lesión condiciona acción mecánica local para lograr la oclusión del defecto aneurismático. Al no tener ningún efecto y contacto con la arteria madre, es implícita la no necesidad del uso de terapia antiagregante, lo cual es uno de sus principales beneficios, ya que esto podría aumentar el número de interacciones medicamentosas, adherencia a la terapia y posteriores complicaciones. (10)

Embolización de malformaciones arteriovenosas, fístulas durales y fístulas carótido-cavernosas:

La embolización de malformaciones vasculares es una técnica relativamente reciente para el tratamiento parcial o definitivo de estas lesiones. La embolización por si misma no siempre elimina completamente la enfermedad, por lo tanto muchas veces se utiliza como un paso preliminar para la posterior resección quirúrgica. (11)

La técnica endovascular en el tratamiento consisten en acceder a través de una arteria y/o vena periférica hasta la arteria diana intra o extracraneal y posteriormente se inyecta líquido embolizante en el vaso de interés, logrando la oclusión y cese de flujo hacia la patología vascular. (12)

La planificación del abordaje de estas lesiones constituye uno de los pasos más importantes en el tratamiento endovascular. Generalmente se obtienen imágenes de tomografía axial computarizada (TAC), imagen de resonancia magnética (IRM) y la angiografía diagnóstica con reconstrucciones tridimensionales. Todo lo anterior con tal de poder dar detalles anatómicos-vasculares de las aferencias, eferencias o sitio fistuloso. La otra parte del abordaje recae en la planificación de sesiones para la embolización, por ejemplo si será sesión única parcial o curativa (para las malformaciones o fístulas de grado bajo) o si serán en sesiones múltiples (para lesiones de mayor grado). (11)(13)

La técnica de embolización de malformaciones vasculares varía en cada caso. Se pueden utilizar diferentes sustancias para lograr la oclusión de ramas aferentes y aferentes así como puntos fistulosos. Los líquidos embólicos son una amplia gama de sustancias inyectables en el lumen de los catéteres. De estas podemos mencionar el Cianoacrilato (n-BCA), copolímeros precipitados o también llamados "agentes líquidos embolizantes no adhesivos" (Onyx ®, PHIL®, SQUID®), agentes esclerosantes, partículas a base de Alcohol polivinílico (APV) y émbolos de microesferas. (14)(15)

Embolización tumoral de cabeza y cuello:

La embolización tumoral de cabeza y cuello es una terapia adyuvante previo a la cirugía para las lesiones neoplásicas y no neoplásicas de cabeza y cuello. La técnica de embolización tumoral consta de un análisis previo de la naturaleza vascular de la lesión, detallando principales arteria aferentes, las cuales serán el objetivo principal para la embolización y de esta manera disminuir el aporte vascular a la lesión. La embolización tumoral tiene como principal objetivo devascularizar la lesión. Angiográficamente la embolización tumoral óptima se representa como no opacificación de la lesión tumoral en las diferentes adquisiciones, sin aporte vascular de circulación intra ni extracraneal. (14)

La descripción de las principales características de la lesión, incluyendo la arquitectura vascular y los patrones de flujo arterial y venoso contribuyen a la planeación terapéutica de la embolización endovascular. La angiografía diagnóstica aporta importante detalle de lo anterior, dando información de las principales aferencias, eferencias y relaciones vasculares circundantes tanto para el procedimiento endovascular como quirúrgico. (14)(16)

Existen diferentes beneficios para la realización de embolización tumoral: controlar vasos aferentes inaccesibles quirúrgicamente, reducir la morbilidad disminuyendo la hemorragia transoperatoria, reducir el tiempo quirúrgico, aumentar la probabilidad de resección completa, disminuir el riesgo de daño a estructuras adyacentes, mejorar el dolor intratable, disminuir la recurrencia tumoral y mejorar la visibilidad tumoral transoperatoria. (16)(17)

Al igual que en la embolización de malformaciones arteriovenosas y fístulas arteriovenosas, en el tratamiento endovascular de embolización tumoral se utilizan las mismas herramientas, como lo son: líquidos embolizantes adhesivos y no adhesivos, agentes esclerosantes, micropartículas, microesferas. (17)

Tratamiento endovascular de la enfermedad cerebral isquémica aguda (Trombectomía mecánica):

La trombectomía mecánica es el procedimiento indicado para los pacientes con enfermedad vascular isquémica aguda condicionado por oclusión de gran vaso intracraneal de circulación anterior y posterior. La morbilidad y desenlace neurológico del paciente es directamente proporcional al tiempo de recanalización. Estos pacientes pueden tener esta opción terapéutica en las primeras 24 horas desde el basal neurológico, a pesar de que hayan recibido o no trombolisis intraarterial. Por otra parte, los coágulos encontrados en el interior del lumen arterial son relativamente resistentes a la disolución por administración intravenosa, con una consecuente necesidad de una técnica de recanalización intraarterial. (18)(19)

Existen tres elementos claves para lograr una terapia de reperfusión exitosa: evaluación y toma de decisiones rápidas, selección cuidadosa del paciente y trombectomía mecánica/trombolisis efectiva y rápida. (18)

La técnica de la trombectomía se puede dividir en dos fases: el acceso anatómico con la realización de una angiografía diagnóstica breve y la colocación del catéter guía en la arteria carótida o arteria vertebral de interés. La otra fase corresponde a la recanalización del segmento vascular cervical o intracraneal ocluido. Las principales técnicas utilizadas para recanalización del vaso ocluido son por medio de aspiración directa, retracción del coágulo por medio de stent retriever o combinando ambas técnicas. (20)(21)

A pesar de que la trombectomía mecánica juega un rol importante en el tratamiento de la enfermedad cerebral isquémica aguda, los cuidados post-procedimiento son herramientas fundamentales para garantizar que el tejido cerebral salvable no sufra consecuencias isquémicas y/o hemorrágicas. (22)

Complicaciones de procedimientos endovasculares:

Las complicaciones del procedimiento de embolización de aneurismas pueden van en un rango desde 8.4% al 18.9%. Se pueden agrupar según el tipo de procedimiento realizado. (23)

Complicaciones de la embolización de aneurismas: complicaciones del acceso anatómico, perforación de la arteria madre o del aneurisma, tromboembolismo, migración del coil, estiramiento del coil, disección arterial, recurrencia del aneurisma, hemorragia intraparenquimatosas tardía, migración o acortamiento tardío del dispositivo (stent, divisor de flujo o dispositivo intrasacular) y estenosis de la arteria madre. (24)(25)

Complicaciones de embolización de malformaciones arteriovenosas, fístulas arteriovenosas y fístulas carótido-cavernosas: complicaciones del sitio anatómico, rotura o perforación de vasos aferentes o eferentes, tromboembolismo por formación de coágulos o embolismo del material utilizado, edema maligno por oclusión completa de una fístula de alto flujo o malformación arteriovenosa y hemorragia post-embolización. (23)

Complicaciones de la embolización tumoral: fiebre/dolor local en el sitio de la lesión tumoral, migración de material embolizante hacia anastomosis peligrosas y otros territorios vasculares, hemorragia tumoral y parálisis de nervios craneales. (23)

Complicaciones de la trombectomía mecánica: hemorragia intracraneal, hemorragia del acceso anatómico, oclusión del acceso anatómico, angioedema, migración del coágulo y trombectomía fútil. (26)

A pesar de que las tasas de complicaciones encontradas son bajas, la naturaleza invasiva de estos procedimientos condiciona un riesgo inherente, por lo que el conocer cuáles son las complicaciones más frecuentes en nuestro centro y los factores de riesgo asociados nos ayudará a crear estrategias para su prevención y tratamiento. (27).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones asociadas a la realización de procedimientos endovasculares neurológicos son eventos esperados dado a la alta cantidad de pacientes y estrategias de tratamiento de las diferentes patologías vasculares neurológicas. El conocimiento de estas complicaciones y factores de riesgo que inciden en la presentación de las mismas, puede potencialmente reducir la frecuencia, mejorar el manejo y obtener mejor evolución de los pacientes que las presentan.

La incidencia de las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos varía mucho en la literatura mundial, sin embargo, reportes oscilan entre el 8.4% al 18.9%. (23)

La terapia endovascular neurológica constituye una de las principales herramientas para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades vasculares del sistema nervioso central y periférico, sin embargo su naturaleza invasiva confiere cierto grado de riesgo en su realización. Hasta el momento no se cuenta con ningún estudio en México que describa la incidencia y prevalencia de las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos, por lo que el realizarnos la pregunta ¿Cuáles son las complicaciones asociadas a la realización de procedimiento endovasculares neurológicos?, pretendemos describir la experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con el fin de desarrollar estrategias de prevención y tratamiento de estas.

4. HIPÓTESIS

a. Hipótesis de trabajo

Las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares en este instituto son iguales a las reportadas en la literatura mundial.

b. Hipótesis estadística

I. Nula

No existen complicaciones asociadas a la realización de procedimientos endovasculares neurológicos.

II. Alterna

La frecuencia de complicaciones asociadas a la realización de procedimientos endovasculares neurológicos es menor/mayor a la reportada en la literatura mundial.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo principal

Describir la frecuencia de las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, en el período de enero 2020 a enero 2022.

b. Objetivos secundarios/específicos (opcionales)

- Comparar las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos con lo encontrado en la literatura mundial.
- Describir los factores asociados a las complicaciones en procedimientos endovasculares neurológicos.

6. JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" es el centro de referencia Nacional en México para las diferentes patologías del sistema nervioso central. La realización de procedimientos endovasculares neurológicos constituye la práctica cotidiana del departamento de Terapia Endovascular Neurológica. Aún no contamos con registro que indique las complicaciones asociadas a la realización de procedimientos endovasculares neurológicos, por lo que el conocer cuáles son las complicaciones más frecuentes en nuestro centro y los factores de riesgo asociados nos ayudará a crear estrategias para su prevención y tratamiento oportuno.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, observacional, retrospectivo.

a. Población de estudio

I. Población blanco:

Todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" que presentaron complicaciones asociadas a los procedimientos endovasculares neurológicos.

II. Población elegible:

Todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" a quienes se les realizó procedimiento endovascular (diagnóstico/terapéutico).

III. Población de estudio

Todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" a quienes se les realizaron procedimiento endovascular neurológico (diagnóstico/terapéutico) y presentaron complicaciones.

IV. Método de muestreo

No aleatorizado, por conveniencia.

V. Tamaño de muestra

Se incluirán el total de pacientes ingresados al servicio de terapia endovascular neurológica en este instituto, a los que se realizó procedimiento diagnóstico/terapéutico y que presentaron complicaciones.

VI. Número total de sujetos (por grupo o brazo)

Número de procedimientos con alguna complicación.

VII. Tamaño de efecto

El cálculo se realizará mediante una diferencia de medias. El cálculo de las diferencias se realizará mediante análisis de varianza (ANOVA) de medias repetidas.

VIII. Nivel de confianza

IC 95%

IX. Poder estadístico

90%

b. Criterios de selección

I. Inclusión

- Pacientes adultos (mayores de 18 años).
- Todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" a quienes se les realizó procedimiento endovascular.
- Pacientes con alguna complicación asociada a la realización de procedimiento endovascular que se pueda visualizar en archivo de imagen.

II. Exclusión

- Pacientes sin procedimientos endovasculares en este instituto.
- Pacientes con antecedente de procedimiento quirúrgico (Neuroquirúrgico, Radioneurocirugía).
- Paciente cuya complicación fue descrita en el reporte del estudio pero no se observó en los archivos de imagen.
- Pacientes sin complicación asociada al procedimiento endovascular.

- Expedientes clínicos incompletos.

III. Eliminación

- Pacientes con angiografías con artificios de movimiento.
- Pacientes con angiografías con mala calidad de imagen.
- Pacientes cono angiografías de una institución externa sin complemento de la institución en estudio.

8. VARIABLES

Variable de desenlace (dependiente)				
<i>Nombre</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Instrumento y unidad de medición</i>
Complicación del procedimiento endovascular	Resultado desfavorable del procedimiento realizado	Todas las complicaciones que se pueden observar en el procedimiento endovascular neurológico	Nominal cualitativa Nominal policotómica	-Complicación vascular del procedimiento -Complicación asociada a la técnica -Complicación clínica -Complicación imagenológica -Complicación del sitio de punción
Principales variables independientes, covariables y confusoras				
<i>Nombre</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Instrumento y unidad de medición</i>
Edad	Período cronológico desde que la persona nace	Edad del paciente al momento del	Numérico Cuantitativa discreta	Años cumplidos absolutos

	hasta el momento del estudio	estudio		
Sexo	Género del paciente	Sexo del paciente registrado en el expediente clínico	Nominal Cualitativa nominal policotómica	0: Femenino 1: Masculino 2: Otro
Comorbilidades	Enfermedades concomitantes crónicas al padecimiento	Enfermedades crónicas padecidas por la persona en estudio al momento del procedimiento	Nominal Cualitativa nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Indicación del procedimiento	Motivo de envío para realización del procedimiento	Todas las indicaciones de los procedimientos endovasculares neurológicos	Nominal cualitativa Nominal policotómica	-Hemorragia subaracnoidea -Hematoma intraparenquimatoso - Infarto cerebral -Malformación arteriovenosa -Fístula arteriovenosa -Tumor intracraneal

Comorbilidades preprocedimiento	Enfermedades preexistentes que presentan descontrol previo al procedimiento endovascular	Enfermedades preexistentes que presentan descontrol previo al procedimiento endovascular 4 horas antes	Nominal cualitativa Dicotómica	1: Si 2: No
Acceso anatómico	Sitio anatómico donde se realiza el abordaje para el procedimiento	Sitio anatómico donde se realiza el abordaje para el procedimiento	Nominal cualitativa Nominal policotómica	-Radial -Femoral -Carotídeo -Yugular interno -Múltiple
Vasos examinados	Estructuras vasculares valoradas en el procedimiento	Estructuras vasculares valoradas en el procedimiento	Nominal cualitativa Nominal policotómica	- 4 vasos - 3 vasos - 2 vasos - 1 vaso - Otro
Tiempo de duración del procedimiento	Duración del procedimiento en minutos	Duración del procedimiento en minutos	Numérico Cuantitativa discreta	Minutos

9. PLAN ESTADÍSTICO

a. Descriptivo

- Análisis de base de datos, depuración de datos, distribución de datos con media, mediana, desviación estándar para variables cuantitativas, números y porcentajes para las variables cualitativas.

b. Analítico (inferencial)

- Las variables cuantitativas se calcularán con las pruebas de Chi cuadrado y se determinará significancia estadística con $p < 0.05$.
- Significancia estadística para las diferencias intergrupales se evaluará con método Pearson χ^2 o la prueba exacta de Fisher, U de Mann-Whitney para los no paramétricos.

c. Paquetería utilizada

- IBM SPSS Statistics 26.

10. METODOLOGÍA

- Revisión de datos en expediente clínico.
- Análisis de estudios de imagen en sistema digital (PACS).
- Corroborar complicaciones de los procedimientos endovasculares.
- Registro de datos en base de datos IBM SPSS Statistics 25 y posterior análisis descriptivo final.

a. Recursos humanos

#	Nombre	Funciones delegadas
1	Serrano Arias Fabiola Eunice	Realización del protocolo de investigación, llenado de base de datos, análisis estadístico, preparación, redacción y corrección del informe final.
2	Baltodano Canales Marvin Daniel	Realización del protocolo de investigación, llenado de base de datos, análisis estadístico, preparación, redacción y corrección del informe final.
3	Aburto Murrieta Yolanda	Supervisión del llenado de datos, Corrección del manuscrito final.
4	Balderrama Bañares Jorge Luis	Supervisión del llenado de datos, Corrección del manuscrito final.
5	Montenegro Rosales Héctor Alfredo	Supervisión del llenado de datos, Corrección del manuscrito final.

b. Recursos materiales

Tecnológicos: Laptop personal, computadora de escritorio con acceso al expediente clínico electrónico y sistema PACS, programa estadístico IBM SPSS Statistics 26.

c. Procedimiento de obtención consentimiento informado

No requiere consentimiento informado, se anexa el formato de Dispensa de Consentimiento Informado.

d. Intervención propuesta

Revisión de expedientes clínicos y estudios de imagen.

e. Métodos e instrumentos de recolección de datos

Se revisarán expedientes clínicos y estudios de imagen, posteriormente se registrarán en base de datos de IBM SPSS Statistics 26.

f. Manejo y procesamiento de datos

Se utilizará software IBM SPSS Statistics 25 para el análisis descriptivo e inferencial. Los datos de los pacientes no serán revelados.

g. Seguridad y reporte de eventos adversos

Este estudio tiene un riesgo mínimo ya que es observacional de la información de expediente clínico e imagen de los pacientes. Los datos serán protegidos y solo tendrá acceso a los mismos los investigadores del estudio.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio no implica ninguna intervención a los pacientes, por lo que no se requiere consentimiento informado.

12. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

a. Estudio patrocinado

- No.

b. Recursos económicos con los que se cuenta:

- Autofinanciado.

c. Recursos económicos por solicitar:

- Ninguno.

d. Análisis de costo por paciente:

- Ninguno.

13. CRONOGRAMA

a. Duración estimada:

- 6 meses.

b. Fecha de inicio tentativa:

- 16/06/2022.

c. Fecha de término tentativa:

- 31/12/2022.

	Primer bimestre	Segundo bimestre	Tercer bimestre	Cuarto bimestre	Quinto bimestre	Sexto bimestre
Elección del tema	X					
Búsqueda y selección de bibliografía	X					
Elaboración de protocolo		X				
Revisión y aprobación de protocolo		X				
Recolección de datos		X	X			

Concentración de datos y análisis inicial de la información			X			
Análisis estadístico				X		
Elaboración de manuscrito					X	
Divulgación científica						X

14. RESULTADOS

Para el desarrollo del estudio “Complicaciones asociadas procedimientos endovasculares neurológicos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en el período de Enero 2020 a Enero 2022, se analizaron un total de 40 pacientes.

Se presenta el análisis e interpretación de resultados acorde a los objetivos planteados para la siguiente investigación, se exponen tablas demostrativas que exhiben las diferentes variables en estudio. En la tabla número 1 se describen las características generales de los pacientes, comorbilidades asociadas, indicaciones de los procedimientos, accesos anatómicos y número de vasos explorados. En la tabla número 2 se exponen los tipos de complicaciones y su relación con las características de los pacientes y procedimientos.

Se obtuvo una muestra total de 40 pacientes con una edad promedio de 51.6 años, con una desviación estándar de 16.6 años. El 62.5% (25) de los pacientes eran del sexo femenino y, complementariamente el 37.5% (15) eran del sexo masculino.

La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más frecuente en el grupo en estudio, con una frecuencia de 8 pacientes (20%).

La principal indicación para la realización del procedimiento endovascular fue la presencia de hemorragia subaracnoidea, con una frecuencia de 20 pacientes (50%). En segundo lugar de frecuencia se encontró la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémica con una frecuencia de 7 pacientes (17.5%).

La arteria femoral fue el acceso anatómico utilizado en todos los pacientes en estudio (100%).

En función al número de vasos explorados, encontramos que en la gran mayoría de los casos (95%), se analizaron cuatro vasos durante la realización del estudio, para un total de 38 pacientes.

La duración promedio de los procedimientos en estudio fue de 137.4 minutos, con desviación estándar de 57.6 minutos.

La complicación más frecuente fue de tipo vascular, para un total de 18 paciente (45%), seguido de la complicación técnica, la cual se presentó en 14 pacientes (35%).

TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1: Características generales de la población:	
Total de pacientes	N= 40
Edad, promedio (DE)	51.6 ± 16.6
Género femenino, numero (%)	25 (62.5)
Pacientes con comorbilidades, numero (%)	15 (37.5)
Tipo de comorbilidades:	
HAS, número (%)	8 (20)
DM2, número (%)	1 (2.5)
Obesidad, número (%)	4 (10)
Cardiopatía, número (%)	2 (5)
EVC previo, número (%)	1 (2.5)
Epilepsia, número (%)	1 (2.5)
Indicación de procedimiento:	
Hemorragia subaracnoidea, número (%)	20 (50)
EVC isquémico, número (%)	7 (17.5)
MAV, número (%)	2 (5)
FAVD, número (%)	3 (7.5)
Tumor intracraneal, número (%)	1 (2.5)
Otro, número (%)	7 (17.5)
Acceso anatómico:	
Arteria femoral, número (%)	40 (100)
Vasos explorados:	
4 vasos, número (%)	38 (95)
6 vasos, número (%)	2 (5)
Duración de procedimiento (minutos), promedio (DE).	137.4 ± 57.6
Tipo de complicación:	
Vascular, número (%)	18 (45)

Técnica, número (%)	14 (35)
Clínica, número (%)	3 (7.5)
Imagenológica, número (%)	2 (5)
Sitio de punción, número (%)	3 (7.5)

Tabla 2: Tipo de complicación y características generales.

	Vascular N=18	Técnica N=14	Clínica N=3	Imagenológica N=2	Sitio de punción N=3
Femenino, número (%)	10 (55.5)	9 (64.2)	2 (66.6)	2 (100)	2 (66.6)
Edad, promedio (DE)	49 ± 17	49.6 ± 15	50 ± 10	71.5 ± 12	65 ± 24.5
Comorbilidades, número (%)	6 (33.3)	6 (42.8)	1 (33.3)	1 (50)	1 (33.3)
Duración de procedimiento (minutos), promedio (DE)	140 ± 50	139 ± 72	95 ± 31	119 ± 11	168 ± 65
Indicación del procedimiento:					
HSA, número (%)	12 (66.6)	6 (42.8)	0 (0)	1 (50)	1 (33.3)
EVC isquémico, número (%)	1 (5.5)	2 (14.3)	2 (66.6)	1 (50)	1 (33.3)
MAV, número (%)	1 (5.5)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
FAVD, número (%)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tumor intracraneal, número (%)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otro, número (%)	4 (22.2)	1 (7.1)	1 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)

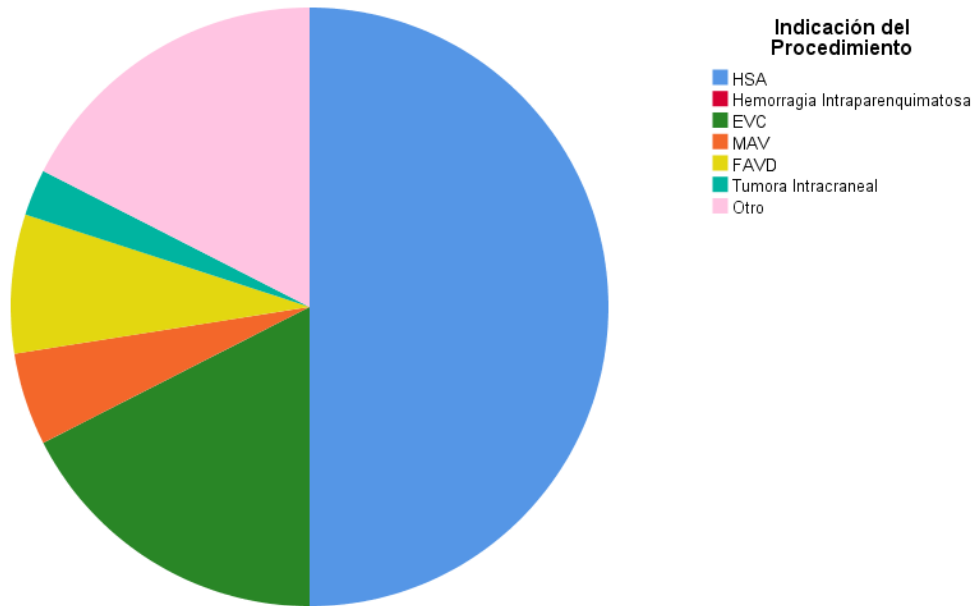


Gráfico 1: Indicaciones de los procedimientos en los pacientes con complicación asociada al procedimiento endovascular neurológico.

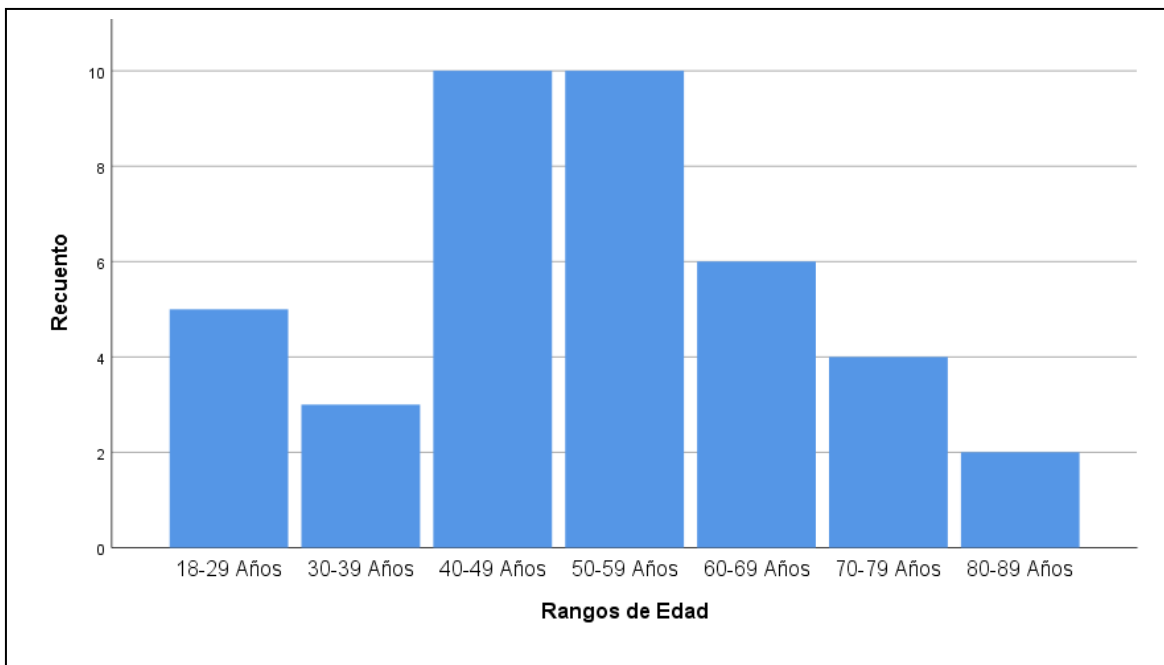


Gráfico 2: Rangos de edad en los pacientes con complicación asociada al procedimiento endovascular neurológico.

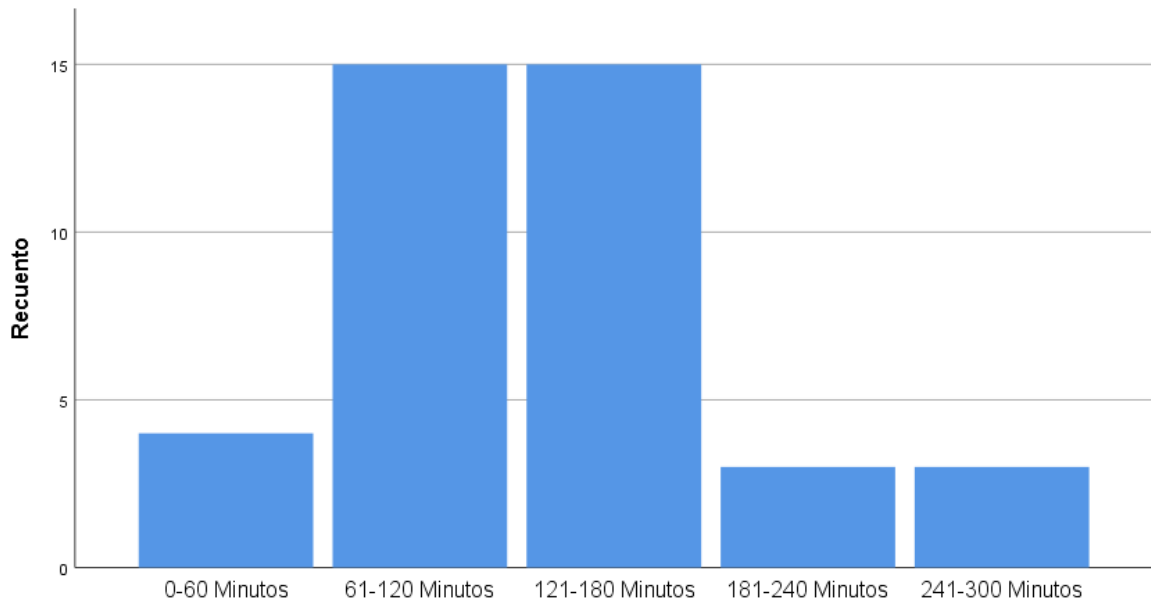


Gráfico 3: Rangos de tiempo de duración en los pacientes con complicación asociada al procedimiento endovascular neurológico.

15. DISCUSIÓN

La realización de un procedimiento endovascular neurológico conlleva cierto grado de morbilidad y mortalidad. En este estudio se determinó la frecuencia de complicaciones, la cual fue de 3.9% (40 complicaciones en 1024 procedimientos realizados). Lo reportado en la literatura mundial abarca un rango desde 8.4% hasta 18.9% de frecuencia de las complicaciones. (23). Sin embargo este es un dato muy variable según las distintas series encontradas. En este estudio se tomó en cuenta el conglomerado general de complicaciones, sin realizar estratos según patología.

Existen diferentes clasificaciones de las complicaciones de los procedimientos endovasculares neurológicos. (28). Para motivos de este estudio encontramos que las complicaciones de tipo vascular fueron las más frecuentes, seguido de las complicaciones técnicas de los procedimientos. Lo anterior sigue la conducta reportada en distintas series. (27, 28)

EL grupo etario más afectado en nuestra serie fue de la quinta década, lo que confirma lo reportado en la literatura médica existente, donde se reportan mayores frecuencias entre la quinta y sexta de la vida. (23)

El sexo femenino fue el más afectado en este estudio. Dicha conducta se mantiene distintas series. (23, 27, 28)

La hipertensión arterial sistémica fue la comorbilidad más asociada en este estudio. Se ha reportado que la hipertensión arterial sistémica y la Diabetes Mellitus tipo 2 son las principales asociadas a la presentación de complicaciones durante los procedimientos endovasculares neurológicos. (28)

La indicación más frecuente para la realización del procedimiento endovascular fue la hemorragia subaracnoidea. Lo anterior se asocia a la alta incidencia reportada de hemorragia subaracnoidea por causa vascular/traumática. (25)

En nuestro estudio se reportó ninguna comorbilidad preprocedimiento. Lo anterior difiere de lo reportado en la literatura, donde se han descrito como principales comorbilidades preprocedimiento la urgencia hipertensiva e hiperglicemia. (28)

El acceso femoral común fue el más frecuente reportado en nuestra serie. Dicho hallazgo es igual a lo descrito en la literatura mundial, por la amplia facilidad de acceso y siendo la técnica mayormente descrita y utilizada en procedimientos de urgencia. (23)

La examinación de cuatro vasos fue lo rutinario en los procedimientos endovasculares neurológicos realizados en nuestra serie. Lo anterior es discutido en la literatura, ya que se describe la asociación positiva de mayor incidencia de complicaciones a mayor número de vasos examinados. (27, 28)

El tiempo de duración del procedimiento endovascular neurológico fue en promedio 137.4 minutos. En diferentes series se ha determinado que existe mayor riesgo de complicación a mayor duración del procedimiento. (28)

16. CONCLUSIONES

La frecuencia de complicaciones asociadas a la realización de procedimiento endovascular neurológico en este grupo de pacientes fue de 3.9%, siendo la más frecuente la complicación del tipo vascular.

Los pacientes más afectados fueron de la quinta década de la vida, del sexo femenino, pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica y con una duración de procedimiento en promedio de 140 minutos.

La principal indicación de la realización del procedimiento endovascular neurológico fue hemorragia subaracnoidea.

No se describió ninguna comorbilidad preprocedimiento asociada a complicación en este estudio.

17. RECOMENDACIONES

- Realizar estudio de mayor extensión para determinar asociación de factores de riesgo asociados a las complicaciones en nuestra población.
- Realizar estudio multicéntrico para describir el comportamiento de las complicaciones asociadas a procedimientos endovasculares neurológicos en la población mexicana.
- Estandarizar técnicas de los procedimientos diagnósticos/terapéuticos realizados en esta institución.
- Implementar protocolos de atención y manejo integral de las complicaciones asociadas a los procedimientos endovasculares neurológicos.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). Diagnostic Cerebral Angiography. In: Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_2.
2. Alakbarzade, V., & Pereira, A. C. (2018). Cerebral catheter angiography and its complications. *Practical Neurology*, *practneurol*–2018–001986. doi:10.1136/practneurol-2018-001986 .
3. Dowd, C. F. (2021). Cerebral angiography: Techniques and practice. *Handbook of Clinical Neurology*, 107–119. doi:10.1016/b978-0-444-64034-5.00006-7.
4. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). Intracranial Aneurysm Treatment. In: Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_5.
5. Lorenzo Pescatori, Giovanni Grasso, Maria Pia Tropeano, Fabio Torregrossa, Giorgio Santoro, Pasquale Ciappetta, Management of Complex Cerebral Aneurysms, *World Neurosurgery*, Volume 159, 2022, Pages 266-275, ISSN 1878-8750, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.11.077>.
6. Kim, B. M., Kim, D. J., & Kim, D. I. (2011). Stent Application for the Treatment of Cerebral Aneurysms. *Neurointervention*, 6(2), 53. doi:10.5469/neuroint.2011.6.2.53.
7. Chalouhi, N., Starke, R. M., Koltz, M. T., Jabbour, P. M., Tjoumakaris, S. I., Dumont, A. S., ... Gonzalez, L. F. (2013). Stent-Assisted Coiling Versus Balloon Remodeling of Wide-Neck Aneurysms: Comparison of Angiographic Outcomes. *American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1987–1992. doi:10.3174/ajnr.a3538.

8. Dandapat, S., Mendez-Ruiz, A., Martínez-Galdámez, M., Macho, J., Derakhshani, S., Foa Torres, G., ... Ortega-Gutierrez, S. (2020). Review of current intracranial aneurysm flow diversion technology and clinical use. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, neurintsurg–2020–015877. doi:10.1136/neurintsurg-2020-015877.
9. Ten Brinck, M. F. M., Jäger, M., de Vries, J., Grotenhuis, J. A., Aquarius, R., Mørkve, S. H., ... Boogaarts, H. D. (2019). Flow diversion treatment for acutely ruptured aneurysms. *Journal of NeuroInterventional Surgery*, neurintsurg–2019–015077. doi:10.1136/neurintsurg-2019-015077.
10. Dmytriw, A. A., Salem, M. M., Yang, V., Krings, T., Pereira, V. M., Moore, J. M., & Thomas, A. J. (2020). Endosaccular Flow Disruption: A New Frontier in Endovascular Aneurysm Management. *Neurosurgery*, 86(2), 170–181. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz017>.
11. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). Intracranial Embolization Procedures. In: *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging*, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_7.
12. Guest, W., & Krings, T. (2021). Brain Arteriovenous Malformations. *Neuroimaging Clinics of North America*, 31(2), 205–222. doi:10.1016/j.nic.2020.12.001 .
13. Elhammady, M. S., Ambekar, S., & Heros, R. C. (2017). Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. *Arteriovenous and Cavernous Malformations*, 99–105. doi:10.1016/b978-0-444-63640-9.00009-6 .

14. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). Extracranial Embolization. In: Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_8.
15. Serulle, Y., Miller, T. R., & Gandhi, D. (2016). Dural Arteriovenous Fistulae. *Neuroimaging Clinics of North America*, 26(2), 247–258. doi:10.1016/j.nic.2015.12.003.
16. Lazzaro, M. A., Badruddin, A., Zaidat, O. O., Darkhabani, Z., Pandya, D. J., & Lynch, J. R. (2011). Endovascular Embolization of Head and Neck Tumors. *Frontiers in Neurology*, 2. doi:10.3389/fneur.2011.00064.
17. Duffis, E. J., Gandhi, C. D., Prestigiacomo, C. J., Abruzzo, T., Albuquerque, F., Bulsara, K. R., Derdeyn, C. P., Fraser, J. F., Hirsch, J. A., Hussain, M. S., Do, H. M., Jayaraman, M. V., Meyers, P. M., Narayanan, S., & Society for Neurointerventional Surgery (2012). Head, neck, and brain tumor embolization guidelines. *Journal of neurointerventional surgery*, 4(4), 251–255. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2012-010350>.
18. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). Treatment of Acute Ischaemic Stroke. In: Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_9.
19. Malhotra, K., & Liebeskind, David S. (2015). Imaging in Endovascular Stroke Trials. *Journal of Neuroimaging*, 25(4), 517–527. doi:10.1111/jon.12272.
20. Lavie J, Vellimana AK, Chatterjee AR. Endovascular Thrombectomy Treatment: Beyond Early Time Windows and Small Core. *Top Magn Reson Imaging*. 2021 Aug 1;30(4):173-180. doi: 10.1097/RMR.0000000000000291. PMID: 34397966.

21. Ospel, J. M., McTaggart, R., Kashani, N., Psychogios, M., Almekhlafi, M., & Goyal, M. (2020). Evolution of Stroke Thrombectomy Techniques to Optimize First-Pass Complete Reperfusion. *Seminars in Interventional Radiology*, 37(02), 119–131. doi:10.1055/s-0040-1709153.
22. Bagley, J. H., & Priest, R. (2020). Carotid Revascularization: Current Practice and Future Directions. *Seminars in Interventional Radiology*, 37(02), 132–139. doi:10.1055/s-0040-1709154.
23. Harrigan, M.R., Deveikis, J.P. (2013). General Considerations for Neurointerventional Procedures. In: *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique. Contemporary Medical Imaging*, vol 1. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-946-4_4.
24. Y. K., Shin, S. H., Baik, S. K., & Choi, I. S. (2018). Complications of endovascular treatment for intracranial aneurysms: Management and prevention. *Interventional Neuroradiology*, 24(3), 237–245. doi:10.1177/1591019918758493.
25. Patel, M., Rahman, S. A., & Chen, S. R. (2018). Diagnostic Angiography Techniques and Complication Avoidance. *Intracranial Aneurysms*, 267–285. doi:10.1016/b978-0-12-811740-8.00019-8 .
26. Elakkad, A., Drocton, G., & Hui, F. (2020). Endovascular Stroke Interventions: Procedural Complications and Management. *Seminars in Interventional Radiology*, 37(02), 199–200. doi:10.1055/s-0040-1709206 .
27. Patel, M., Rahman, S. A., & Chen, S. R. (2018). Diagnostic Angiography Techniques and Complication Avoidance. *Intracranial Aneurysms*, 267–285. doi:10.1016/b978-0-12-811740-8.00019-8.

28. Ravindra, V. M., Mazur, M. D., Park, M. S., Kilburg, C., Moran, C. J., Hardman, R. L., ... Taussky, P. (2016). Complications in Endovascular Neurosurgery: Critical Analysis and Classification. *World Neurosurgery*, 95, 1–8. doi:10.1016/j.wneu.2016.07.089.