



*Facultad de Medicina
Universidad de la República, Uruguay*

PROGRAMA PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
(PRO.IN.BIO)
CENTRO DE POSGRADOS

TESIS DE DOCTORADO

**“EPIDEMIOLOGÍA, PRONÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
ESPONTÁNEA ANEURISMÁTICA: DATOS
COMPARADOS DE URUGUAY Y OTROS
CENTROS MEDICOS DE LATINOAMÉRICA”.**

Dra. Alejandra Jaume Favaro.

Director Académico:

- PhD, Dr. Juan E. Gil, Profesor Agregado, Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina.

- PhD, Dr. Daniel Mantilla, Director de Neuro intervencionismo Clínica FOSCAL, Colombia. Profesor director de Radiología Intervencionista Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Tutor de Especialidad:

- Dr. Edgardo Spagnuolo, Profesor Adjunto, Ex-Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Maciel.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me alentaron desde los inicios de mi carrera y que, con su apoyo y confianza, hicieron posible la realización de este trabajo.

En primer lugar, a mi familia, a mis padres y a mis amigos, quienes desde mi infancia me transmitieron valores fundamentales, comprendiendo la medicina no solo como una profesión, sino como una verdadera vocación al servicio de la sociedad. Me enseñaron a entender la vida como un trabajo constante y comprometido con uno mismo y con el entorno, con el propósito de crecer personalmente y transformar la realidad, tanto desde una perspectiva humana como científico-técnica. Gracias a ellos, adopté el compromiso de mejorar la calidad asistencial y social de los pacientes, profundizando en una concepción integral y crítica de la salud, que impulsa la renovación del rol médico.

En especial, a mi marido, por su apoyo incondicional desde el inicio de mi carrera. Juntos hemos construido un proyecto de vida familiar que hoy se ve reflejado en nuestras dos hijas. Ellas, además de ser fuente de inmensa alegría, me inspiran a diario a ser un ejemplo y a mostrar, con el propio camino recorrido, que es posible conjugar la vocación profesional con la vida familiar.

A todos los docentes, compañeros residentes y colegas de Neurocirugía que, a lo largo de mi formación, me impulsaron a crecer tanto profesional como personalmente, y me inculcaron el valor de la excelencia, incluso frente a los desafíos y frustraciones del camino recorrido.

A mi equipo de trabajo en patología vascular, el Dr. Pereda, la Dra. Pereira, el Dr. Macadam, el Dr. Negrotto y la Dra. Romero, con quienes comparto un camino de aprendizaje y crecimiento colectivo, siempre orientado a mejorar la calidad de atención de nuestros pacientes.

Finalmente, quiero agradecer especialmente a cuatro personas. Al Dr. Juan Gil, por alentarme a desarrollar mi interés en la investigación científica, acompañándome en cada etapa del proceso de esta tesis. Al Dr. Mantilla, por su ayuda desde los inicios de la beca NEXT, haciendo posible este proyecto. Y al Dr. Edgardo Spagnuolo y al Dr. Pedro Lylyk, por enseñarme con generosidad y desinterés todo lo que he aprendido en esta subespecialidad neuroquirúrgica. Su apoyo constante ha sido fundamental para la concreción de este trabajo.

Lugar de realización del proyecto de investigación:

Servicio de Neurocirugía, Hospital Maciel. 25 de mayo.
CP 11000. Montevideo-URUGUAY.

Financiación del proyecto de investigación:

El trabajo de campo se desarrolló sin financiación.

Publicaciones al finalizar el proyecto de investigación:

- **Alejandra Jaume**, Lucia Pereira, Matías Negrotto, Mariana Romero, J. Pedro Macadam, Fernando Martínez, Juan Gil. *Pronóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en Uruguay: 3 años de seguimiento evolutivo en cohorte de 211 pacientes*. Revista Médica del Uruguay, Volumen , numero : 131-137, 2025.
- **Alejandra Jaume, MD, MSc**; Pedro Lylyk, MD; Pablo Rubino, MD; Jorge Mura, MD; Daniel Mantilla, MD, PhD; German Abdo, MD; Carlos Bleise, MD , Juan Mejia, MD; Laura Campaña, MD; Ivan Lylyk, MD; Clara Martin, MD; Camilo Alvarado, MD; Matías Negrotto, MD; Mariana Romero, MD; Julio Quispe, MD; Nicolas Inzunza, MD; P. Nicolas Lylyk, MD; Laura Olarte, MD; Silvina Martínez, MD; Maria Estevez, MD, Juan Gil, MD, PhD. *Treatment-Related Complications of Intracranial Aneurysms Smaller Than 5 mm: A Multicenter Analysis of 1,519 Cases in Latin America*. Surgical Neurology International. SNI_1295_2025.

INDICE

Resumen-----	pág.7
1 – Introducción-----	pág.8
2 – Objetivos	
A. Objetivo General-----	pág.12
B. Objetivos Específicos-----	pág.12
3 – Marco Teórico-----	pág.13
4 – Materiales y Métodos	
A. Diseño de estudios-----	pág.25
B. Centros Asistenciales Participantes-----	pág.26
C. Variables, Recolección de datos y Seguimiento-----	pág.26
D. Análisis Estadístico-----	pág.30
E. Consideraciones Éticas-----	pág.30
5 – Resultados	
A. Estudio multicéntrico latinoamericano: aneurismas menores a 5mm	
A.1. Descripción de la población estudiada-----	pág.33
A.2. Factores predictores de HSA-----	pág.39
A.3. Complicaciones vinculadas al tratamiento-----	pág.45
A.4. Pronóstico-----	pág.51
A.4.a. Sobrevida intrahospitalaria-----	pág.51
A.4.a.1. Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HSA-----	pág.54
A.4.a.2. Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con aneurismas no rotos-----	pág.56
A.4.b. Evolución clínica al año de seguimiento-----	pág.57
A.4.b.1. Pacientes con HSA	
A.4.b.1.1. Factores predictores de mortalidad-----	pág.57
A.4.b.1.2. Factores predictores de mala evolución-----	pág.59
A.4.b.2. Pacientes con aneurismas no rotos.	

A.4.b.2.1 Factores predictores de mortalidad-----	pág.61
A.4.b.2.2 Factores predictores de mala evolución-----	pág.63
B. Estudio nacional: evolución de pacientes con HSA en Uruguay	
B.1. Descripción de la población estudiada-----	pág.65
B.2. Pronóstico de pacientes a 3 años de seguimiento-----	pág.67
B.2.a. HSA grave desde el inicio del cuadro-----	pág.70
B.2.b. Necesidad y acceso a la rehabilitación-----	pág.70
B.3. Factores predictores de complicaciones vinculadas al tratamiento-----	pág.71
6 – Discusión	
A. Estudio multicéntrico latinoamericano de aneurismas menores a 5mm-----	pág.78
B. Estudio nacional: evolución de pacientes con HSA en Uruguay-----	pág.90
C. Aspectos metodológicos del trabajo-----	pág.94
7 – Conclusiones	
A. Estudio multicéntrico latinoamericano de aneurismas menores a 5mm-----	pág.97
B. Estudio nacional: evolución de pacientes con HSA en Uruguay-----	pág.98
8 – Bibliografía-----	pág.100
9 – Anexos-----	pág.108

Glosario:

ACV: Ataque Cerebro Vascular
ARETA: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm
ASSE: Administración de los servicios de salud del estado
ATENA: Analysis of Treatment by Endovascular Approach of Nonruptured Aneurysms.
BRAT: Barrow Ruptured Aneurysm Trial
CARAT: Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment
CEI: Comité de Ética en Investigación
CTI: Cuidado de Terapia Intensiva
DIGESA: Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria
DLC: Drenaje Lumbar Continuo
DTC: Doppler transcraneano
DVE: Derivación Ventricular Externa
DVP: Derivación Ventrículo-Peritoneal
ELAPSS: Earlier SAH, Location, Age, Population, Size, Shape
GCS: Glasgow Come Score
HCE: Historia Clínica Electrónica
HCF: Hidrocefalia
HyH: Hunt y Hess score
HSA: Hemorragia Subaracnoidea
HSAa: HSA aneurismática
HSDA: Hematoma Subdural Agudo
HTA: Hipertensión arterial
ICT: Isquemia cerebral Tardía
ISAT: International Subarachnoid Aneurysm Trial
LCR: Líquido cefalorraquídeo
mRS: Score de Rankin modificado
MSP: Ministerio de Salud Pública
NEXT: Neuroradiology Experts Training
OKM: O’Kelly–Marotta Score
PHASES: Score for the Management of Intracranial Aneurysm
PIC: Presión intracraneana
RNM: Resonancia Nuclear Magnética
ROU: República Oriental del Uruguay
SUNC: Sociedad Uruguaya de Neurocirugía
TC: Tomografía Computada
TEV: Terapia endovascular
UIATS: Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score
VCS: vasoespasmo cerebral sintomático
WFNS: Word Federetion Neurourgery Score
WSS: pared oscilatoria aneurismática

RESUMEN

Introducción: La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) continúa siendo una entidad de alta morbilidad, con heterogeneidad regional en incidencia, manejo y resultados. En Uruguay no existían datos de seguimiento prolongado y, a nivel latinoamericano, persisten controversias sobre la conducta óptima ante pacientes con aneurismas pequeños (≤ 5 mm).

Objetivos: (i) Caracterizar clínica y morfo estructuralmente los aneurismas intracraneales de 5 mm o menos (≤ 5 mm) en Latinoamérica, estimar la tasa de presentación con HSA en aneurismas ≤ 5 mm. Comparar resultados de los tratamientos endovascular, quirúrgico y conservador, e identificar predictores de rotura y de complicaciones. (ii) Describir el pronóstico a mediano plazo de una cohorte uruguaya de pacientes con HSAa diagnosticada entre 2019 y 2020 e identificar sus factores clínicos y sociales asociados al mal pronóstico.

Métodos: Se llevaron a cabo dos estudios en paralelo: (A) uno multicéntrico, latinoamericano, retrospectivo que incluyó 1519 pacientes entre 2017 y 2023, con aneurismas ≤ 5 mm en 8 centros de 5 países. Se evaluaron variables clínicas, imagenológicas y terapéuticas, en búsqueda de identificar factores predictores de rotura del aneurisma, de complicaciones y de mal pronóstico. (B) El segundo un estudio de una cohorte de 211 pacientes con HSAa en Uruguay, con seguimiento durante 3 años.

Resultados:

A. Estudio latinoamericano (≤ 5 mm): edad media 57 años (rango 13-98 años); siendo 56% mujeres. El 28% de los pacientes debutó con HSA. Tratamientos: 69% endovascular, 11% quirúrgico y 20% conservador. Observamos un 6% global de complicaciones (tratamiento endovascular 6% vs cirugía 11%; $p=0,004$). La mortalidad en el grupo de tratamiento endovascular fue de 8%, en el grupo de tratamiento quirúrgico fue de 11%, y en el grupo de seguimiento fue de 1%. La mortalidad y el mal pronóstico neurológico fueron mayores en pacientes con aneurismas rotos que en no rotos (mortalidad 18% vs 3%; $p<0,001$; mala evolución 31% vs 5%; $p<0,001$). Factores predictores independientes de ruptura: edad 40–60 años (OR:1,41), hipertensión arterial (OR:1,67), adicciones (OR:5,15), HSA previa (OR:1,90), morfología compleja (OR:2,73) y tamaño 3–5 mm (OR:2,08) (todos $p<0,017$). En pacientes con aneurismas no rotos tratados endovascularmente, la monoantiagregación se asoció con mayor mortalidad y peor evolución frente a doble antiagregación ($p<0,001$). La ocurrencia de complicaciones vinculadas al procedimiento se relacionó fuertemente con mortalidad (31% vs 7%; $p<0,001$) y mala evolución (41% vs 12%; $p<0,001$) independientemente del tipo de tratamiento realizado.

B. Cohorte uruguaya (HSAa): la mortalidad acumulada a 3 años fue de 54,5%; con una buena evolución (mRS 0–2) en un 38% de los pacientes. Los predictores independientes de mala evolución a 3 años fueron: edad >65 años (RR:2,32), HSA grave (WFNS 4-5) al ingreso (RR: 2,80) y falta de acceso a rehabilitación (RR: 2,50). En los 156 pacientes tratados, la cirugía y la experiencia operatoria ≤ 10 aneurismas/año duplicaron el riesgo de complicaciones frente a embolización y >10 /año (OR:2,4 cada uno), sin impacto independiente en mortalidad ni en evolución a largo plazo.

Conclusiones: Este trabajo constituye el primer estudio multicéntrico latinoamericano sobre pacientes con aneurismas intracraneales de ≤ 5 mm y el primero con seguimiento nacional a 3 años de HSAa en Uruguay. Se observó que casi un tercio de los pacientes con aneurismas ≤ 5 mm debutaron con HSA, especialmente en presencia de factores clínicos y morfológicos de riesgo. Tanto la cirugía como la embolización fueron seguras en centros especializados, aunque las complicaciones se asociaron a peor pronóstico. En Uruguay, la mortalidad a 3 años fue elevada y el acceso a rehabilitación emergió como un determinante clave de la evolución funcional. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de protocolos estandarizados y de un abordaje multidisciplinario adaptado a la realidad regional.

Palabras claves: hemorragia subaracnoidea, aneurismas ≤ 5 mm, pronóstico a mediano plazo, cirugía, tratamiento endovascular.

1 – INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) afecta a unas 500.000 personas por año¹, con una incidencia promedio de 8 casos por 100.000 habitantes-año. Si bien la tasa ha disminuido progresivamente en las últimas décadas (de 10/100.000 en 1980 a 6/100.000 en 2010)², persisten variaciones regionales importantes, influenciadas por factores como la prevalencia del tabaquismo, el control de la hipertensión y factores genéticos. Se estima que hasta una cuarta parte de los pacientes fallece antes de llegar al hospital o en la emergencia³. La reducción de la incidencia se ha vinculado al mejor control de la presión arterial y a la disminución del tabaquismo⁴. En términos de riesgo, las mujeres presentan un 30% más de probabilidad de desarrollar HSA que los hombres y la edad media al momento del evento se ha desplazado de los 52 a los 62 años en las últimas décadas⁵.

Se calcula que aproximadamente un 3,2% de la población adulta es portadora de aneurismas intracraneales no rotos⁶, con mayor prevalencia en mujeres y en edades cercanas a los 50 años⁷.

En las últimas décadas, la letalidad de la HSA aneurismática ha disminuido aproximadamente 0,8% por año, atribuible a los avances en el manejo quirúrgico y médico⁸. Sin embargo, hasta un tercio de los sobrevivientes presenta deterioro de la calidad de vida, con déficits cognitivos, depresión y limitación en las actividades diarias, lo que subraya el gran impacto personal, familiar, social y económico que hasta el día de hoy sigue produciendo esta patología en el mundo.

Hasta 2022, Uruguay no contaba con datos epidemiológicos sobre la HSA aneurismática. Por ello desarrollé mi tesina de Maestría sobre HSAa en el período comprendido entre el 1/11/2019 y el 31/10/2020, con el objetivo de conocer la realidad nacional y aportar información que permitiera optimizar el diagnóstico y tratamiento precoz. En la defensa de dicha tesina, el tribunal destacó su valor y recomendó profundizar en conocer la evolución clínica a mediano y largo plazo de la cohorte de pacientes analizada en ese momento (anexo 1). De esta manera, el presente trabajo surge como una extensión natural de mi tesina, con el fin de evaluar el pronóstico a mediano plazo así como también poder evaluar algunas variables suplementarias que no fue posible analizar previamente debido a limitaciones temporales o de observación.

Paralelamente, y bajo la supervisión del Dr. Mantilla (neurointervencionista, Colombia), presenté un proyecto para la beca internacional NEXT de Latinoamérica, cuyo objetivo fue estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento (endovascular, quirúrgico o

conservador) en pacientes con aneurismas pequeños (≤ 5 mm). Dicho proyecto fue seleccionado (anexo 2).

El manejo de aneurismas intracraneales pequeños no rotos sigue siendo controvertido. El médico tratante debe valorar cuidadosamente el riesgo del tratamiento frente a la evolución natural de la enfermedad.

En este contexto, se planteó llevar adelante dos líneas de investigación en paralelo, como tesis doctoral:

1. **Estudio multicéntrico latinoamericano** (incluyendo Uruguay) sobre pacientes con aneurismas pequeños (≤ 5 mm), enfocado en: identificar características clínicas y morfológicas predictoras de ruptura, determinar factores asociados a complicaciones derivadas del tratamiento, comparando abordajes endovascular, quirúrgico y conservador, y describir características epidemiológicas y factores pronósticos de los pacientes con aneurismas menores o iguales a 5 mm.
2. **Seguimiento a mediano plazo** de la cohorte de pacientes con HSAa identificados en Uruguay entre el 1/11/2019 y el 31/10/2020, para evaluar su pronóstico a 3 años.

2 – OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Profundizar en el conocimiento de la epidemiología, evolución clínica, pronóstico y tratamiento de los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática y con aneurismas cerebrales pequeños con o sin HSA tratados con cirugía endovascular, cirugía abierta o manejo conservador.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- i. Describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes; así como las características anatómicas de los aneurismas cerebrales ≤ 5 mm, en distintos países de Latinoamérica.
- ii. Estimar la tasa de presentación de HSA secundaria a la rotura de aneurismas ≤ 5 mm en la población Latinoamericana.
- iii. Identificar posibles factores predictores de rotura de aneurismas ≤ 5 mm en Latinoamérica.
- iv. Comparar los resultados clínicos y frecuencia de complicaciones entre el tratamiento endovascular, quirúrgico y conservador, en pacientes con aneurismas ≤ 5 mm rotos y no rotos atendidos en distintos centros médicos de Latinoamérica.
- v. Identificar los factores de mal pronóstico en pacientes latinoamericanos con aneurismas ≤ 5 mm.
- vi. Analizar la evolución clínica y el pronóstico a mediano plazo de los pacientes con HSAa diagnosticados en Uruguay entre el 01/11/2019 y el 31/10/2020 (continuación de mi trabajo previo de Maestría).

3 – MARCO TEÓRICO

Los ataques cerebrovasculares (ACV) constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial, a pesar de los extraordinarios avances registrados en neurología vascular durante los últimos 40 años⁹.

En Uruguay, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de mortalidad entre las patologías crónicas, con un total de 8.300 defunciones registradas en 2020. Dentro de este grupo, las enfermedades cerebrovasculares representan la mayor proporción de muertes¹⁰.

La hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático (HSAa) representa aproximadamente el 5% de todos los ACV, pero su impacto clínico es desproporcionadamente alto debido a su elevada mortalidad y morbilidad. Estudios previos reportan que la mortalidad global por HSAa oscila entre el 32% y el 67%, y que cerca del 30% de los sobrevivientes presentan discapacidad moderada o severa¹¹.

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la mortalidad global no ha disminuido sustancialmente en las últimas décadas, en parte por la alta proporción de muertes precoces (que ocurren antes de iniciar tratamiento) y por la incidencia de complicaciones durante la fase aguda. Aproximadamente el 15% de los pacientes fallece antes de llegar al hospital¹². Según el estudio ACROSS Group, la mortalidad global al mes del diagnóstico de HSA es del 39%¹³. La enfermedad afecta con frecuencia a personas en edades productivas (principalmente entre 30 y 60 años), lo que supone una elevada carga social y un fuerte impacto en el núcleo familiar.

La incidencia de HSA varía según la región. En Uruguay, en 2022, Jaume et al. realizaron el primer estudio prospectivo y multicéntrico del país, encontrando una tasa de incidencia anual de 8,4 casos por 100.000 habitantes, cifra que se ubica dentro del rango reportado internacionalmente. La incidencia fue mayor en mujeres (11,2 por 100.000) y en el grupo etario de 60–69 años¹⁴.

La presentación clínica es diversa, pero el diagnóstico rápido y oportuno es fundamental, ya que con frecuencia la HSA es subdiagnosticada hasta que se manifiesta con una complicación, lo que incrementa significativamente su morbimortalidad. El error diagnóstico (definido como la omisión de identificar la HSA en la primera consulta, seguida del alta médica) es un problema global, y Uruguay no es la excepción. Jaume et al. publicaron en 2021 y 2022 dos estudios prospectivos y multicéntricos en 211 pacientes con HSAa, con el objetivo de evaluar la frecuencia e impacto de este error. El período de estudio (noviembre 2019–julio 2020) incluyó la fase inicial de la pandemia por COVID-19. Se encontró que el 24% de los pacientes presentaron algún tipo de error diagnóstico.

Aunque esta cifra fue inferior a la reportada previamente en el país, superó la de series internacionales recientes^{15,16}. Entre todos los síntomas analizados, la cefalea fue el único con asociación significativa al error diagnóstico, especialmente en presentaciones clínicas leves. Además, la pandemia de SARS-CoV-2 se asoció a un incremento en la frecuencia de error diagnóstico, tanto en la primera consulta como en consultas subsecuentes, durante el período de mayor incidencia de COVID-19. Estos hallazgos subrayan la necesidad de optimizar la sospecha clínica y la precisión diagnóstica en pacientes con cefalea súbita, para evitar retrasos que empeoren el pronóstico.

Entre el 80% y el 85% de las HSA se deben a la rotura de un aneurisma¹⁷. Un aneurisma se define como una dilatación localizada de la pared arterial, que conlleva un debilitamiento estructural y un mayor riesgo de ruptura. La localización más frecuente es en las bifurcaciones arteriales¹⁸. El 80% de los casos ocurre entre los 40 y 65 años, con predominio femenino (dos tercios de los casos).

Los aneurismas se clasifican en:

- Rotos, cuando provocan una HSA.
- No rotos o de grado 0, cuando se detectan sin evidencia de HSA.

Estos últimos se subdividen en:

- Testigos, si se diagnostican en el contexto de una HSA causada por otro aneurisma.
- Sintomáticos, si generan síntomas sin ruptura.
- Incidentales, si son hallazgos fortuitos¹⁹.

La prevalencia de aneurismas no rotos se estima entre 1% y 4% de la población general. El riesgo anual acumulativo de ruptura es cercano al 1,5%²⁰. Este riesgo depende de factores como hipertensión arterial, edad, origen étnico (mayor en poblaciones japonesa o finlandesa), tamaño, localización y morfología irregular del aneurisma. La historia familiar puede incrementar el riesgo, aunque la evidencia es limitada²¹.

La distinción entre un aneurisma roto y uno no roto es crucial, dado que la HSA implica mayor gravedad y peor pronóstico que un aneurisma sin sangrado.

La mayoría de los aneurismas intracraneales son asintomáticos y, en nuestro medio, suelen detectarse de forma incidental durante la realización de estudios de neuroimagen o tras la aparición de una HSA. Actualmente no existe un algoritmo diagnóstico estandarizado; la elección del método depende de la disponibilidad y del criterio del especialista²².

La angiografía por tomografía computarizada presenta una sensibilidad del 90% y especificidad del 86% para el diagnóstico de aneurismas intracraneales, mientras que la angiografía por resonancia magnética alcanza una sensibilidad del 87% y especificidad del 95%. Sin embargo, en aneurismas menores de 3 mm, la sensibilidad de ambas técnicas disminuye. En la actualidad, la angiografía por sustracción digital intraarterial (DSA) sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico, a pesar de su carácter invasivo^{22,23}.

Una vez diagnosticado un aneurisma, debe valorarse cuidadosamente el riesgo acumulativo de ruptura frente al riesgo asociado al tratamiento, así como la mortalidad en caso de sangrado²⁴. El tratamiento está indicado cuando la expectativa de vida del paciente supera el tiempo estimado para alcanzar el riesgo de ruptura en comparación con el riesgo del procedimiento.

El abordaje de los aneurismas intracraneales no rotos, particularmente los de pequeño tamaño, ha evolucionado de manera sustancial en las últimas décadas. El estudio clásico ISUIA²⁵, publicado a fines de la década de 1990, constituyó uno de los primeros intentos de estratificación del riesgo de ruptura en aneurismas no rotos mediante una cohorte observacional multicéntrica. Sus resultados sugirieron un riesgo de ruptura muy bajo para aneurismas menores de 7 mm en la circulación anterior, lo que llevó a recomendar una conducta conservadora en este subgrupo. Sin embargo, este estudio recibió numerosas críticas, principalmente relacionadas con sesgos de selección, subrepresentación de aneurismas complejos y la exclusión de pacientes con determinadas características clínicas y morfológicas, lo que limitó la generalización de sus conclusiones. Posteriormente, estudios prospectivos asiáticos aportaron una visión más matizada del riesgo asociado a aneurismas pequeños. El UCAS²⁶ Japan, una gran cohorte prospectiva multicéntrica publicada en 2012, incluyó más de 6.000 pacientes con aneurismas intracraneales no rotos y demostró que, si bien el riesgo absoluto de ruptura de los aneurismas pequeños es bajo, este no es nulo. El estudio identificó factores asociados a mayor riesgo de ruptura independientemente del tamaño, tales como la localización en la arteria comunicante anterior o en la circulación posterior, la presencia de irregularidades morfológicas (blebs), la hipertensión arterial y el sexo femenino, cuestionando así el uso del tamaño como único criterio de decisión terapéutica. En la misma línea, el estudio SUAVE²⁷ Study, publicado en 2010 y específicamente diseñado para evaluar aneurismas ≤ 5 mm, confirmó que estos aneurismas pueden presentar ruptura durante el seguimiento, especialmente en pacientes más jóvenes, hipertensos, con aneurismas múltiples o localizados en la comunicante anterior. Asimismo, este estudio destacó que el crecimiento

aneurismático durante el seguimiento constituye un fuerte predictor de ruptura posterior, reforzando el concepto de que los aneurismas pequeños no deben considerarse lesiones estáticas o biológicamente inertes. Más recientemente, un metaanálisis sistemático realizado por Chandra y colaboradores en 2022²⁸, centrado en aneurismas pequeños, integró la evidencia disponible y confirmó que el riesgo de ruptura está determinado por una combinación de factores clínicos, morfológicos y anatómicos, más allá del tamaño máximo. Este trabajo consolidó el cambio de paradigma hacia una evaluación multifactorial del riesgo, subrayando que el tamaño reducido por sí solo puede subestimar el riesgo real de ruptura en determinados subgrupos de pacientes. En paralelo a esta evolución conceptual, los avances técnicos en el tratamiento microquirúrgico y endovascular, así como en la neuroprotección anestésica, la microscopía de alta resolución y los materiales endovasculares, han reducido de forma significativa la morbimortalidad asociada al tratamiento de los aneurismas intracraneales, modificando el balance riesgo-beneficio en favor de una indicación terapéutica más individualizada. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia disponible proviene de poblaciones asiáticas y europeas, existiendo una marcada escasez de datos provenientes de América Latina, donde los perfiles de riesgo cardiovascular, el acceso al seguimiento por imágenes y las condiciones del sistema de salud presentan diferencias sustanciales. Se sabe que aproximadamente un 10% de los aneurismas crece en un plazo de dos años de seguimiento²⁹.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que definan la estrategia óptima para el manejo de aneurismas no rotos. En los últimos años se han desarrollado diferentes herramientas de estratificación de riesgo para apoyar la toma de decisiones en pacientes con aneurismas intracraneales no rotos. Entre las más utilizadas se encuentran las escalas PHASES, UIATS y ELAPSS, cada una con objetivos y fundamentos metodológicos distintos. La escala PHASES²⁴ (Population, Hypertension, Age, Size of aneurysm, Earlier SAH, Site of aneurysm) fue desarrollada en 2014 a partir de un metaanálisis de seis cohortes prospectivas internacionales. Su propósito fue estimar el riesgo de ruptura a 5 años de un aneurisma no roto. Cada variable aporta puntos: población (Japón y Finlandia con mayor riesgo), hipertensión arterial, edad, tamaño del aneurisma, antecedente de hemorragia subaracnoidea (HSA) y localización. El puntaje total se traduce en un riesgo acumulado de ruptura: bajo (<3 puntos), intermedio (3–6 puntos) o alto (≥ 7 puntos). En la práctica, el punto de corte usado como umbral de intervención suele ser ≥ 5 , aunque la decisión siempre debe individualizarse, considerando edad, comorbilidades, expectativa de vida,

tipo de tratamiento disponible y preferencias del paciente. Su principal fortaleza es que se basa en datos poblacionales amplios y permite una estimación objetiva del riesgo de ruptura, aunque no incluye factores morfológicos como la irregularidad del aneurisma. La escala UIATS³⁰ corresponde a la Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score. Fue desarrollada en 2015 por un panel internacional de 69 expertos (Delphi consensus) para ayudar en la toma de decisiones individualizadas en pacientes con aneurismas intracraneales no rotos. Incluye más de 30 variables agrupadas en tres dimensiones: factores a favor del tratamiento, factores a favor de la observación y factores neutrales. Se consideran la edad, comorbilidades, expectativa de vida, morfología aneurismática, localización, historia familiar, preferencias del paciente y riesgos asociados a las técnicas quirúrgicas o endovasculares. Cada ítem suma puntos que pueden inclinar la balanza hacia tratamiento intervencionista o hacia conducta conservadora. El puntaje total no da una cifra de riesgo absoluto, sino una recomendación orientativa. Puntos a favor de tratamiento: aneurisma de mayor riesgo (ej. >7 mm, circulación posterior, forma irregular, paciente joven, fumador, hipertenso, historia familiar). Puntos a favor de observación: aneurismas pequeños, pacientes mayores o con alto riesgo quirúrgico.

La escala de ELAPSS³¹ (Earlier SAH, Location, Age, Population, Size, Shape) fue publicada en 2017 para predecir el riesgo de crecimiento de los aneurismas no rotos, variable que a su vez se asocia con mayor riesgo de ruptura. Integra seis predictores: antecedente de HSA por otro aneurisma, localización, edad, población de origen, tamaño inicial y morfología. El puntaje final (0–40) se traduce en probabilidades de crecimiento a 3 y 5 años: bajo (<10 puntos, se recomienda seguimiento radiológico más espaciado, cada 2-3 años), intermedio (10–19, se recomienda seguimiento radiológico estrecho cada 1-2 años) o alto (≥ 20 , se recomienda tratamiento o seguimiento muy estrecho anualmente). Esta escala predice el riesgo de crecimiento del aneurisma no roto a 3 y 5 años, y complementa la escala de PHASES, ya que un aneurisma que crece con el tiempo aumenta considerablemente su riesgo de ruptura. Su utilidad clínica radica en orientar la frecuencia del seguimiento por imágenes y la indicación de tratamiento preventivo en pacientes con alto riesgo de crecimiento.

El manejo de pacientes con aneurismas intracraneales pequeños (≤ 5 mm) es particularmente controvertido. A pesar de su bajo riesgo de ruptura, su alta prevalencia global hace esencial su registro y seguimiento. Un metaanálisis reportó que el 1,0% de los aneurismas <5 mm no tratados presentó ruptura en un seguimiento promedio de 3,5 años³². En un estudio japonés, el tamaño medio de los aneurismas fue de $5,7 \pm 3,6$ mm,

con un riesgo anual de ruptura del 0,95% (IC 95%: 0,79–1,15), incrementándose este riesgo con el tamaño, la localización (predominio en circulación posterior y arteria comunicante anterior) y la morfología irregular²⁶.

El estudio de Mocco³³, basado en la base de datos del ISUIA, demostró que los factores morfológicos, como la altura perpendicular y la relación tamaño aneurisma/vaso principal, son predictores relevantes de ruptura. El metaanálisis de Backes³⁴ identificó factores de riesgo de crecimiento coincidentes con los de ruptura: mayor tamaño, localización específica, multiplicidad de aneurismas, tabaquismo, sexo femenino, hipertensión arterial y morfología irregular.

En un seguimiento de 10 años, Joon-Ho Choi et al.¹¹ observaron que el 41,6% de los pacientes con aneurismas rotos presentaban lesiones menores de 5 mm, siendo más frecuentes las de 4–5 mm. El riesgo anual de sangrado en aneurismas <5 mm fue del 4%, con factores de riesgo independientes como morfología irregular, tamaño >7 mm, localización en arteria comunicante anterior, relación de tamaño (altura/diámetro del vaso), antecedentes familiares, tabaquismo, consumo de alcohol, sexo femenino y edad joven en varones.

Por su parte, Bhogal et al.³⁵ encontraron que los aneurismas no rotos tenían un tamaño medio de $3,1 \pm 1,5$ mm y morfología lisa y regular en el 76,4% de los casos, mientras que los aneurismas rotos fueron significativamente mayores ($5,7 \pm 2,7$ mm) y mayoritariamente irregulares (77%). El análisis multivariado confirmó que la ubicación, la morfología compleja y el tamaño se asociaban de forma independiente con la ruptura. El tratamiento de los aneurismas intracraneales tiene como objetivo principal prevenir la HSA en el caso de aneurismas no rotos y evitar el resangrado en aneurismas rotos, una de las causas más frecuentes de deterioro neurológico y muerte en la HSA. Las dos principales modalidades terapéuticas para la exclusión del aneurisma de la circulación son el clipado microquirúrgico y la embolización endovascular. La elección del abordaje depende de múltiples factores: características del aneurisma (tamaño, localización, morfología), estado clínico, edad, comorbilidades y disponibilidad de especialistas en neurocirugía vascular o neurorradiología intervencionista.

Ambas técnicas terapéuticas se consideran seguras y eficaces; sin embargo, hasta la fecha no existen ensayos clínicos ni guías que establezcan un algoritmo de tratamiento definitivo.

La morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico es inferior al 5% y la mortalidad menor al 2%³⁶. En cuanto al tratamiento endovascular, el estudio ATENA^{37,38} (2008) demostró

que, en aneurismas no rotos, esta opción es segura y eficaz, con una morbilidad del 1,7%, mortalidad del 1,4% y una oclusión satisfactoria (completa o con cuello remanente) en el 80,7% de los casos.

Desde la publicación del ISAT³⁹ en 2002 que mostró mejores resultados funcionales a corto plazo con tratamiento endovascular en pacientes con HSAa seleccionados, el *coiling* ha ganado popularidad, especialmente en países con mayores recursos. No obstante, presenta limitaciones, como el riesgo de recanalización y la necesidad de retratamiento. En el ISAT, la tasa combinada de oclusión parcial y recanalización fue del 34%. El estudio CARAT⁴⁰ informó tasas de retratamiento del 13,3% en el primer año, 4,5% en el segundo y 1,1% en años posteriores. El riesgo acumulado de resangrado tras tratamiento endovascular varía entre 2,3% y 8,3%, con una media anual del 0,8%.

La evolución natural de aneurismas parcialmente tratados o recanalizados no está completamente dilucidada; sin embargo, el llenado residual significativo se asocia a mayor riesgo de resangrado y síntomas compresivos, especialmente en aneurismas previamente rotos. En el CARAT, el riesgo anual de resangrado fue de 0,11%, pero ascendió al 17,6% en aneurismas con oclusión <70%, lo que confirma que una embolización incompleta incrementa sustancialmente el riesgo. Se estima que un tercio de los pacientes con remanente aneurismático post-embolización, presenta un crecimiento progresivo, justificando un retratamiento.

En un estudio con 199 pacientes, Nguyen et al.⁴¹ reportaron mayor tasa de recanalización post-coiling en aneurismas rotos frente a no rotos (53,5% vs. 22,5%), así como en aneurismas >8 mm, de cuello ancho, o localizados en el tipo carotídeo, tipo basilar o circulación posterior. Otros factores de riesgo fueron edad <52 años y tabaquismo.

En un seguimiento promedio de 11 años, Pyysalo et al.⁴² observaron oclusión incompleta en el 37% de aneurismas rotos y en el 15% de no rotos, con tasas de resangrado anual del 1,3% y 0,1%, respectivamente. El 91% de los retratamientos correspondió a oclusiones parciales persistentes o recanalización posterior a una oclusión inicial completa.

En 2020, el estudio ARETA⁴³ identificó como factores asociados al resangrado la oclusión incompleta tras el tratamiento inicial y la relación domo-cuello del aneurisma. Si bien la tasa de retratamiento en la técnica endovascular es mayor que en la quirúrgica, múltiples reportes coinciden en que su morbilidad es similar a la del tratamiento inicial, con una ligera, no significativa, mayor mortalidad en pacientes previamente embolizados (3,6% vs. 2,6–2,7% respectivamente)⁴⁴.

El BRAT mostró inicialmente una diferencia del 10,5% a favor del tratamiento endovascular en pacientes ≥ 50 años y HSA de alto grado (Hunt & Hess >2) al año de seguimiento. Sin embargo, en su actualización a 3, 5 y 10 años^{45,46}, esta diferencia se redujo al 5,8% y dejó de ser significativa. Además, no se hallaron diferencias en los resultados al comparar ambas técnicas en aneurismas de circulación anterior.

El debate sobre cuál debe ser la primera elección terapéutica continúa abierto: las guías de la AHA⁴⁷ (2023) recomiendan tratar el aneurisma roto dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico (evidencia 1B). La elección de la técnica (coiling o clipado) debe realizarse por un equipo multidisciplinario especializado, considerando las características del paciente y del aneurisma. Se sugiere la embolización como primera línea en aneurismas de circulación posterior y el clipado en pacientes con aneurismas asociado a lesiones ocupantes de espacio. En pacientes jóvenes se prioriza la durabilidad del tratamiento elegido, mientras que en los añosos la elección óptima sigue siendo incierta. Independientemente del tratamiento instaurado, los pacientes con HSA siguen expuestos a complicaciones graves, entre ellas vasoespasma cerebral sintomático (VCS), isquemia cerebral tardía (ICT), hidrocefalia, infecciones sistémicas y neurológicas, así como disfunción cardíaca⁴⁸. Entre estas, el VCS y la ICT constituyen causas potencialmente prevenibles y tratables de deterioro neurológico, siendo determinantes clave del desenlace funcional. La detección temprana del tamaño ventricular y la indicación oportuna de drenaje lumbar o de derivación ventricular externa (en función de la escala de Fisher y del grado de hidrocefalia) resultan esenciales. En esta línea, el ensayo clínico multicéntrico aleatorizado EARLYDRAIN⁴⁹, desarrollado en 19 centros de Alemania, Suiza y Canadá (n=287), evaluó la utilidad del drenaje lumbar precoz (5 mL/h dentro de las 72 horas posteriores al clipado o coilado), añadido al manejo estándar en HSAa. Los resultados mostraron una reducción significativa de la mala evolución funcional a los 6 meses (mRS 3–6: 32,6% vs. 44,8%; RR 0,73; ARD -12%; NNT ≈ 8), así como una menor incidencia de infartos secundarios al alta (28,5% vs. 39,9%; RR 0,71). Los beneficios fueron consistentes en análisis de subgrupos y sensibilidad. Estos hallazgos respaldan la consideración del drenaje lumbar profiláctico temprano como estrategia eficaz para reducir el riesgo de infartos cerebrales y mejorar la evolución funcional tras una HSAa. El protocolo del estudio recomendó mantener el drenaje durante los primeros 8 días, aceptándose como válidos aquellos pacientes en los que se logró al menos 4 días de tratamiento (5 mL/h, aproximadamente 480 mL). Como señalan Miller et al.⁵⁰ en su revisión y síntesis de la literatura publicada hasta 2025 sobre estrategias de prevención de

la isquemia cerebral tardía (ICT), el drenaje lumbar y el uso de nimodipina se mantienen como las intervenciones con mayor respaldo científico para reducir el riesgo de ICT tras una HSA aneurismática. En contraste, otras medidas como el uso de anestesia inhalada, la antiagregación o determinadas terapias endovasculares aún carecen de suficiente evidencia clínica y requieren estudios adicionales para establecer su eficacia y seguridad. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con HSAa ha sido poco explorado, particularmente en lo referente a factores sociales y estructurales. Aspectos como el acceso a programas de rehabilitación, el traslado oportuno a centros especializados y la percepción de la calidad asistencial pueden influir de manera significativa en la recuperación funcional y en la calidad de vida, lo que subraya la necesidad de investigaciones que integren los determinantes sociales de la salud.

En relación con los aneurismas no rotos ≤ 5 mm tratados mediante terapia endovascular, este abordaje ha demostrado ser técnicamente factible y seguro, con tasas de oclusión angiográfica satisfactorias y baja morbilidad, tal como fue reportado por Villamizar et al. (2024)⁵¹ en un registro multicéntrico latinoamericano. El éxito actual del tratamiento endovascular en aneurismas pequeños refleja, en gran medida, el progreso tecnológico alcanzado en la última década, tanto en los dispositivos como en los materiales empleados. La incorporación de coils de menor diámetro y mayor flexibilidad, junto con el desarrollo de balones de alta “compliance” y stents intracraneales más suaves y adaptables, ha permitido reducir las complicaciones intraprocedimiento y mejorar los índices de oclusión completa. Estos avances han sido documentados en metaanálisis, como el de Yamaki et al. (2016)⁵², que demostró tasas de éxito técnico superiores al 90% en aneurismas ≤ 3 mm, con una reducción progresiva de las rupturas intraprocedimiento atribuible a la mejora del material y la mayor experiencia operatoria.

En el caso de los pacientes con aneurismas no rotos manejados de forma conservadora, los pacientes con factores de riesgo (como sexo femenino, edad joven, tabaquismo, hipertensión arterial o presencia de aneurismas múltiples) requieren un protocolo de seguimiento estrecho mediante neuroimágenes. Se recomienda realizarlas anualmente durante los primeros 1–3 años y, en ausencia de cambios morfológicos, con menor frecuencia posteriormente. La detección de crecimiento o de alteraciones en la morfología del aneurisma constituye un factor crítico para indicar tratamiento, ya que estos cambios incrementan entre 12 y 24 veces el riesgo de ruptura, lo que hace fundamental la identificación temprana de lesiones inestables³⁵.

Por otra parte, no existe un consenso internacional claro sobre la indicación del screening preventivo en población general. La literatura disponible es escasa⁵³, dado que la mayoría de los aneurismas intracraneales no producen síntomas hasta la ruptura, siendo el cribado la única estrategia posible para detectarlos y plantear un tratamiento profiláctico. Los principales grupos de alto riesgo identificados son: (i) individuos con dos o más familiares de primer grado afectados por HSAa, en quienes hasta un 10% puede presentar aneurismas y el riesgo de por vida supera el 20%; (ii) pacientes con enfermedad poliquística renal autosómica dominante (ADPKD); y, en menor medida, (iii) personas con un solo familiar de primer grado afectado, en quienes la prevalencia estimada es de 4% y el riesgo de HSA se sitúa en 3–4%. Modelos de costo-efectividad sugieren que el cribado periódico (cada 5–7 años) en estos grupos de alto riesgo puede ser beneficioso; sin embargo, persisten dudas respecto a su eficiencia, los riesgos asociados y la detección de hallazgos incidentales. En este contexto, el asesoramiento previo resulta esencial para que los candidatos comprendan tanto los beneficios como las limitaciones del screening y puedan tomar una decisión informada.

4 – MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó adelante en paralelo, 2 estudios de investigación: una a nivel regional que apuntó a identificar eventuales diferencias clínico-evolutivas y de tratamiento de pacientes con aneurismas cerebrales pequeños entre distintos países de latinoamérica, y otra, a nivel nacional referente a profundizar en aspectos epidemiológicos de la enfermedad, fundamentalmente basada en conocer y describir el pronóstico a mediano plazo de los pacientes diagnosticados y tratados por HSAa en el Uruguay.

A. DISEÑO DE ESTUDIOS:

El estudio regional y multicéntrico apuntó a evaluar y comparar retrospectivamente, la evolución clínica y tratamientos realizados en pacientes procedentes de distintos centros médicos de Latinoamérica (cohorte histórica en cada país) con aneurismas pequeños rotos y no rotos.

El estudio nacional se basó en la cohorte de pacientes con HSAa ya identificados entre el 01/11/2019 y 31/10/2020, durante mi trabajo de Maestría, para los cuales se realizó un seguimiento clínico y evolutivo para determinar su pronóstico a mediano plazo (estudio prospectivo).

POBLACION OBJETIVO

En el estudio regional y multicéntrico fueron incluidos todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de aneurisma cerebral con diámetro $\leq 5\text{mm}$ tratados de manera conservadora y aquellos con tratamiento endovascular o quirúrgico programado con y sin antecedentes de HSA de centros médicos localizados en Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, y Uruguay, entre el 1/01/2017 y el 31/12/2023.

Dicha cohorte fue dividida en 3 sub-grupos, en vistas a la comparación de resultados y evolución clínica:

- 1) pacientes con HSA por rotura de aneurisma $\leq 5\text{mm}$ que fueron tratados de forma endovascular o quirúrgico,
- 2) pacientes con diagnóstico de aneurisma $\leq 5\text{mm}$ “no roto”, grado 0, en quienes se les realizó algún tipo de tratamiento
- 3) pacientes con diagnóstico de aneurisma $\leq 5\text{mm}$ “no roto”, grado 0, pero en quienes no se les realizó ningún tipo de tratamiento, decidiéndose vigilancia clínica e imagenológica

En el estudio nacional, se realizó control y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de HSAa identificados e incluidos en la cohorte inicial, entre el 01/11/2019 y el 31/10/2020 durante mis trabajos de maestría.

A. CENTROS ASISTENCIALES PARTICIPANTES:

El trabajo multicéntrico latinoamericano, contó con la participación de múltiples centros de referencia en patología vascular, donde se captaron los casos, y se evaluó en cada caso la conducta tomada por el Neurointervencionista y/o Neurocirujano tratante, sin interferir en el tratamiento seleccionado para determinar a qué subgrupo correspondía.

El estudio en Uruguay abarcó tanto el sector público como privado, con todos los centros que realizaron diagnóstico y tratamiento de la HSAa que fueron incluidos en el proyecto mencionado anteriormente.

Previo a acceder a las historias clínicas de cada centro para poder obtener los datos necesarios, se envió a cada centro asistencial, una nota de solicitud de participación en el trabajo, y solicitando la autorización para llevarlo adelante en el centro asistencial. A su vez, en los centros que tenían Comité de Ética en investigación, el proyecto fue presentado en dicho comité para su aprobación previa.

B. VARIABLES, RECOLECCIÓN DE DATOS Y SEGUIMIENTO:

Para cada paciente se completó una ficha de recolección de datos especialmente diseñada para este estudio, aplicable a ambas líneas de investigación, que incluía escalas de uso internacional para la valoración de pacientes neurológicos y con HSA. La ficha fue completada por los integrantes del equipo asistencial.

En ambos estudios de investigación se analizaron las siguientes variables: fecha de nacimiento, sexo, procedencia geográfica, antecedentes personales relevantes para la patología (hipertensión arterial, tabaquismo, consumo de drogas, diabetes, alcoholismo, obesidad —definida como IMC >30 kg/m²—, y antecedente personal o familiar de aneurisma o HSA), centro asistencial de ingreso y motivo de consulta. Asimismo, se registraron los tipos de estudios vasculares realizados en cada paciente: angiotomografía, angioresonancia y/o angiografía por sustracción digital. Se consignó el tipo y topografía del aneurisma, la presencia de aneurismas múltiples, el tipo de tratamiento indicado (endovascular, quirúrgico o conservador), la fecha de realización del mismo y las complicaciones asociadas, clasificadas en tres categorías: isquémicas, hemorrágicas u otras. Se definió complicación vinculada al tratamiento como aquella evidenciada en la TC dentro de las primeras 24 horas posteriores al procedimiento, y ausente en estudios previos. Las complicaciones isquémicas se clasificaron como:

- Isquemia pequeña: un solo territorio arterial comprometido.

- Isquemia grande: dos o más territorios comprometidos.

Las complicaciones hemorrágicas incluyeron sangrados no presentes previamente en las imágenes. En el grupo de “otras complicaciones” se contemplaron: lesiones asociadas al abordaje craneano, infecciones del sitio quirúrgico, complicaciones por antiagregación, y complicaciones en el sitio de punción. También se documentaron las complicaciones médicas vinculadas a la internación, el mRS al alta y durante el seguimiento (1 año en la internacional y 3 años en la línea nacional). Se definió:

- Mala evolución clínica: mRS ≥ 3 (rango 3–6).
- Buena evolución clínica: mRS ≤ 2 (rango 0–2).

Se registraron también la causa y fecha de muerte, fecha de egreso y de finalización del seguimiento.

Para evaluar la tasa de curación aneurismática, se emplearon distintas escalas internacionales según la técnica utilizada:

Tratamiento endovascular:

- Escala de Raymond-Roy modificada para el tratamiento con coils:
 - Grado I: oclusión completa (sin opacificación del saco ni del cuello).
 - Grado II: oclusión residual del cuello (opacificación limitada al cuello).
 - Grado IIIa: relleno residual del saco con flujo adyacente a la pared.
 - Grado IIIb: relleno residual del saco con flujo hacia el centro.
- Escala O’Kelly–Marotta (OKM) – para endoprótesis desviadoras de flujo:
 - Grado A: llenado completo (100%).
 - Grado B: llenado parcial (5–99%).
 - Grado C: relleno mínimo ($<5\%$).
 - Grado D: oclusión completa.

Tratamiento quirúrgico (clipado):

- Grado I: oclusión completa (sin remanente).
- Grado II: remanente <1 mm (sin necesidad de retratamiento).
- Grado III: remanente >1 mm (requiere retratamiento).

La evaluación se realizó mediante estudios vasculares postratamiento (angiotomografía, angioresonancia o angiografía por sustracción digital) siguiendo el protocolo de cada institución.

Además, en cada estudio se incorporaron variables específicas:

Estudio Regional:

Para el estudio internacional, que incluyó únicamente aneurismas de 5mm o menos, las características morfoestructurales fueron evaluadas de manera independiente por tres integrantes del equipo investigador a partir de los estudios de imagen vascular. Se registraron las siguientes variables:

- Tipo de aneurisma: sacular versus disecante o fusiforme.
- Localización: circulación anterior o posterior.
- Tamaño: diámetros transversal y longitudinal, así como el ancho máximo del cuello (en milímetros). Se realizó un subanálisis considerando dos categorías de tamaño, definidas a partir de las tres medidas registradas: aneurismas < 3 mm y aneurismas entre 3 y 5 mm.
- Morfología: aneurisma simple (lesión con contornos regulares y lisos) versus aneurisma complejo (presencia de irregularidades parietales, blebs o configuración multilobulada).

Adicionalmente, se establecieron tres subgrupos de análisis:

- Subgrupo 1: fecha de inicio de síntomas, Glasgow Coma Scale (GCS), escalas WFNS, Hunt y Hess, y Fisher. El error diagnóstico se definió como la falta de reconocimiento clínico de una hemorragia subaracnoidea aneurismática en la consulta médica inicial o durante evaluaciones posteriores, lo que resultó en un alta inapropiada o en un retraso en el diagnóstico y el tratamiento. Esta definición hace referencia a una falla en el reconocimiento clínico y no a un error técnico en la interpretación de los estudios de neuroimagen. También se incluyeron las principales complicaciones asociadas a la HSA: resangrado, vasoespasmo e hidrocefalia (HCF).
 - El resangrado se definió como la aparición de un nuevo sangrado en la tomografía computarizada (TC) previo al tratamiento del aneurisma.
 - El vasoespasmo se clasificó según: manifestaciones clínicas (descenso $\geq$ 2 puntos en GCS o déficit neurológico focal sin causa extra-neurológica), hallazgos en Doppler transcraneano (DTC), angiografía o TC con isquemia establecida no atribuible al tratamiento.
 - La HCF se consideró aguda cuando ocurría dentro de los primeros 3 días desde el inicio de la HSA, y crónica cuando se presentaba después de los 14 días.

- Subgrupo 2: fecha de diagnóstico, fecha y tipo de tratamiento, estudio vascular realizado, y esquema de antiagregación cuando correspondía.
- Subgrupo 3: fecha de diagnóstico, estudio vascular, fecha del siguiente control, estudio vascular de seguimiento y presencia de crecimiento aneurismático, y/o HSA durante dicho seguimiento.

Estudio Nacional:

Se reutilizaron los datos previos y se diseñó una nueva ficha para evaluar la evolución a largo plazo, identificar factores pronósticos a los 3 años y analizar aspectos no abordados en la investigación inicial. Se incluyeron: ingreso a CTI, estado neuropsicológico a los 3 años, necesidad y acceso a rehabilitación (y motivos de inaccesibilidad), apoyo del sistema de salud, nivel socioeconómico, e impacto de dicho nivel, y de la pandemia en la atención y el pronóstico del paciente. La gradación clínica se estableció como:

- HSA leve: HyH-WFNS 1–2.
- HSA moderada: HyH-WFNS 3.
- HSA grave: HyH-WFNS 4–5.

Dada la alta proporción de HSA graves en el estudio previo, se realizó un subanálisis específico dentro de esta categoría.

La gradación tomográfica de la HSA se definió como:

- Fisher modificado bajo: 1–2.
- Fisher modificado alto: 3–4.

Para evaluar la influencia de la experiencia del médico tratante sobre el resultado clínico del procedimiento, se definió la variable “número de aneurismas tratados por año”, clasificando en:

- $M > 10$: más de 10 procedimientos anuales.
- $M \leq 10$: 10 o menos procedimientos anuales.

Este umbral se basó en referencias internacionales de centros de alta especialización, adaptado a la realidad nacional^{47,54}. También se evaluó el impacto del traslado (derivación desde fuera de Montevideo a centros de mayor complejidad) como posible factor pronóstico.

Todos los datos fueron registrados en una base informatizada mediante una máscara de captura diseñada en Microsoft Excel, completada por la investigadora principal (AJ).

C. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cuantitativas fueron resumidas a través de sus medias/medianas y desvío estándar o intervalo intercuartílico según corresponda; las variables categóricas fueron resumidas a través de proporciones o porcentajes.

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi-2 o test exacto de Fisher según correspondiere y en el caso de la comparación de medias, se utilizó el test de Student (2 grupos) o ANOVA (3 o más grupos), o sus equivalentes no paramétricos según correspondiese.

Para estimar la sobrevida de los pacientes, se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación entre funciones de sobrevida por estratos de otra variable, se utilizó la prueba de Log-Rank.

Para la identificación de posibles factores predictores de ruptura aneurismática y de complicaciones por el tratamiento, se utilizó un modelo de regresión logística binaria; y para la identificación de factores de mal pronóstico (muerte o mala evolución clínica), se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox o de regresión logística binaria según correspondiese. En vistas al análisis multivariado en ambos casos, se realizó primero una selección previa de las variables candidatas (valor- $p < 0,25$ en análisis univariado), llegando a los modelos finales en cada caso a través de una estrategia de selección de variables “paso a paso descendente”.

El nivel de significación utilizado en los distintos test estadísticos como para la retención de las variables en los modelos finales, fue en todos los casos del 5%.

D. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Toda la información recabada en ambos estudios es confidencial y fue manejada según las normas éticas para estudios de investigación epidemiológica, respetando lo expresado por la Ley de Protección de Datos Personales (Ley 18.331), la cual implica cumplir con los requisitos de legalidad, veracidad, finalidad, previo consentimiento informado, seguridad de los datos, reserva y responsabilidad. La identidad de los pacientes fue manejada únicamente por los médicos intervinientes en el proceso asistencial y la investigadora principal (yo). A cada paciente o representante (si el paciente no contaba con capacidad para consentir), se le informó sobre los objetivos del estudio y se le solicitó su consentimiento a participar de éste.

Los integrantes del equipo de investigación principal de este trabajo se comprometieron expresamente a respetar los estamentos de la Declaración jurada de Helsinki versión

2000, Decreto N 158/019, así como las normas de buenas prácticas clínicas establecidas en la Resolución MERCOSUR N129/96 (internalizada como Decreto 189/98).

Por otra parte, cabe aclarar que la realización de este trabajo no interfirió en ningún caso con la decisión terapéutica del neurocirujano actuante.

Con los datos recabados se creó una planilla de datos informatizada con el solo fin de su procesamiento, manteniéndose en ésta, los datos personales de los pacientes de forma de-identificada, a través de un código asignado a cada paciente, únicamente conocido por parte de la investigadora principal de estos trabajos.

Integración del equipo investigador

- Investigador principal: Dra. Alejandra Jaume.
- Co- directores Académicos: PhD Dr. Daniel Mantilla (Colombia), PhD Dr. Juan Gil (Uruguay).
- Tutor de especialidad: Dr. Edgardo Spagnuolo.
- Colaboradores, Dres: Pedro Lylyk; Pablo Rubino; Jorge Mura; German Abdo; Carlos Bleise, Juan Mejia; Laura Campaña; Ivan Lylyk; Clara Martin; Camilo Alvarado; Mariana Romero; Matías Negrotto; Julio Quispe; Nicolas Inzunza; P. Nicolas Lylyk; Laura Olarte; Silvina Martínez; Maria Estevez, Lucia Pereira, Verónica de los Santos, José Pedro Macadam, y Fernando Martínez.

5 – RESULTADOS

A. ESTUDIO MULTICÉNTRICO LATINOAMERICANO: ANEURISMAS IGUAL O MENORES A 5MM.

A.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Durante el período de estudio se incluyó un total de 1.519 pacientes. La edad media fue de 57 ± 14.8 años. El 69 % de los pacientes tenía 65 años o menos, y el 56% correspondía al sexo femenino.

Participaron en el estudio cinco países de Latinoamérica, con la siguiente distribución de pacientes: Colombia (42 %), Argentina (38 %), Uruguay (12 %), Chile (6 %) y Ecuador (2 %). En total, se incluyeron ocho centros de referencia especializados en patología cerebrovascular, de los cuales cinco eran centros endovasculares y tres quirúrgicos.

En cuanto al tipo de institución, el 80 % de los pacientes fueron atendidos en el sistema privado, y el 20 %, en el sistema público de cada país.

Los principales antecedentes personales relevantes de la población en estudio se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes personales relevantes de los 1519 pacientes incluidos.

Variables	N	(%)
Hipertensión arterial	703	(51)
Fumador	334	(24)
Diabetes	119	(9)
Antecedente personal de aneurisma	626	(48)
Antecedente personal de HSA	293	(23)
Antecedente familiar de aneurisma	100	(8)
Antecedente familiar de HSA	62	(5)

Dentro de los pacientes incluidos en el estudio, un 28 % (421 pacientes) se presentó con HSA debido a la rotura de aneurisma.

De los 1.098 pacientes restantes sin rotura de aneurisma, el 72 % fueron diagnosticados de manera incidental, el 20 % presentaron síntomas relacionados con el aneurisma, y el 8 % fueron incluidos como testigos. Los síntomas más frecuentes en los aneurismas no rotos fueron: cefalea (40 %), seguida de afectación de algún nervio craneal como déficit visual o afectación del III par craneano (15 %), y en menor frecuencia, otros déficits focales (2 %) o epilepsia (2 %).

Para el diagnóstico de los aneurismas, el estudio más utilizado fue la angiotomografía, en el 44 % de los casos, seguido de la arteriografía (41 %). La angioresonancia fue el método menos frecuente, utilizado en solo el 15 % de los casos.

En la presente cohorte, el 92 % de los aneurismas se localizaron en la circulación anterior, mientras que los aneurismas de la circulación posterior representaron el 8 % de los casos. Dentro de estos últimos, el aneurisma del tipo basilar constituyó la localización más frecuente (3 %). En el conjunto total de aneurismas de la circulación anterior, las tres topografías más prevalentes fueron:

- Arteria cerebral media (ACM): 30 %
- Arteria carótida interna (ACI) a nivel paraclinoideo (segmentos C4-C5-C6): 26 %
- Arteria comunicante anterior (AComA): 11,5 %

Al analizar los aneurismas según su condición de rotos o no rotos, se observaron diferencias en la distribución topográfica.

Entre los aneurismas no rotos, el 94 % se ubicó en la circulación anterior y el 6 % en la posterior. Dentro de los de circulación anterior, las localizaciones más frecuentes fueron la arteria cerebral media (33 %) y la arteria carótida interna paraclinoidea (30 %).

Por su parte, en los aneurismas rotos, el 90 % correspondió a la circulación anterior y el 10% a la posterior. En este subgrupo se evidenció un cambio en la distribución, siendo las tres topografías más frecuentes: arteria cerebral media (23 %), arteria comunicante anterior (22%) y arteria comunicante posterior (17 %).

En cuanto a las características morfoestructurales de todos los aneurismas, el 95 % correspondió a aneurismas saculares, mientras que el 5 % restante fueron disecantes o fusiformes. En relación con la morfología, el 90 % se clasificó como aneurismas simples como fue definido previamente en materiales y métodos.

En cuanto al tamaño, todos los aneurismas tenían un diámetro igual o menor de 5 mm, ya que este fue uno de los criterios de inclusión. Se midieron tres dimensiones principales en cada aneurisma (en milímetros): largo en su eje longitudinal (L), ancho en su eje transversal (T) y cuello (C). Las medias obtenidas en la cohorte total de pacientes fueron las siguientes:

- Eje L: media de 3,11 mm, con un mínimo de 0,5 mm y un máximo de 4,5 mm.
- Eje T: media de 3,08 mm, con un mínimo de 0,5 mm y un máximo de 5,0 mm.
- Cuello (C): media de 2,79 mm, con un mínimo de 0,3 mm y un máximo de 3,25 mm.

Se efectuó un subanálisis considerando dos categorías de tamaño, definidas a partir de las tres mediciones obtenidas: pacientes con aneurismas menores de 3 mm y pacientes con aneurismas de 3 a 5 mm. Del total de la cohorte, el 70 % correspondió a aneurismas de 3 a 5 mm, mientras que el 30 % restante fueron menores de 3 mm.

La presencia de aneurismas múltiples se observó en el 45 % de los pacientes, lo cual es consistente con la inclusión de pacientes con antecedentes de HSA y portadores de aneurismas testigo.

Respecto al tratamiento del total de la cohorte, en el 69% de los pacientes se optó por tratamiento endovascular, en el 11% se realizó tratamiento quirúrgico, y en el 20% restante se adoptó un enfoque conservador con seguimiento, sin intervención directa en el aneurisma.

De los 1.218 pacientes que recibieron tratamiento invasivo para el aneurisma, 166 pacientes (14%) fueron sometidos a cirugía abierta, mientras que el 86% restante se trató con terapia endovascular.

Entre los 1.052 pacientes tratados mediante embolización, el tratamiento se distribuyó de la siguiente manera:

- 44%: colocación de una endoprótesis desviadora de flujo.
- 36%: tratamiento con coils, con o sin remodelado con balón.
- 18%: tratamiento con colocación de stent y coils.
- 2%: colocación de un dispositivo intrasacular.

En cuanto a la necesidad de tratamiento médico asociado, 64% de los pacientes requirieron un plan de antiagregación, mientras que en el 36% restante, en los que se utilizó coils, no se implementó tratamiento antiagregante.

Respecto al esquema de antiagregación, se utilizaron protocolos variados, dependiendo del Centro de Neurointervencionismo y del país, como se detalla en la tabla 2.

En general:

- 80% de los pacientes recibieron un tratamiento de doble antiagregación, combinando un inhibidor de Cox con un bloqueador del receptor P2Y12 o un inhibidor de GP IIb-IIIa.
- El 20% restante fue tratado con monoantiagregación, utilizando una de las tres opciones mencionadas anteriormente.

Dentro de los esquemas de doble antiagregación, la combinación más frecuente fue:

- AAS (ácido acetilsalicílico) con Prasugrel: 46% de los casos.
- AAS con Clopidogrel: 36%.

- AAS con Ticagrelor: 16%.
- En el 2% restante, se utilizó otro tipo de doble antiagregación.

Por otro lado, dentro de la monoantiagregación, la opción más común fue el uso de A, que representó el 80% de los casos.

Tabla 2. Esquema de antiagregación de cada país.

	AAS (%)	AAS y Clopidogrel (%)	AAS y Prasugre 1 (%)	AAS y Ticagrelol (%)	Otros (%)	Total (%)
Argentina	28	8	62	0,5	1,5	100
Colombia	20	49	0	27	4	100
Uruguay	0	100	0	0	0	100
Ecuador	0	72	0	0	28	100

Entre los pacientes que recibieron terapia antiagregante, la doble antiagregación plaquetaria (DAPT) fue el esquema más frecuentemente prescrito, mientras que aproximadamente el 20% recibió antiagregación simple (SAPT). Al analizar las complicaciones intrahospitalarias entre los 907 pacientes que recibieron algún tipo de terapia antiagregante como parte del tratamiento endovascular, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas de SAPT y DAPT. Las tasas globales de complicaciones fueron del 3% en el grupo SAPT y del 5% en el grupo DAPT ($p = 0,225$). Las complicaciones más frecuentes en el grupo DAPT estuvieron relacionadas con el sitio de acceso, mientras que las complicaciones isquémicas fueron más comunes entre los pacientes que recibieron SAPT.

Al año de seguimiento, se observó una asociación entre el esquema de antiagregación y los desenlaces clínicos. Los pacientes tratados con SAPT presentaron tasas de mortalidad más elevadas en comparación con aquellos que recibieron DAPT (13% vs. 1%, $p < 0,001$), así como una mayor frecuencia de desenlaces funcionales desfavorables (mRS ≥ 3) (19% vs. 2%, $p < 0,001$). Estos hallazgos se acompañaron de una mayor proporción de eventos isquémicos durante el seguimiento en el grupo SAPT.

En cuanto a las complicaciones globales relacionadas con el tratamiento realizado, independientemente de la técnica utilizada, se reportó un 6% de complicaciones (77 casos).

De los 1.052 pacientes que se sometieron a tratamiento endovascular, hubo 17 casos perdidos, por lo que el análisis de las complicaciones se realizó con un total de 1.201 pacientes: 1.035 en la rama endovascular y 166 en la rama quirúrgica. Se observó que:

- En la rama endovascular, hubo un 6% de complicaciones directamente vinculadas al tratamiento.
- En la rama quirúrgica, la tasa de complicaciones fue del 11%.

En cuanto a las complicaciones vinculadas al período de internación, se registró un 15% de complicaciones médicas, siendo la mayoría complicaciones infecciosas (77%). También se presentaron complicaciones trombóticas en un 10% de los pacientes, y el 13% restante presentó otro tipo de complicaciones médicas.

La media de los días de hospitalización fue de 1,8 días, con un mínimo de 0 días y un máximo de 178 días.

De acuerdo con el criterio previamente definido, el 88 % de los pacientes presentó una buena evolución clínica. En la Tabla 3 se detalla la distribución del mRS tanto en el total de la cohorte como en los subgrupos de pacientes con aneurismas rotos y con aneurismas no rotos.

Tabla 3. Distribución del puntaje en la escala de Rankin modificada (mRS) en el total de la cohorte y según tipo de aneurisma (roto vs. no roto) al año de seguimiento de los 1519 pacientes analizados.

Variable	mRS Total (N=1519) n (%)	mRS en aneurisma roto (N=421) n (%)	mRS en aneurisma no roto (N=1098) n (%)
0	1201 (79)	212 (50)	989 (90)
1	91 (6)	44 (10)	47 (4)
2	47 (3)	35 (9)	12 (1)
3	37 (2)	22 (5)	15 (1)
4	28 (2)	24 (6)	4 (0,5)
5	11 (1)	9 (2)	2 (0,5)
6	104 (7)	75 (18)	29 (3)

Para el control post-tratamiento, independientemente de la técnica utilizada, el estudio más común fue la arteriografía, realizada en el 60% de los casos, seguida de la angioresonancia en el 25%, y finalmente la angiotomografía en el 15%.

De los pacientes sometidos a cirugía, el 88% mostró oclusión completa (grado I) y curación del aneurisma sin remanente. En el 5% se evidenció un pequeño remanente aneurismático que no requirió re-tratamiento (grado II), en el 2% se observó un remanente que sí requirió re-tratamiento (grado III), y el 5% restante no se realizó estudio de control.

En total, el 93% de los pacientes operados tuvo un resultado satisfactorio, sin necesidad de re-tratamiento.

Por otro lado, en los pacientes tratados con terapia endovascular, el 67% mostró oclusión completa del aneurisma sin remanente (Raymond 1 o OKM D). En el 15% se observó cuello residual (Raymond 2 o OKM C), en el 4% un remanente aneurismático tipo Raymond 3a o OKM B, en el 3% un remanente aneurismático tipo Raymond 3b o OKM A, y el 11% no tuvo un estudio de control. En total, el 82% de los pacientes embolizados tuvo un buen resultado, ya sea con aneurisma curado o con un remanente mínimo o recanalización estable sin necesidad de re-tratamiento. Sin embargo, en el 7% se evidenció recanalización inestable que requirió re-tratamiento, y en el 11% restante no se realizó el estudio de control.

A pesar de que el porcentaje de aneurismas curados mediante cirugía fue mayor que el de los tratados con terapia endovascular (93% vs. 82%), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,174$).

Por lo tanto, de todos los pacientes tratados y controlados, se observó una tasa de curación global del 95%, y solo el 5% de los aneurismas requirió re-tratamiento, independientemente de la técnica utilizada.

Entre los 301 pacientes manejados de forma conservadora, 109 (36%) se perdieron durante el seguimiento. En consecuencia, los análisis se restringieron a los 192 pacientes con seguimiento clínico e imagenológico disponible, definido como al menos un estudio durante el primer año de seguimiento. En esta cohorte, el 51% correspondió al sexo masculino y la media de edad fue de 62 años, con un 57% de pacientes mayores de 65 años. Entre los antecedentes personales relevantes, el 59% presentaba hipertensión arterial y el 28% eran fumadores. En el 78% de los casos, el diagnóstico del aneurisma fue incidental, mientras que el 22% correspondió a aneurismas testigos. La gran mayoría de los pacientes (95%) presentaba aneurismas localizados en la circulación anterior, siendo las localizaciones más frecuentes la arteria cerebral media (ACM) (40%) y la arteria carótida interna paraclinoidea (segmentos C4–C6) (32%). El 68% de los pacientes presentaba aneurismas múltiples. En los 192 pacientes con seguimiento imagenológico, el crecimiento aneurismático se evaluó en milímetros utilizando las mismas mediciones definidas en la sección de Métodos, comparando cada estudio con el examen previo disponible, con el objetivo de calcular la tasa de crecimiento aneurismático. En el 67% de los pacientes no se evidenció crecimiento del aneurisma, mientras que el 33% mostró aumento del tamaño aneurismático. Dentro del subgrupo de pacientes cuyos aneurismas

presentaron crecimiento, se observó una asociación significativa con el sexo, ya que el crecimiento fue más frecuente en pacientes de sexo masculino en comparación con el femenino (67% vs. 32%, $p = 0.002$). No se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre el crecimiento aneurismático y la edad, ni con antecedentes médicos relevantes como hipertensión arterial o tabaquismo. Del mismo modo, no se observó asociación entre el crecimiento aneurismático y la localización, el tipo o el tamaño inicial del aneurisma. Entre los pacientes cuyos aneurismas mostraron crecimiento durante el seguimiento ($n = 64$), el 59% continuó en observación sin intervención, según la decisión del equipo médico tratante, mientras que el 41% fue sometido a tratamiento debido a cambios morfológicos o dimensionales considerados clínicamente relevantes.

Durante el período de observación, 3 pacientes (1%) presentaron un evento hemorrágico, y los tres fallecieron, lo que determinó una mortalidad del 1% en la cohorte manejada de forma conservadora. Cabe destacar que los tres pacientes que presentaron hemorragia habían mostrado crecimiento aneurismático durante el seguimiento. En este contexto, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los pacientes con crecimiento aneurismático y aquellos sin crecimiento (5% vs. 0%, $p = 0.036$). En la cohorte global de pacientes manejados de forma conservadora, el 99% presentó una evolución clínica favorable, definida como una puntuación en la escala modificada de Rankin (mRS) ≤ 2 .

A.2. FACTORES PREDICTORES DE HSA.

Como se mencionó anteriormente, el 28% de los pacientes incluidos en el estudio se presentaron con HSA por rotura de aneurisma.

De estos pacientes:

- El 60% correspondió al sexo femenino, y el 40% al sexo masculino.
- El 49% de los aneurismas rotos se presentó en pacientes con edades entre 40 y 60 años, el 37% en pacientes mayores de 60 años, y el 15% en pacientes menores de 40 años.
- En cuanto al acceso al sistema de salud, el 42% de los pacientes con HSA por rotura de aneurisma fueron atendidos en el sistema público, mientras que el 24% recibieron atención en el sistema privado de cada país.

Los principales antecedentes personales relevantes de la población en estudio se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Antecedentes personales relevantes de los pacientes con aneurismas de <5mm rotos y no rotos.

Variable	Aneurisma roto (N=421) n (%)	Aneurisma no roto (N=1098) n (%)	Valor- p*
Edad entre 40-60 años	203 (48)	463 (42)	0,033
Sexo femenino	250 (59)	600 (55)	0,096
Atención en el sistema público	130 (31)	178 (16)	<0,001
Hipertensión arterial	253 (61)	450 (46)	<0,001
Tabaquismo	118 (29)	216 (22)	0,010
Adicciones	26 (7)	12 (1)	<0,001
Antecedente Personal de Aneurisma	100 (31)	526 (53)	<0,001
Antecedente Personal de HSA	90 (28)	203 (20)	0,007
Antecedente Familiar de Aneurisma	17 (5)	83 (8,5)	0,065
Antecedente Familiar de HSA	10 (3)	52 (5)	0,111
Diabetes	38 (9)	81 (8)	0,560

*test de Chi-cuadrado o Fisher.

En comparación con los pacientes portadores de aneurismas no rotos, aquellos que se presentaron con ruptura pertenecían con mayor frecuencia al grupo etario de 40 a 60 años, fueron atendidos predominantemente en el sistema público de salud y presentaron mayores tasas de hipertensión arterial, tabaquismo, consumo de sustancias y antecedentes de hemorragia subaracnoidea previa (todos $p < 0,05$).

En cuanto a la clínica de presentación de los 421 pacientes con HSAa, la distribución de los síntomas y signos observados se muestra en la tabla 5, destacando que la cefalea y los vómitos fueron los síntomas más frecuentes.

Tabla 5. Principales síntomas de consulta de los 421 pacientes con HSA.

Variables	N	(%)
Cefalea	254	(61)
Vómitos	140	(35)
Perdida de conocimiento	97	(23)
Coma	38	(9)
III par craneano	6	(1)
Crisis epiléptica	34	(8)
Déficit focal	5	(1)
Otros	18	(4)

Respecto a la clasificación diagnóstica inicial, el 58% de los pacientes fueron clasificados como HSA leve según la escala de HyH, y el 60% según la escala de WFNS. En cuanto a la HSA moderada, el 10% fue clasificado como tal por HyH y el 8% por WFNS. Finalmente, el 32% de los pacientes fueron clasificados con HSA grave tanto por HyH como por WFNS, como se detalla en la tabla 6.

Tabla 6. Escala de WFNS de los 421 pacientes con HSA por rotura de aneurisma.

Variable	Definición de variable	N	(%)
WFNS 1	Paciente lucido, GCS 15	168	(40)
WFNS 2	Paciente con GCS 13-14 sin DFN	86	(20)
WFNS 3	Paciente con GCS 13-14 con DFN	32	(8)
WFNS 4	Paciente con GCS 12-7	84	(20)
WFNS 5	Paciente con GCS 3-6	51	(12)

En cuanto al hallazgo imagenológico por tomografía computarizada (TC), la escala de Fisher modificada de los 421 pacientes con HSAa se detalla en la tabla 7. Se observó que el 79% de los pacientes presentaron un Fisher modificado alto (escala 3-4) al momento del diagnóstico inicial.

Tabla 7. Escala de Fisher modificada de los 421 pacientes con HSA por rotura de aneurisma.

Variable	Imagen en tomografía que corresponde a cada valor	N	(%)
Fisher 1	Sangre difusa fina, sin hemorragia intraventricular	21	(5)
Fisher 2	Sangre difusa fina, con hemorragia intraventricular	67	(16)
Fisher 3	Sangre difusa gruesa, sin hemorragia intraventricular	148	(35)
Fisher 4	Sangre difusa gruesa, con hemorragia intraventricular	185	(44)

Con respecto al “error diagnóstico”, definido como la falta de reconocimiento de la HSA en la consulta médica inicial o en evaluaciones subsecuentes, que condujeron a un alta inapropiada, se observó en el 11% de los pacientes incluidos en la cohorte.

En cuanto a la topografía y las características morfoestructurales de los aneurismas incluidos en esta cohorte, se identificaron diversas variables entre aneurismas rotos y no rotos, que se detallan en la tabla 8.

Tabla 8. Topografía y características morfoestructurales de los aneurismas rotos y no rotos.

Variable	Aneurisma roto (N=421) n (%)	Aneurisma no roto (N=1098) n (%)	Valor- p*
Topografía del aneurisma			0,048
Circulación posterior	41 (10)	74 (6)	
Circulación anterior	380 (90)	1024 (94)	
Aneurisma Tipo sacular vs fusiforme o disecante	388 (93)	1022 (95)	0,088
Morfología del aneurisma			<0,001
Aneurisma simple	249 (85)	918 (92)	
Aneurisma complejo	45 (15)	79 (8)	
Tamaño del Aneurisma			<0,001
3-5mm	328 (78)	739 (67)	
<3mm	93 (22)	359 (33)	

*test de Chi-cuadrado o Fisher.

En el análisis comparativo entre los grupos de aneurismas rotos y no rotos se observaron diferencias estadísticamente significativas en la topografía del aneurisma, el tamaño, y la complejidad morfológica. Los aneurismas localizados en la circulación posterior fueron más frecuentes en el grupo de aneurismas rotos (10%) en comparación con los no rotos (6%) ($p = 0,048$). Asimismo, los aneurismas complejos se asociaron de forma significativa con la rotura, presentes en el 15% de los casos rotos frente al 8% en los no rotos ($p < 0,001$). En cuanto al tamaño aneurismático, se evidenció una mayor proporción de aneurismas de 3 a 5mm en el grupo de rotos (78%) respecto al grupo de no rotos (67%), mientras que los aneurismas menores de 3mm fueron más frecuentes en los no rotos (33%) ($p < 0,001$). Estas diferencias sugieren una relación significativa entre la localización posterior, la morfología compleja y el mayor tamaño dentro del rango pequeño (3–5 mm) con el riesgo de rotura aneurismática.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los aneurismas rotos que fueron operados y los que fueron embolizados. Además, dentro de las diferentes técnicas de tratamiento endovascular, también se evidenció una diferencia en el tipo de tratamiento elegido para los aneurismas rotos en comparación con los no rotos, como se muestra en las tablas 9 y 10 respectivamente.

Tabla 9. Comparación del tipo de tratamiento realizado en los 1218 pacientes que recibieron alguna de las 2 opciones terapéuticas.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Aneurisma roto	119 (72)	302 (29)	421
Aneurisma no roto	47 (28)	750 (71)	797
Total	166 (100)	1052 (100)	1218

Test de Chi-cuadrado ($p < 0,001$)

Tabla 10. Comparación de la técnica elegida de los 1052 pacientes que fueron sometidos a tratamiento endovascular.

	TTO coils N (%)	TTO con otro dispositivo N (%)	Total N (%)
Aneurisma roto	236 (62)	66 (10)	302
Aneurisma no roto	147 (38)	603 (90)	750
Total	383 (100)	669 (100)	1052

Test de Chi-cuadrado ($p < 0,001$)

El tratamiento, independientemente de la técnica elegida, mostró un porcentaje significativamente mayor de complicaciones cuando se trató un aneurisma roto con HSA, en comparación con el tratamiento de un aneurisma no roto o grado 0, como se demuestra en la tabla 11. Es importante aclarar que de los 1.052 pacientes que se sometieron a tratamiento endovascular, hubo 17 casos perdidos en el seguimiento al año, por lo que el análisis de las complicaciones por el tratamiento se realizó con un total de 1.201 pacientes: 1.035 en la rama endovascular y 166 en la rama quirúrgica.

Tabla 11. Presencia de complicaciones vinculadas al tratamiento, en función del estado del aneurisma (roto vs. no roto), en los 1201 pacientes que recibieron alguna de las 2 opciones terapéuticas.

	Aneurisma no roto N (%)	Aneurisma roto N (%)	Total N (%)
Sin complicaciones	759 (95)	365 (90)	1124
Alguna complicación	38 (5)	39 (10)	77
Total	797 (100)	404 (100)	1201

Test de Chi-cuadrado ($p < 0,001$)

De los pacientes con aneurismas rotos, el 65% presentó al menos una complicación derivada de la HSA. La más frecuente fue el vasoespasma (49%), seguida de la HCF (29%), y en menor frecuencia se observaron edema cerebral (11%), hematoma intraparenquimatoso (8%) y re-sangrado (3%).

En cuanto a los 124 pacientes con HCF aguda, solo en el 9% (11 pacientes) no se realizó ningún tipo de tratamiento para la HCF. Entre los pacientes en los que sí se realizó tratamiento (91%), se emplearon diversas opciones terapéuticas al inicio del cuadro: en el 51% se realizó una DVE, y en el 49% se colocó un DLC. Solo el 8% de los pacientes con HCF aguda desarrolló HCF crónica que requirió tratamiento, ya sea con DVP o con la colocación de un sistema cisterno-yugular.

En el total de la cohorte se registró una frecuencia global de complicaciones médicas durante la internación del 15%, siendo las infecciones (ya fueran respiratorias, urinarias u otras infecciones sistémicas) la complicación más común (10%). Al comparar la aparición de complicaciones entre los pacientes con aneurismas rotos y no rotos, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos subgrupos: el 42 % de los pacientes con aneurismas rotos presentó alguna complicación médica, frente al 7 % de los pacientes con aneurismas no rotos ($p < 0,001$). Entre todas las complicaciones registradas, las infecciones se mantuvieron como las más frecuentes, observándose en el 34 % de los pacientes con HSAa y en el 3 % de los pacientes con aneurismas no rotos.

Dado que las complicaciones medicas por la internación, y las complicaciones relacionadas con el tratamiento, y con la HSA representan consecuencias de la ruptura y no características pre-ruptura, no fueron incluidas como variables predictoras.

Como era esperable, dado que la ruptura en sí misma determina la gravedad clínica, los pacientes que se presentaron con hemorragia subaracnoidea mostraron una mortalidad significativamente mayor (18% vs. 3% en pacientes con aneurismas no rotos; $p < 0,001$) y peores resultados funcionales (mRS 3–6) al año (31% vs. 5% en pacientes con aneurismas no rotos; $p < 0,001$). Estas diferencias en los resultados se reportan únicamente con fines descriptivos y no fueron incluidas en los modelos predictivos, ya que reflejan las consecuencias (y no los determinantes) de la ruptura.

Tras excluir las variables que representan consecuencias de la ruptura, el análisis multivariado identificó los siguientes factores pre-ruptura independientes asociados a la presentación con hemorragia subaracnoidea (tabla 12).

Tabla 12. Factores predictores independientes de HSA por ruptura aneurismática en los 1519 pacientes estudiados: Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Edad entre 40 y 60 años	0,017	1,41 (1,06-1,88)
Antecedente personal de Adicciones	<0,001	5,15 (2,12-12,47)
Antecedente personal de HTA	<0,001	1,67 (1,25-2,22)
Antecedente personal de HSA	<0,001	1,90 (1,38-2,62)
Aneurisma de morfología complejo vs simple	<0,001	2,73 (2,03-3,67)
Aneurisma de tamaño 3-5mm vs <3mm	<0,001	2,08 (1,49-2,90)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

En el análisis multivariado se confirmó que los pacientes de entre 40 y 60 años, así como aquellos con antecedentes de hipertensión arterial, adicciones o historia personal de HSA, presentan un mayor riesgo de sufrir una HSA en presencia de un aneurisma, en

comparación con quienes no tienen dichos antecedentes. En particular, el antecedente de adicciones se asoció a un incremento de cinco veces en el riesgo de HSA en pacientes portadores de aneurismas.

Asimismo, se observó que la morfología compleja (definida por la presencia de irregularidades en el saco aneurismático, blebs o configuración multilobulada) incrementó casi tres veces el riesgo de ruptura en comparación con aneurismas de morfología regular. De igual forma, el tamaño entre 3 y 5 mm se identificó como un factor predictor independiente de HSA, duplicando el riesgo de sangrado respecto a aneurismas menores de 3mm.

A.3. COMPLICACIONES VINCULADAS AL TRATAMIENTO.

Las complicaciones relacionadas con el tratamiento, tanto en la rama endovascular como en la quirúrgica, se clasificaron en dos categorías: intra-procedimiento (con o sin repercusión clínica) y post-procedimiento, evaluando si determinaron morbilidad transitoria o permanente. En la tabla 13 se presentan las características basales de la población de estudio, estratificadas según la presencia o ausencia de complicaciones asociadas al tratamiento. Las complicaciones específicas observadas en cada modalidad se detallan en las gráficas 1 y 2, correspondientes al tratamiento endovascular y quirúrgico, respectivamente.

Dentro de las complicaciones intra-procedimiento, solo el 10% de los pacientes tratados mediante embolización y el 8% de aquellos sometidos a clipado quirúrgico presentaron repercusión clínica en el postoperatorio inmediato.

En el grupo endovascular, el 3% desarrolló morbilidad transitoria y, al año de seguimiento, únicamente el 1% presentó morbilidad permanente atribuible al procedimiento. En el grupo quirúrgico, entre los pacientes con complicaciones, el 5% cursó con morbilidad transitoria y el 2% mantuvo morbilidad permanente al año de seguimiento atribuible al procedimiento.

Tabla 13. Características basales de los 1218 pacientes que recibieron tratamiento del aneurisma, y estratificadas con respecto a la aparición de alguna complicación asociada al tratamiento.

Variable	Población Total (N=1218) n (%)	Con Complicaciones (N=77) n (%)	Sin Complicaciones (N=1124) n (%)	Valor- p*
Edad mayor de 65 años	335 (28)	23 (30)	312 (28)	0,689
Sexo femenino	690 (58)	45 (58)	645 (57)	0,856
Atención en el sistema público	211 (17)	27 (35)	184 (16)	<0,001
Hipertensión arterial	545 (48)	44 (61)	501 (47)	0,025
Tabaquismo	259 (23)	24 (34)	235 (22)	0,025
Adicciones	30 (3)	1 (1)	29 (3)	0,422
Ant. Pers. de Aneurisma	565 (54)	20 (30)	545 (55)	<0,001
Ant. Fam. de Aneurisma	88 (8)	5 (7)	83 (8)	0,806
Ant. Pers. de HSA	249 (24)	5 (7)	244 (25)	0,001
Ant. Fam. de HSA	52 (5)	4 (6)	48 (5)	0,417
Diabetes	86 (7)	6 (8)	80 (7)	0,799
HSA por aneurisma roto	421 (35)	39 (50)	365 (32)	<0,001
HSA grave (WFNS 4-5)	131 (32)	17 (43)	114 (31)	0,117
Fisher modificado alto (3-4)	321 (80)	36 (92)	285 (78)	0,037
Topografía del aneurisma				0,326
Circulación posterior	98 (8)	4 (6)	94 (8)	
Circulación anterior	1103 (92)	73 (94)	1030 (92)	
Aneurisma Tipo sacular vs otros	1126 (95)	73 (94)	1053 (95)	0,516
Morfología del aneurisma				0,762
Aneurisma simple	903 (89)	53 (88)	850 (89)	
Aneurisma complejo	106 (10)	7 (11)	99 (10)	
Tamaño del Aneurisma				0,672
3-5mm	913 (76)	57 (76)	856 (76)	
<3mm	288 (24)	20 (26)	268 (24)	
Complicación vinculada a la HSA	259 (64)	37 (95)	222 (60)	<0,001

*test de Chi-cuadrado o Fisher.

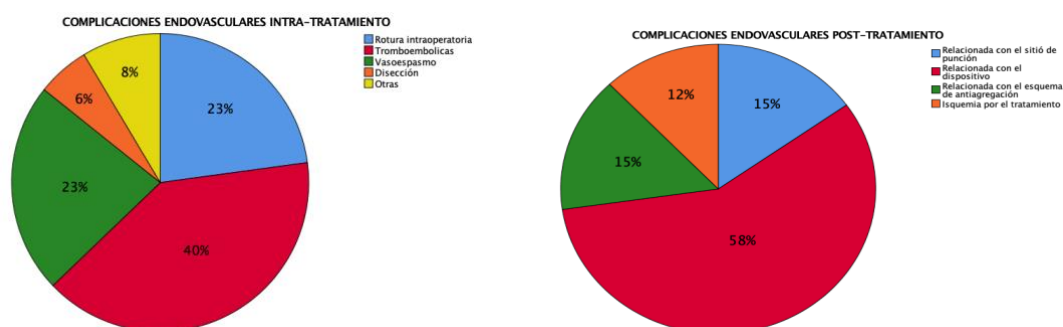


Figura 1. Complicaciones endovasculares intra y post-tratamiento.

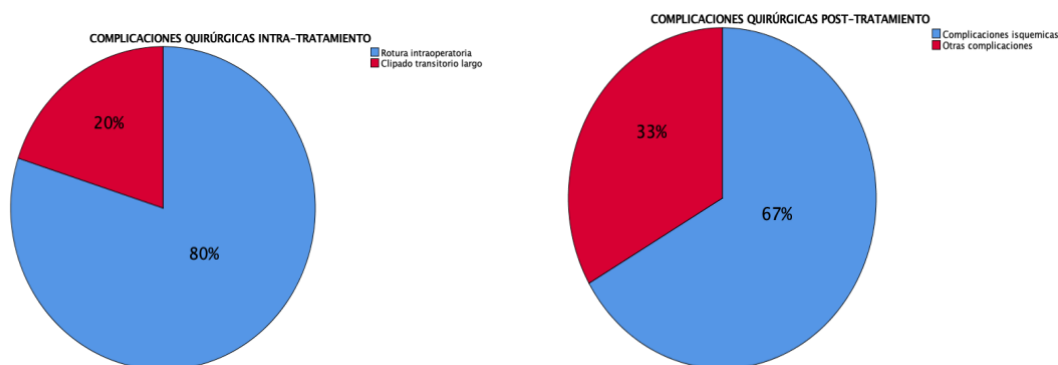


Figura 2. Complicaciones quirúrgicas intra y post-tratamiento.

Al analizar las complicaciones en función de la técnica terapéutica empleada, se observó una menor proporción de complicaciones en el grupo tratado mediante abordaje endovascular (6 %) en comparación con el grupo quirúrgico (11 %), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p = 0,004$), como se muestra en la Tabla 14.

Dentro del grupo de procedimientos endovasculares, las técnicas que requirieron colocación de stent (stent + coils o divisor de flujo) presentaron una tasa de complicaciones mayor, en comparación con aquellas que emplearon dispositivos intrasaculares o coils aislados, en las cuales las complicaciones fueron menos frecuentes.

Tabla 14. Presencia de alguna complicación vinculada al tipo de tratamiento realizado en los 1201 pacientes que recibieron alguna de las 2 opciones terapéuticas.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Sin complicaciones	147 (89)	977 (94)	1124
Alguna complicación	19 (11)	58 (6)	77
Total	166(100)	1035 (100)	1201

Test de Chi-cuadrado ($p=0,004$)

Es importante señalar que la distribución de las modalidades terapéuticas no fue homogénea según el estado de ruptura del aneurisma. En la rama quirúrgica, la mayoría de los aneurismas tratados correspondieron a aneurismas rotos, lo que conllevó un riesgo significativamente mayor de presentar complicaciones durante el tratamiento, como se demuestra en la tabla 15.

Tabla 15. Presencia de alguna complicación vinculada a si fue un aneurisma roto o no, en los 1201 pacientes que recibieron alguna de las 2 opciones terapéuticas.

	Aneurisma no roto N (%)	Aneurisma roto N (%)	Total N (%)
Sin complicaciones	759 (95)	365 (90)	1124
Alguna complicación	38 (5)	39 (10)	77
Total	797 (100)	404 (100)	1201

Test de Chi-cuadrado ($p < 0,001$)

Por esto, se realizó un análisis de las complicaciones vinculadas al tratamiento estratificado según el estado de ruptura, con el objetivo de evaluar las tasas de complicaciones de forma más precisa y evitar interpretaciones sesgadas.

Al analizar las tasas de complicaciones de forma separada según la modalidad terapéutica dentro de cada subgrupo de estado de ruptura, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento quirúrgico y el endovascular.

Entre los pacientes con aneurismas no rotos, la tasa global de complicaciones fue del 3,5%, con valores del 8% en el grupo quirúrgico y del 5% en el grupo endovascular ($p = 0,180$). En contraste, entre los pacientes con aneurismas rotos, las complicaciones relacionadas con el tratamiento ocurrieron en aproximadamente el 10% de los casos, con tasas del 12% para el tratamiento quirúrgico y del 8% para el tratamiento endovascular ($p = 0,194$).

En la tabla 16 se detallan las principales características de los 1218 que fueron tratados por alguna de las dos técnicas.

Se evidenció claramente que, en los pacientes de mayor edad, en los pacientes con aneurismas de menos de 3mm y localizados en el sector posterior, se optó más por el tratamiento endovascular que por la cirugía. Esto contrastó con los pacientes del sector público de cada país, y con los aneurismas de morfología compleja donde se observó un mayor porcentaje de procedimientos quirúrgicos en comparación con el tratamiento endovascular.

Además, se intervino quirúrgicamente a un mayor porcentaje de pacientes con HSAa acompañada de hematoma parenquimatoso y edema cerebral, en comparación con los que fueron tratados mediante embolización. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes con HSA grave, ni Fisher alto entre ambos tipos de tratamiento. Tampoco se encontró diferencia significativa en HCF aguda entre ambos

tipos de tratamiento; sin embargo, sí se observó un mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron HCF crónica y requirieron DVP en la rama quirúrgica.

La mortalidad según la modalidad de tratamiento se presenta en la tabla 17. Si bien la mortalidad fue numéricamente mayor en el grupo quirúrgico en comparación con el grupo endovascular (12% vs. 8%), esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,113$). Los resultados clínicos al año, estratificados según la modalidad de tratamiento, se muestran en la tabla 18, observándose peores desenlaces funcionales (mRS 3–6) en el grupo quirúrgico (22% vs. 13%, $p = 0,001$).

Tabla 16. Comparación de las principales características de los 1218 pacientes que fueron tratados por una de las dos técnicas.

Variable	Endovascular (N=1052) n (%)	Quirúrgica (N=166) n (%)	Valor- p*
Edad mayor de 65 años	324 (30)	14 (8)	<0,001
Sexo femenino	583 (55)	119 (71)	<0,001
Atención en el sistema público	98 (9)	113 (68)	<0,001
Hipertensión arterial	452 (42)	102 (61)	<0,001
Tabaquismo	207 (19)	57 (34)	<0,001
Antecedente Personal de Aneurisma	544 (51)	21 (12)	<0,001
Antecedente Familiar de Aneurisma	79 (7)	9 (5)	0,486
Antecedente Personal de HSA	233 (22)	16 (9)	<0,001
Antecedente Familiar de HSA	46 (4)	6 (4)	0,521
Diabetes	74 (7)	13 (7)	0,844
HSA por aneurisma roto	302 (28)	119 (71)	<0,001
Error diagnóstico	31 (3)	14 (8)	0,654
HSA grave (WFNS 4-5)	100 (33)	35 (30)	0,464
Fisher modificado alto (3-4)	236 (78)	97 (81)	0,444
Tratamiento dentro de las primeras 24 horas	244 (23)	40 (24)	0,927
Topografía del aneurisma			0,003
Circulación posterior	97 (10)	4 (2)	
Circulación anterior	955 (90)	162 (98)	
Tipo de aneurisma (sacular vs otros)	980 (93)	160 (96)	0,378
Tamaño de aneurisma			0,027
3-5mm	785 (75)	137 (83)	
<3mm	267 (25)	29 (17)	
Morfología del aneurisma			0,001
Aneurisma simple	806 (90)	97 (80)	
Aneurisma complejo	83 (10)	23 (20)	
Complicaciones vinculadas a la HSA	190 (62)	85 (71)	0,098
Hematoma intraparenquimatoso por HSA	16 (1)	22 (13)	<0,001
Edema cerebral	29 (10)	22 (18)	0,012
Hidrocefalia aguda	95 (31)	29 (25)	0,151
Hidrocefalia crónica que requirió DVP	18 (6)	14 (11)	0,043

*test de Chi-cuadrado o Fisher.

Tabla 17. Tabla cruzada entre tratamiento realizado mediante cirugía o embolización con muerte en los 1218 pacientes incluidos.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Vivo	147 (88)	970 (92)	1117
Muerto	19 (12)	82 (8)	101
Total	166(100)	1052 (100)	1218

Test de Chi-cuadrado (p=0,113)

Tabla 18. Comparación de la evolución clínica al año de seguimiento de los 1218 pacientes que fueron sometidos a cirugía o embolización.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Buena evolución	129 (78)	917 (87)	1046
Mala evolución	37 (22)	135 (13)	172
Total	166 (100)	1052 (100)	1218

Test de Chi-cuadrado (p=0,001)

En cuanto a los factores predictores de complicaciones relacionadas al tipo de tratamiento realizado, las variables identificadas como predictoras independientes en el análisis multivariado, se presentan en la tabla 19, junto con sus respectivas estimaciones del Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 19. Factores predictores independientes de complicaciones vinculadas al tratamiento en los 1218 pacientes tratados: Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Tener alguna complicación vinculada a su HSA previo TTO	0,033	5,03 (1,13-22,36)
Presencia de hematoma intraparenquimatoso por HSA previo TTO	0,004	3,56 (1,48-8,55)
Tratar un aneurisma roto con HSA (vs no roto)	0,001	2,13 (1,34-3,39)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

En el análisis multivariado, la modalidad terapéutica (quirúrgica versus endovascular) no se identificó como un predictor independiente de complicaciones relacionadas con el tratamiento; éstas se asociaron principalmente a variables clínicas relacionadas con la HSA y al estado de ruptura del aneurisma.

Finalmente, es fundamental destacar que, independientemente de la técnica empleada, la ocurrencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento tuvo un impacto decisivo en los resultados clínicos. Aunque la incidencia global de complicaciones fue baja (6%), los pacientes que las presentaron registraron una mortalidad significativamente mayor (31% vs. 7% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,001$), así como una proporción

considerablemente superior de mala evolución funcional (mRS 3-6) al año de seguimiento (41% vs. 12% en pacientes sin complicaciones; $p < 0,001$). Estos resultados subrayan que la presencia de complicaciones asociadas al tratamiento (más allá de la modalidad terapéutica utilizada) constituye un factor crítico y determinante en la morbimortalidad de los pacientes.

A.4. PRONÓSTICO

A.4.a: SOBREVIDA INTRAHOSPITALARIA.

En la cohorte total, la mediana de sobrevida intrahospitalaria fue de 127 días (IC 95 %: 87–167), según la estimación obtenida mediante el método de Kaplan-Meier (Figura 3).

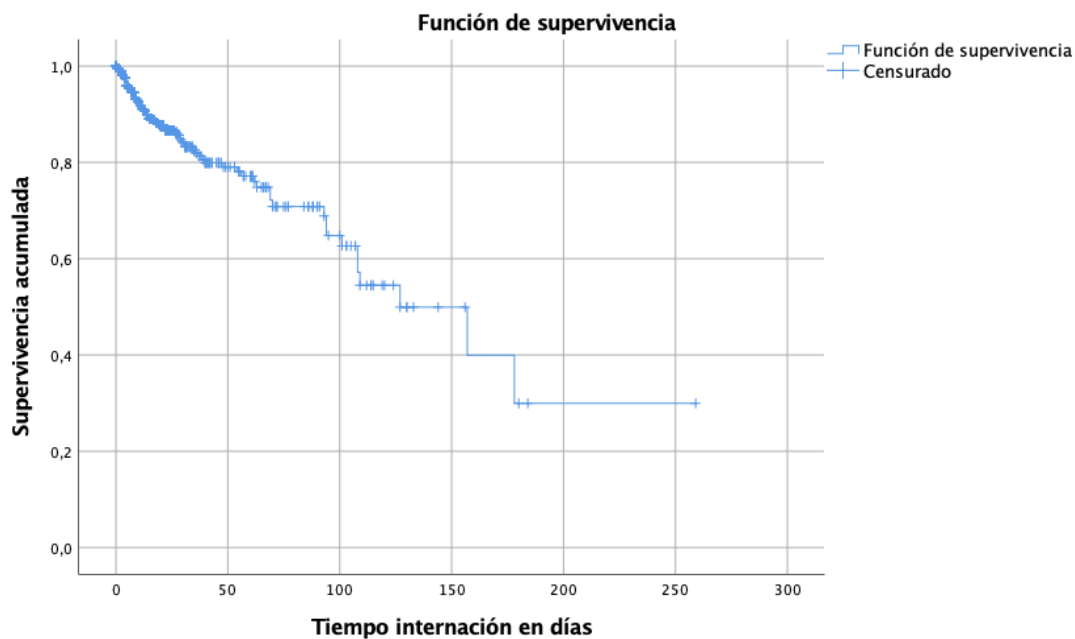


Figura 3: Sobrevida hospitalaria acumulada (Kaplan-Meier) de los 1519 pacientes incluidos con aneurismas de menos de 5mm.

La mortalidad intrahospitalaria global fue del 7 %, con diferencias marcadas según el tipo de aneurisma y el tratamiento recibido. En los pacientes con HSA por ruptura aneurismática, la mortalidad alcanzó el 18%, mientras que en los aneurismas no rotos fue del 3%. Al analizar la mortalidad según modalidad terapéutica, se observó un 8% en el grupo tratado mediante procedimientos endovasculares, un 12% en los pacientes sometidos a cirugía abierta, y un 1% en aquellos manejados con seguimiento conservador.

Entre los pacientes con HSA aneurismática, el 64 % de los decesos ocurrió durante las dos primeras semanas de internación (37 % en la primera y 27 % en la segunda). En el grupo con aneurismas no rotos, aunque los fallecimientos fueron escasos, la mitad de ellos también se registró en las dos primeras semanas (37 % y 13 %, respectivamente). Al comparar las curvas de sobrevida según tipo de aneurisma, se observó una diferencia significativa en la supervivencia intrahospitalaria (Figura 4). La mediana de sobrevida fue de 108 días (IC 95 %: 90–125) para los aneurismas rotos y de 157 días (IC 95 %: 76–237) para los aneurismas no rotos. Cabe destacar que, en este último grupo, la mayoría de los casos correspondió a pacientes censurados (egresados vivos), lo que explica la estabilidad de la curva y la baja mortalidad observada.

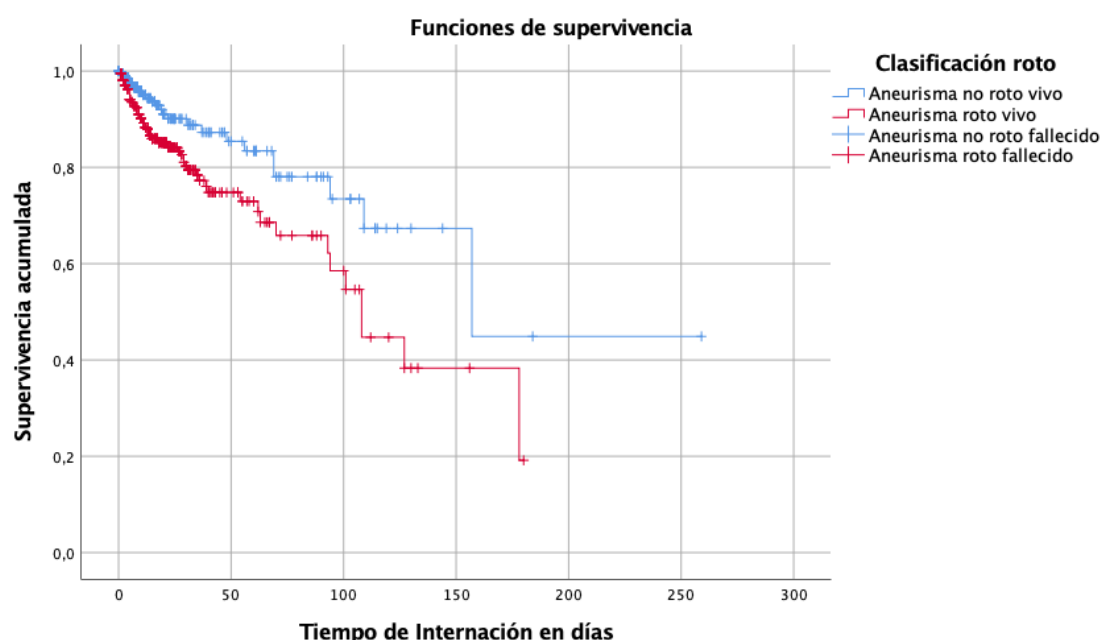


Figura 4: Sobrevida hospitalaria acumulada (Kaplan-Meier) de los 1519 pacientes incluidos, separado en pacientes con HSA por rotura de aneurisma vs pacientes con aneurismas no rotos.

En cuanto a las causas de muerte reportadas, el 65% de los fallecimientos estuvieron vinculados a la enfermedad de base (HSA), el 16% se atribuyó a una complicación derivada del tratamiento elegido, el 16% fue por causas extra-neurológicas, y el 3% restante ocurrió debido a hemorragia durante el período de observación.

Para evaluar factores que puedan estar asociados a un desenlace fatal en todos los pacientes que estuvieron internados, se seleccionaron aquellas variables que pudieron haber influido, cuyo resultado del análisis univariado se detalla en la tabla 20.

Para el análisis multivariado, se retuvieron todas las variables que, en el análisis univariado, mostraron una significancia estadística menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de mortalidad se presentan en la tabla 21, junto con sus respectivas estimaciones del riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 20. Factores asociados a mayor mortalidad intrahospitalaria en los 1519 pacientes incluidos: Modelo de Cox Univariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Sexo femenino	0,957	0,98 (0,47-2,05)
Edad mayor a 65 años	0,002	3,44 (1,55-7,61)
Atención en el Sistema Público	0,410	0,60 (0,18-2,00)
Hipertensión arterial	0,994	1,02 (0,48-2,16)
Tabaquismo	0,532	0,73 (0,27-1,94)
Diabetes	0,977	0,97 (0,23-4,14)
Antecedente personal de Adicciones	0,219	3,52 (0,47-26,27)
Antecedente personal de Aneurisma	0,388	1,39 (0,65-2,99)
Antecedente personal de HSA	0,001	3,55 (1,64-7,69)
Antecedente familiar de Aneurisma	0,341	0,04 (0,01-27,85)
Antecedente familiar de HSA	0,429	0,04 (0,01-97,85)
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	0,080	3,67 (0,85-15,80)
Morfología de aneurisma complejo vs simple	0,858	1,08 (0,45-2,57)
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	0,296	0,67 (0,32-1,40)
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	0,631	0,70 (0,16-2,99)
Aneurisma roto con HSA	<0,001	5,28 (3,45-8,12)
Tipo de tratamiento realizado (cirugía o endovascular)	0,194	0,03 (0,01-5,26)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,134	2,13 (0,79-5,72)
Complicación medica vinculada a la internación	<0,001	5,07 (2,30-11,17)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Tabla 21. Factores predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en los 1519 pacientes: Modelo de Cox multivariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Edad mayor de 65 años	0,004	1,91 (1,23-2,97)
HSA previa	0,045	1,63 (1,01-2,64)
HSA por aneurisma roto	0,012	1,89 (1,19-3,27)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,001	2,61 (1,51-4,51)
Complicación medica vinculada a la internación	0,008	1,98 (1,19-3,27)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Estos hallazgos permiten postular que, independientemente del estado clínico del paciente, los principales factores predictores independientes de mortalidad durante la hospitalización por el tratamiento de aneurismas menores a 5 mm fueron: la edad, el antecedente personal de hemorragia subaracnoidea (HSA), la presencia de un aneurisma roto y la aparición de complicaciones asociadas al tratamiento o a la internación. Estas

complicaciones duplicaron el riesgo de mortalidad en comparación con aquellos pacientes que no las presentaron.

Dado que la evaluación del seguimiento difiere entre pacientes con aneurismas rotos y no rotos (especialmente en lo que respecta a la medición de escalas clínicas o variables específicas), a continuación se detallan los resultados de la mortalidad intrahospitalaria según estos dos subgrupos.

A.4.a.1: Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HSA.

Se evaluaron todas las variables potencialmente asociadas a un desenlace fatal en pacientes con HSA secundaria a la ruptura de un aneurisma durante la internación. Los resultados del análisis univariado se detallan en la Tabla 22.

Tabla 22. Factores asociados a mayor mortalidad intrahospitalaria en los 421 pacientes incluidos: Modelo de Cox Univariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Sexo femenino	0,246	0,76 (0,48-1,20)
Edad mayor a 65 años	0,033	1,66 (1,04-2,64)
Atención en el Sistema Público	0,216	1,34 (0,84-2,13)
Hipertensión arterial	0,020	1,88 (1,10-3,21)
Tabaquismo	0,146	1,46 (0,87-2,45)
Diabetes	0,125	1,65 (0,86-3,16)
Antecedente personal de Adicciones	0,140	0,22 (0,03-1,62)
Antecedente personal de Aneurisma	0,238	1,37 (0,81-2,33)
Antecedente personal de HSA	0,328	1,31 (0,76-2,26)
Antecedente familiar de Aneurisma	0,701	1,25 (0,39-4,03)
Antecedente familiar de HSA	0,727	0,70 (0,09-5,09)
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	0,499	0,70 (0,25-1,93)
Morfología de aneurisma complejo vs simple	0,404	0,80 (0,48-1,33)
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	0,421	0,82 (0,51-1,32)
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	0,488	0,74 (0,32-1,71)
HSA grave (WFNS 4-5)	<0,001	2,87 (1,76-4,68)
Fisher modificado alto (3-4)	0,016	3,05 (1,22-7,61)
Error Diagnóstico	0,785	1,10 (0,54-2,21)
Tipo de tratamiento realizado (cirugía o endovascular)	0,107	0,65 (0,38-1,09)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,001	2,55 (1,50-4,32)
Complicación medica vinculada a la internación	0,026	1,80 (1,70-3,04)
Complicación vinculada a la HSA	0,023	2,27 (1,12-4,60)
Hematoma intraparenquimatoso por HSA	0,133	1,56 (0,87-2,80)
Resangrado aneurismático	<0,001	6,01 (3,26-11,10)
Vasoespasma	0,055	1,64 (0,98-2,71)
Hidrocefalia aguda	0,028	1,69 (1,05-2,72)
Edema	0,013	1,92 (1,14-3,23)
Hidrocefalia crónica que requirió DVP	0,016	0,28 (0,10-0,78)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Los pacientes que presentaron una HSA grave desde el inicio del cuadro clínico tuvieron una mortalidad del 35%, en comparación con una mortalidad del 10% en aquellos que se presentaron inicialmente con una HSA leve. Esta diferencia pone de manifiesto la influencia significativa de la gravedad clínica inicial en el pronóstico de la HSA secundaria a la ruptura de un aneurisma.

Para el análisis multivariado, se retuvieron todas las variables que en el análisis univariado mostraron significancia estadística con un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria se presentan en la tabla 23, junto con sus respectivas estimaciones del riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 23. Factores predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en los 421 pacientes con HSA por ruptura de aneurisma: Modelo de Cox multivariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Antecedente personal de diabetes	0,011	2,39 (1,22-4,67)
HSA grave desde el inicio del cuadro (WFNS 4-5)	<0,001	3,18 (1,93-5,26)
Resangrado aneurismático	<0,001	4,96 (2,57-9,56)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,013	2,09 (1,16-3,75)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Entre los antecedentes personales evaluados, la diabetes fue el único que se asoció de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad, lo cual resulta relevante dado que no suele figurar entre los factores más frecuentemente descritos en la literatura.

Asimismo, la presencia de una HSA grave desde el inicio del cuadro, así como el resangrado aneurismático, se confirmaron como factores predictores independientes de mortalidad en esta cohorte, elevando 5 veces el riesgo de morir en aquellos pacientes que resangran antes del tratamiento del aneurisma.

Por último, se observó que, independientemente del tipo de tratamiento seleccionado (quirúrgico o endovascular), la aparición de una complicación relacionada con dicho tratamiento constituyó un factor predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, duplicando el riesgo en comparación con aquellos pacientes que no presentan dichas complicaciones.

A.4.a.2: Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con aneurismas no rotos.

Los resultados del análisis univariado para este grupo de pacientes se presentan en la Tabla 24.

Tabla 24. Factores asociados a mayor mortalidad intrahospitalaria en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos: Modelo de Cox Univariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Sexo femenino	0,957	0,98 (0,46-2,04)
Edad mayor a 65 años	0,002	3,44 (1,55-7,61)
Atención en el Sistema Público	0,410	0,60 (0,18-2,00)
Hipertensión arterial	0,994	1,02 (0,48-2,16)
Tabaquismo	0,532	0,73 (0,27-1,94)
Diabetes	0,977	0,97 (0,23-4,14)
Antecedente personal de Adicciones	0,219	3,52 (0,47-26,27)
Antecedente personal de Aneurisma	0,388	1,39 (0,65-2,99)
Antecedente personal de HSA	0,001	3,55 (1,64-7,69)
Antecedente familiar de Aneurisma	0,341	0,04 (0,01-27,85)
Antecedente familiar de HSA	0,429	0,04 (0,01-97,85)
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	0,080	3,67 (0,85-15,80)
Morfología de aneurisma complejo vs simple	0,858	1,08 (0,45-2,57)
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	0,296	0,67 (0,32-1,40)
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	0,631	0,70 (0,16-2,99)
Tipo de tratamiento realizado (cirugía o endovascular)	0,194	0,03 (0,01-5,26)
Tipo de tratamiento endovascular (coils vs otros)	<0,001	0,20 (0,08-0,48)
Tipo de antiagregación en TTO endovascular (mono vs doble)	<0,001	6,15 (2,45-15,41)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,134	2,13 (0,79-5,72)
Complicación medica vinculada a la internación	<0,001	5,07 (2,30-11,17)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Las variables identificadas como predictores independientes de mortalidad se presentan en la tabla 25, junto con sus respectivas estimaciones del riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 25 Factores predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos: Modelo de Cox multivariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
HSA previa	0,024	2,87 (1,15-7,17)
Monoantiagregación (vs dobleantiagregación)	<0,001	5,59 (1,93-16,19)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,024	3,95 (1,19-13,04)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Entre los antecedentes personales analizados, los pacientes con antecedente de HSA previa a esta internación presentaron un riesgo de mortalidad casi tres veces mayor en comparación con aquellos sin dicho antecedente (RR 2,87; IC 95%: 1,15–7,17). Este

hallazgo subraya la importancia clínica y pronóstica de la HSA como entidad patológica en sí misma.

Un hallazgo particularmente relevante en esta cohorte (tratada mayoritariamente mediante terapia endovascular con dispositivos que requieren antiagregación plaquetaria) fue la relación entre el tipo de antiagregación y la mortalidad intrahospitalaria. El uso de monoantiagregación, en lugar de doble antiagregación, se asoció con un riesgo de mortalidad seis veces mayor (RR 5,59; IC 95 %: 1,93–16,19). Dentro de los pacientes que recibieron monoantiagregación, la mayoría correspondió a casos tratados con dispositivos intrasaculares o stent de celdas abiertas más coils, mientras que en los procedimientos con stent de celdas cerradas más coils o divisores de flujo, la doble antiagregación se empleó en el 95 % de los casos, reduciendo notablemente el riesgo de complicaciones trombóticas y mortalidad.

Por último, se corroboró que, independientemente del tipo de tratamiento aplicado, la aparición de complicaciones relacionadas con el procedimiento constituyó un factor predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria, incrementando casi cuatro veces el riesgo en comparación con los pacientes que no presentaron complicaciones (RR 3,95; IC 95%: 1,19–13,04).

A.4.b: EVOLUCIÓN CLÍNICA AL AÑO DE SEGUIMIENTO.

Al igual que en el análisis de la sobrevida intrahospitalaria, y dado que el seguimiento a mediano plazo de pacientes con aneurismas rotos y no rotos requiere la evaluación de escalas y variables específicas distintas, a continuación, se presentan los resultados desagregados según estos dos subgrupos de pacientes.

A.4.b.1: Pacientes con HSA.

A.4.b.1.1: Factores predictores de mortalidad.

La mortalidad al año de seguimiento en el grupo de pacientes con HSA por ruptura aneurismática (n = 421) fue del 18 %. Dentro de este grupo, la mortalidad fue del 18% entre los pacientes tratados mediante terapia endovascular, y del 16% en aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico (p = 0.534). Se evaluaron todas las variables que podrían favorecer un desenlace fatal en los pacientes con HSA por ruptura de aneurisma al año de seguimiento. Los resultados del análisis univariado se presentan en la tabla 26.

En el análisis univariado, la edad resultó estadísticamente significativa, con una media de 63 años en los pacientes que fallecieron, frente a una media de 56 años en los pacientes que sobrevivieron.

Para el análisis multivariado, se retuvieron todas las variables que en el análisis univariado mostraron significancia estadística con un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de mortalidad se presentan en la tabla 27, junto con sus respectivas estimaciones del Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 26. Factores asociados a mayor mortalidad al año de seguimiento en los 421 pacientes: Análisis univariado.

Variable	Fallecido n: 75 (%)	Vivo n: 346 (%)	Valor- p*
Sexo femenino	41 (55)	209 (60)	0,359
Edad mayor a 65 años	30 (40)	86 (25)	0,008
Atención en Sistema Público	32 (43)	98 (28)	0,015
Hipertensión arterial	54 (74)	199 (58)	0,013
Tabaquismo	22 (30)	96 (28)	0,682
Adicción a Drogas	1 (1)	25 (7)	0,042
Antecedente Personal de Aneurisma	22 (33)	78 (30)	0,668
Antecedente Personal de HSA	20 (30)	70 (27)	0,646
Antecedente Familiar de Aneurisma	3 (5)	14 (6)	0,521
Antecedente Familiar de HSA	1 (1)	9 (3)	0,353
Diabetes	11 (15)	27 (8)	0,047
Tipo de Tratamiento realizado (cirugía vs endovasc)	56 (75)	246 (71)	0,534
Tratamiento realizado en las primeras 24 horas	32 (43)	194 (56)	0,042
HSA grave (WFNS 4-5)	48 (64)	87 (25)	<0,001
Fisher modificado alto (3-4)	70 (93)	263 (76)	0,001
Error Diagnóstico	9 (12)	36 (10)	0,685
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	4 (5)	26 (7)	0,495
Morfología de aneurisma complejo vs simple	25 (39)	104 (44)	0,410
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	47 (62)	227 (65)	0,628
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	69 (92)	311 (90)	0,575
Tipo de tratamiento endovascular (coils vs otros)	47 (83)	189 (77)	0,246
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	19 (25)	20 (6)	<0,001
Complicación medica vinculada a la internación	53 (70)	125 (36)	<0,001
Complicación vinculada a la HSA	66 (88)	209 (60)	<0,001
Hematoma intraparenquimatoso por HSA	15 (20)	23 (6)	<0,001
Resangrado aneurismático	13 (17)	4 (1)	<0,001
Vasoespasma	53 (70)	155 (45)	<0,001
Hidrocefalia aguda	39 (52)	85 (25)	<0,001
Edema	21 (28)	30 (9)	<0,001
Hidrocefalia crónica que requirió DVP	4 (5)	28 (8)	0,414

*Test de Chi-cuadrado o Fisher.

Tabla 27. Factores predictores independientes de mortalidad al año de seguimiento en los 421 pacientes con HSA por ruptura de aneurisma: Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Edad mayor de 65 años	0,024	2,11 (1,10-4,04)
Antecedente personal de diabetes	0,038	2,70 (1,05-6,90)
HSA grave desde el inicio del cuadro (WFNS 4-5)	<0,001	5,03 (2,56-9,85)
Resangrado aneurismático	<0,001	19,54 (5,03-75,89)
Hidrocefalia aguda	0,026	2,08 (1,09-3,97)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,001	4,09 (1,72-9,73)
Complicación medica vinculada a la internación	0,002	2,82 (1,45-5,50)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%.

Al igual que en el análisis multivariado de mortalidad intrahospitalaria, se confirmó que el antecedente personal de diabetes mellitus, la presencia de una HSA grave desde el inicio del cuadro, el resangrado aneurismático y la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento constituyen factores predictores independientes de mortalidad al año de seguimiento.

Cabe destacar que, en este análisis multivariado, el resangrado presentó un odds ratio (OR) de 19,54. No obstante, este resultado debe interpretarse con cautela debido a la amplia amplitud del intervalo de confianza, lo que refleja una estimación con baja precisión.

En este caso, la edad también se identificó como un factor independiente de mortalidad al año: los pacientes mayores de 65 años presentaron el doble de mortalidad en comparación con aquellos menores de esa edad. Además, se identificaron dos factores adicionales asociados a la mortalidad: la presencia de hidrocefalia aguda y la aparición de complicaciones médicas durante la internación.

A.4.b.1.2: Factores predictores de mala evolución.

Un total de 130 pacientes (31%) presentó mala evolución clínica durante el seguimiento, definida (según lo establecido en la sección de Materiales y Métodos) como discapacidad moderada a severa que requiriera asistencia para la deambulaci3n o para satisfacer adecuadamente las necesidades corporales (mRS ≥ 3). Al comparar seg3n la modalidad terap3utica, la mala evoluci3n cl3nica se observ3 en el 31% de los pacientes tratados mediante terapia endovascular y en el 30% de aquellos que recibieron tratamiento quir3rgico, sin diferencias estad3sticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,861$).

Con el objetivo de identificar las características de los pacientes asociadas a una mala evolución clínica al año de seguimiento tras una HSA por ruptura aneurismática, se analizaron las variables cuyos resultados del análisis univariado se presentan en la Tabla 28.

A partir del análisis multivariado, se obtuvo un modelo final que identificó los factores predictores independientes de mala evolución clínica. Las estimaciones correspondientes de odds ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) se muestran en la Tabla 29.

Tabla 28. Factores asociados a mala evolución al año de seguimiento en los 421 pacientes incluidos: Análisis univariado.

Variable	Buena Evolución (mRS ≤ 2) n: 291 (%)	Mala Evolución (mRS ≥ 3) n: 130 (%)	Valor- p*
Sexo femenino	176 (60)	74 (57)	0,492
Edad mayor a 65 años	66 (23)	50 (39)	0,001
Atención en Sistema Público	81 (28)	49 (38)	0,043
Hipertensión arterial	158 (55)	95 (74)	<0,001
Tabaquismo	84 (29)	34 (27)	0,590
Adicción a Drogas	21 (7)	5 (4)	0,207
Antecedente Personal de Aneurisma	66 (30)	34 (32)	0,680
Antecedente Personal de HSA	57 (26)	33 (31)	0,308
Antecedente Familiar de Aneurisma	14 (6)	3 (3)	0,179
Antecedente Familiar de HSA	9 (4)	1 (1)	0,110
Diabetes	22 (7)	16 (12)	0,111
Tipo de Tratamiento realizado (cirugía vs endovasc)	83 (28)	36 (28)	0,861
Tratamiento realizado en las primeras 24 horas	114 (40)	74 (59)	<0,001
HSA grave (WFNS 4-5)	60 (20)	75 (58)	<0,001
Fisher modificado alto (3-4)	216 (74)	117 (90)	<0,001
Error Diagnóstico	33 (11)	12 (9)	0,518
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	20 (7)	10 (8)	0,784
Morfología de aneurisma complejo vs simple	90 (45)	39 (41)	0,546
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	186 (64)	88 (68)	0,453
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	263 (90)	117 (90)	0,904
Tipo de tratamiento endovascular (coils vs otros)	155 (74)	81 (86)	0,023
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	15 (5)	24 (19)	<0,001
Complicación medica vinculada a la internación	81 (29)	94 (72)	<0,001
Complicación vinculada a la HSA	164 (56)	111 (85)	<0,001
Hematoma intraparenquimatoso por HSA	12 (4)	26 (20)	<0,001
Resangrado aneurismático	3 (1)	14 (11)	<0,001
Vasoespasma	118 (40)	90 (69)	<0,001
Hidrocefalia aguda	61 (21)	63 (48)	<0,001
Edema cerebral	16 (5)	35 (27)	<0,001
Hidrocefalia crónica	16 (5)	16 (12)	0,015

*Test de Chi-cuadrado o Fisher.

Tabla 29. Factores predictores de mala evolución clínica (mRS $\geq$ 3) al año de seguimiento, en los 421 pacientes incluidos: Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Edad mayor de 65 años	0,029	2,22 (1,08-4,55)
HSA previa	0,044	2,18 (1,02-4,67)
HSA grave (WFNS 4-5)	<0,001	3,38 (1,77-6,43)
Resangrado aneurismático	0,008	7,89 (1,71-36,40)
Hidrocefalia aguda	<0,001	5,46 (2,75-10,83)
Edema cerebral	0,002	4,17 (1,68-10,33)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,025	3,41 (1,16-10,02)
Complicación medica vinculada a la internación	<0,001	5,22 (2,67-10,21)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

Al igual que en el análisis multivariado para mortalidad al año de seguimiento, se confirmó que la edad mayor a 65 años, la presencia de una HSA grave desde el inicio del cuadro, el resangrado aneurismático, la HCF aguda y la aparición de complicaciones vinculadas al tratamiento o medicas son factores predictores independientes de mala evolución al año.

Además, se identificaron otros dos factores asociados a un peor pronóstico: el antecedente personal de HSA, y la presencia de edema cerebral.

A.4.b.2: Pacientes con aneurismas no rotos.

A.4.b.2.1: Factores predictores de mortalidad.

La mortalidad al año de seguimiento en el grupo de pacientes con aneurismas no rotos (n = 1098) fue del 3 %. Dentro de este grupo, la mortalidad fue del 3 % entre los pacientes tratados mediante terapia endovascular, mientras que no se registraron fallecimientos en aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0,201). Se evaluaron todas las variables que podrían favorecer un desenlace fatal en los pacientes con aneurismas no rotos al año de seguimiento. Los resultados del análisis univariado se presentan en la tabla 30.

Para el análisis multivariado, se retuvieron todas las variables que, en el análisis univariado, mostraron significancia estadística con un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de mortalidad se presentan en la tabla 31, junto con sus respectivas estimaciones del Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 30. Factores asociados a mayor mortalidad al año de seguimiento en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos: Análisis univariado.

Variable	Fallecido n: 29 (%)	Vivo n: 1069 (%)	Valor-p*
Sexo femenino	16 (55)	584 (54)	0,954
Edad mayor a 65 años	20 (69)	332 (31)	<0,001
Atención en Sistema Público	3 (10)	175 (16)	0,282
Hipertensión arterial	14 (50)	436 (45)	0,664
Tabaquismo	5 (18)	211 (22)	0,584
Adicción a Drogas	1 (3)	11 (1)	0,296
Antecedente Personal de Aneurisma	17 (60)	509 (53)	0,452
Antecedente Personal de HSA	16 (57)	187 (19)	<0,001
Antecedente Familiar de Aneurisma	0 (0)	83 (8)	0,080
Antecedente Familiar de HSA	0 (0)	52 (5)	0,212
Diabetes	2 (7)	79 (8)	0,584
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	2 (7)	51 (5)	0,423
Morfología de aneurisma complejo vs simple	7 (25)	215 (22)	0,715
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	14 (48)	611 (57)	0,341
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	27 (93)	997 (93)	0,594
Tipo de Tratamiento realizado (cirugía vs endovasc)	0 (0)	47 (6)	0,201
Tipo de tratamiento endovascular (coils vs otros)	18 (69)	129 (17)	<0,001
Tipo de antiagregación en TTO endovascular (mono vs doble)	20 (77)	126 (18)	<0,001
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	5 (19)	33 (4)	0,006
Complicación medica vinculada a la internación	15 (58)	38 (5)	<0,001

*Test de Chi-cuadrado o Fisher.

Tabla 31 Factores predictores independientes de mortalidad al año de seguimiento en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos. Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Edad mayor de 65 años	0,011	3,62 (1,33-9,84)
Monoantiagregación (vs dobleantiagregación)	<0,001	14,99 (4,50-49,94)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,002	9,73 (2,24-42,52)
Complicación medica vinculada a la internación	<0,001	9,45 (3,66-24,41)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

A diferencia del análisis multivariado de mortalidad intrahospitalaria, en el análisis a un año de seguimiento se confirmó que la edad mayor a 65 años es un factor predictor independiente de mortalidad en pacientes con aneurismas no rotos, mientras que ningún antecedente personal mostró asociación independiente con la mortalidad a largo plazo.

De manera similar al análisis multivariado intrahospitalario, se confirmó que la elección de monoantiagregación se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad, elevando casi 14 veces la probabilidad de muerte en comparación con la doble antiagregación. Asimismo, la presencia de complicaciones vinculadas al tratamiento incrementó casi 10 veces el riesgo de mortalidad al año, en comparación con los pacientes sin complicaciones relacionadas.

Finalmente, es relevante destacar que, a un año de seguimiento, la aparición de complicaciones médicas durante la internación también constituyó un factor predictor independiente de mortalidad, aumentando el riesgo en aproximadamente 9 veces frente a aquellos pacientes que no presentaron complicaciones médicas durante la hospitalización.

A.4.b.2.2: Factores predictores de mala evolución

Un total de 50 pacientes (5%) presentaron mala evolución clínica. Al comparar según la modalidad terapéutica, la mala evolución clínica se observó en el 5% de los pacientes tratados mediante terapia endovascular y en el 2% de aquellos que recibieron tratamiento quirúrgico, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,275$). Con el objetivo de identificar las características de los pacientes que pudieran predecir o anticipar una “mala evolución clínica” al año de seguimiento en pacientes con aneurismas no rotos, se analizaron las variables cuyos resultados del análisis univariado se detallan en la tabla 32.

Para el análisis multivariado, se retuvieron todas las variables que en el análisis univariado mostraron significancia estadística con un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de mala evolución al año de seguimiento se presentan en la tabla 33, junto con sus respectivas estimaciones del Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Al igual que en el análisis multivariado para mortalidad, se confirmó que la edad mayor a 65 años es un factor predictor independiente de mala evolución clínica al año de seguimiento en pacientes con aneurismas no rotos.

Asimismo, se identificó que la elección de monoantiagregación, la presencia de complicaciones vinculadas al tratamiento y las complicaciones medicas durante la internación constituyen factores predictores independientes de mala evolución clínica a un año.

Tabla 32. Factores asociados a mala evolución al año de seguimiento en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos: Análisis univariado.

Variable	Buena Evolución (mRS ≤ 2) n: 1048 (%)	Mala Evolución (mRS ≥ 3) n: 50 (%)	Valor- p*
Sexo femenino	573 (53)	27 (54)	0,925
Edad mayor a 65 años	320 (30)	32 (64)	<0,001
Atención en Sistema Público	169 (16)	9 (18)	0,725
Hipertensión arterial	422 (45)	28 (58)	0,078
Tabaquismo	203 (21)	13 (27)	0,392
Adicción a Drogas	11 (1)	1 (2)	0,455
Antecedente Personal de Aneurisma	496 (53)	30 (62)	0,211
Antecedente Personal de HSA	176 (19)	27 (56)	<0,001
Antecedente Familiar de Aneurisma	82 (9)	1 (2)	0,072
Antecedente Familiar de HSA	51 (5)	1 (2)	0,261
Diabetes	74 (8)	7 (14)	0,095
Tipo de aneurisma fusiforme/disecante vs sacular	51 (5)	2 (4)	0,561
Morfología de aneurisma complejo vs simple	212 (22)	10 (22)	0,994
Tamaño de aneurisma de 3-5mm vs <3mm	598 (57)	27 (54)	0,669
Topografía del aneurisma circulación anterior vs posterior	978 (93)	46 (92)	0,439
Tipo de Tratamiento realizado (cirugía vs endovasc)	46 (6)	1 (2)	0,275
Tipo de tratamiento endovascular (coils vs otros)	123 (17)	24 (58)	<0,001
Tipo de antiagregación en TTO endovascular (mono vs doble)	118 (17)	28 (68)	<0,001
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	30 (4)	8 (19)	<0,001
Complicación medica vinculada a la internación	32 (4)	21 (50)	<0,001

*Test de Chi-cuadrado o Fisher.

Tabla 33. Factores predictores independientes de mala evolución (mRS ≥ 3) al año de seguimiento en los 1098 pacientes con aneurismas no rotos. Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Edad mayor de 65 años	<0,001	4,80 (2,04-11,30)
HSA previa	0,029	2,73 (1,10-6,74)
Antecedente personal de Diabetes	0,036	3,83 (1,09-13,47)
Monoantiagregación (vs dobleantiagregación)	<0,001	6,24 (2,49-15,61)
Complicación vinculada al tratamiento del aneurisma	0,002	7,84 (2,09-29,38)
Complicación medica vinculada a la internación	<0,001	9,34 (3,93-22,20)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

B. ESTUDIO NACIONAL: EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON HSA EN URUGUAY.

Los resultados a los seis meses de seguimiento de los 211 pacientes incluidos en mi tesis de Maestría ya fueron publicados. En esta nueva etapa, como continuación de mis trabajos previos, nos centraremos en evolución a mediano plazo (3 años), así como a evaluar variables adicionales, no previstas en la etapa anterior. Se comenzara por describir

nuevamente las características de los 211 pacientes incluidos desde los incios de la investigación previa.

B.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

Las principales características de la cohorte con HSA espontánea aneurismática en Uruguay se resumen en la tabla 34.

Tabla 34. Principales características relevantes de los 211 pacientes incluidos.

Variables	N (211)	(%)
Sexo femenino	158	(75)
Edad mayor de 65 años	63	(30)
Procedente de Montevideo	117	(56)
Atención en el Sistema Público	88	(42)
Hipertensión arterial	140	(66)
Diabetes	16	(7,5)
Antecedente personal o familiar de aneurisma	12	(5,5)
Obesidad (IMC> 30 Kg/m2)	24	(11)
Alcoholismo	5	(2,5)
Tabaquismo	88	(41)
HSA grave desde el inicio (WFNS 4-5)	110	(52)
Fisher alto desde el inicio (3-4)	179	(84)

El 95% de los pacientes, independientemente del tratamiento recibido, requirió ingreso a cuidados intensivos para manejo médico y estabilización de su HSA.

De la valoración del estado neurocognitivo realizada en los 96 pacientes que sobrevivieron a los 3 años, se observó que el 68% no presentó secuelas neurocognitivas, 17% si desarrolló secuelas leves no invalidantes y 15% presentó secuelas severas invalidantes. No se encontró relación entre la topografía del aneurisma y la presencia de secuelas cognitivas.

Respecto al control vascular post-tratamiento del aneurisma, en el 54% de los pacientes no pudo ser evaluado, debido a su fallecimiento y, de los sobrevivientes, 1 paciente (0,5%) no pudo tampoco ser estudiado por presentar neuro-agravio severo (mRS = 5). De los pacientes que pudieron ser estudiados, 66% fue evaluado mediante arteriografía, 25% mediante angiotomografía computada (angio-TC) y 9% mediante angiorresonancia magnética (angio-RNM).

En relación con los resultados postoperatorios de los pacientes sometidos a cirugía, el 86% presentó oclusión completa del aneurisma (grado I), sin remanente visible. En el

12% se evidenció un pequeño remanente aneurismático (grado II), sin indicación de retratamiento, y solo un paciente (2%) no fue evaluado por no asistir al control. En conjunto, el 98% de los pacientes operados presentaron un resultado considerado aceptable, sin requerimiento de ser nuevamente tratado. En cuanto a los resultados postprocedimiento en los pacientes tratados mediante terapia endovascular, el 65% mostró oclusión completa del aneurisma (Raymond I), el 20% presentó cuello residual (Raymond II), el 8% tuvo remanente aneurismático con relleno intraespiras (Raymond IIIa) y el 5% presentó remanente aneurismático con relleno lateral a las espiras (Raymond IIIb). Un paciente (2%) no fue evaluado por no asistir al control. En conjunto, se consideró que el 80% de los pacientes tratados endovascularmente tuvo un buen resultado, ya sea por presentar oclusión completa, mínimo remanente estable o recanalización sin indicación de ser nuevamente tratado. Si bien el porcentaje observado de aneurismas “completamente curados” fue superior en el grupo quirúrgico respecto al endovascular, esta diferencia no alcanzó significación estadística (61% vs. 52% respectivamente; $p = 0,25$).

Finalmente, con respecto al “traslado”, el 51% de los pacientes incluidos en la cohorte requirió al menos un traslado durante su proceso asistencial. En la tabla 35, se presentan las principales características clínicas, demográficas y de evolución de los pacientes con y sin traslado, con el fin de identificar posibles diferencias significativas entre ambos grupos.

Como era previsible, los pacientes provenientes del interior del país requirieron traslado con mayor frecuencia, dado que la mayoría de los especialistas en neurocirugía y los centros de alta complejidad se concentran en la capital nacional.

Los pacientes que no fueron trasladados presentaron una menor tasa de ingreso a CTI, probablemente vinculada a la limitada disponibilidad de camas de cuidados intensivos en el interior, particularmente para el manejo de patologías neurológicas graves como la HSA. Asimismo, se observó que los casos de HSA grave al ingreso fueron trasladados con menor frecuencia, lo que sugiere que la gravedad del cuadro inicial en muchos casos limitó la posibilidad de derivación hacia centros especializados.

Tabla 35. Comparación de las principales características de los 211 pacientes que tuvieron traslado o no.

Variable	Traslado SI (N=108) n (%)	Traslado NO (N=103) n (%)	Valor- p*
Sexo femenino	82 (52)	76 (48)	0,720
Edad mayor de 65 años	39 (45)	48 (55)	0,122
Procedente del Interior	73 (78)	21 (22)	<0,001
Atención en el sistema público	39 (42)	26 (40)	0,721
Hipertensión arterial	69 (49)	71 (51)	0,438
Tabaquismo	48 (55)	40 (45)	0,409
Diabetes	6 (38)	10 (62)	0,255
No Ingreso a CTI para TTO	2 (2)	8 (8)	0,043
HSA grave desde inicio (WFNS 4-5)	49 (44)	61 (56)	0,044
Error diagnóstico	26 (51)	25 (49)	0,973
Fisher modificado alto (3-4)	69 (76)	56 (86)	0,111
Complicaciones vinculadas a la HSA	87 (55)	72 (45)	0,073
Hidrocefalia Aguda	39 (41)	55 (59)	0,012

*test de chi-cuadrado o fisher

B.2. PRONÓSTICO DE PACIENTES A 3 AÑOS DE SEGUIMIENTO.

Para la evaluación del pronóstico a mediano plazo se empleó la escala de Rankin Modificada (mRS), cuyo rango va de 0 a 6 puntos. Un puntaje de 0 corresponde a un paciente completamente asintomático, sin secuelas y reintegrado plenamente a su vida habitual, mientras que 6 puntos indica fallecimiento del paciente. Para el análisis de los factores pronósticos, se definió como “buena evolución clínica” valores de mRS entre 0–2 (pacientes asintomáticos o con algún grado de discapacidad leve pero funcionalmente independiente), mientras que “mala evolución” los puntajes restantes del mRS.

En la Tabla 36 se muestra la evolución del mRS en los 3 momentos evaluados durante el seguimiento: alta, 6 meses y 3 años. Se evidenció una mejoría progresiva de los pacientes en el tiempo, con un porcentaje creciente de pacientes definidos como de “buena evolución clínica” en cada evaluación de seguimiento: 30% al momento del alta, 35% a los seis meses y 38% a los tres años.

Tabla 38. Escala de Rankin modificada (mRS) al alta, 6 meses y 3 años de seguimiento de los 211 pacientes analizados.

Variable	mRS al alta (N=211) n (%)	mRS a los 6 meses (N=211) n (%)	mRS a los 3 años (N=211) n (%)
0	21 (10)	38 (18)	50 (24)
1	25 (12)	23 (11)	17 (8)
2	16 (8)	14 (6,5)	12 (6)
3	6 (3)	10 (5)	10 (5)
4	26 (12)	9 (4)	5 (2,5)
5	9 (4)	2 (1)	2 (1)
6	108 (51)	115 (54,5)	115 (54,5)

Visto de otra manera, también se evidenció una “caída” progresiva del valor medio del puntaje de mRS de los pacientes en cada una de las 3 evaluaciones en el tiempo de seguimiento (figura 5).

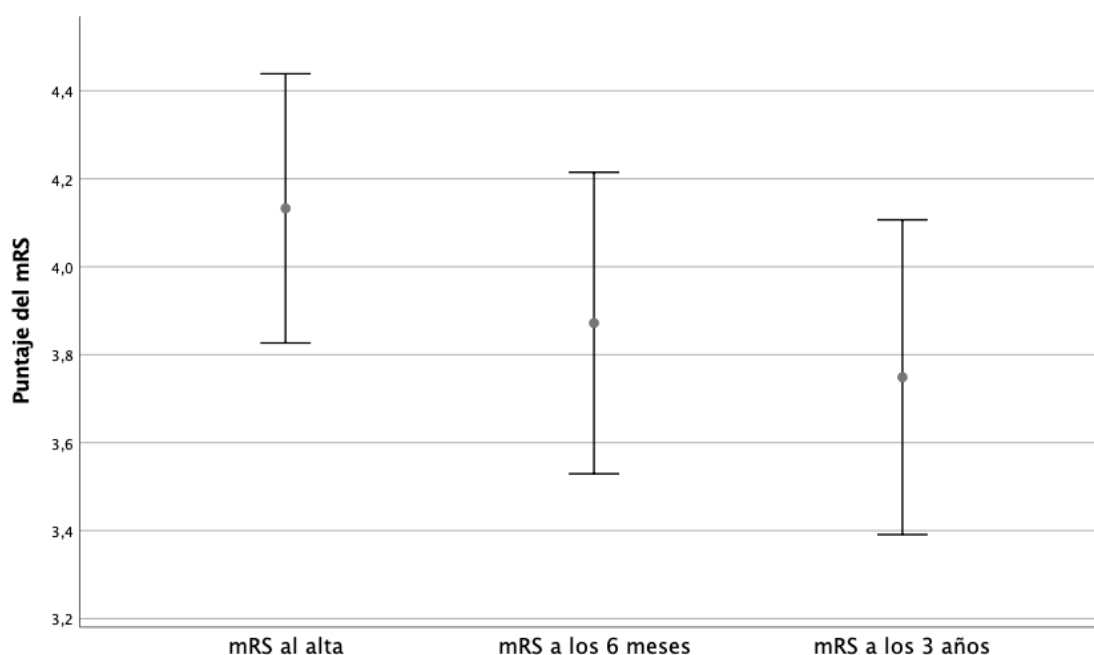


Figura 5. Escala de Rankin modificada (mRS): distribución de 211 pacientes según puntaje de mRS al momento del egreso hospitalario, a los 6 meses y 3 años de seguimiento, (las barras representan la media y su IC al 95%).

La mortalidad acumulada a los tres años de seguimiento se mantuvo sin variaciones respecto a los seis meses, alcanzando un 54,5% (115 pacientes), manteniéndose las causas registradas previamente (72% por HSA, 22% vinculada a complicaciones del tratamiento, 4% causas extra-neurológicas y 2% otras causas).

Respecto a las variables analizadas como potenciales factores predictores de “mala evolución clínica” a 3 años de seguimiento, en la tabla 37 se presentan los resultados del análisis univariado.

Tabla 37. Factores asociados a mala evolución a 3 años de seguimiento para los 211 pacientes incluidos: Modelo de Cox Univariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Sexo femenino	0,769	0,94 (0,63-1,40)
Edad mayor a 65 años	<0,001	1,98 (1,37-2,86)
Procedente del Interior	0,206	0,79 (0,56-1,13)
Sistema Público	0,033	1,45 (1,03-2,04)
Hipertensión arterial	0,138	1,33 (0,91-1,94)
Tabaquismo	0,039	0,68 (0,48-0,98)
Adicción a Drogas	0,676	1,19 (0,52-2,70)
Antecedente Personal de Aneurisma	0,489	0,61 (0,15-2,47)
Obesidad (IMC mayor a 30 Kg/m ²)	0,741	0,91 (0,53-1,56)
Alcoholismo	0,149	1,93 (0,78-4,73)
Diabetes	0,032	1,84 (1,05-3,22)
HSA grave desde inicio (WFNS 4-5)	<0,001	4,28 (2,90-6,31)
Fisher modificado alto (3-4)	<0,001	7,24 (2,95-17,73)
Aneurisma fusiforme/disecante vs vascular	0,007	2,44 (1,27-4,68)
Cuello grande en relación al fondo del aneurisma	0,052	1,42 (0,99-2,04)
Tipo de Tratamiento cirugía vs endovascular	0,921	0,92 (0,57-1,46)
Complicación vinculada al tratamiento	0,016	1,75 (1,11-2,75)
Complicación isquémica vinculada al TTO	0,003	2,05 (1,27-3,30)
Complicación hemorrágica vinculada al TTO	0,200	0,26 (0,03-2,01)
Otras Complicaciones vinculada al TTO	0,091	1,82 (0,90-3,67)
Complicación vinculada a la HSA	0,916	0,91 (0,65-1,47)
Hematoma intraparenquimatoso por HSA	0,433	1,24 (0,72-2,15)
Resangrado	0,522	1,26 (0,61-2,58)
Vasoespasma	0,466	0,87 (0,61-1,24)
Hidrocefalia aguda	0,961	1,00 (0,71-1,42)
Hidrocefalia aguda que no se trató	0,007	2,19 (1,23-3,89)
M>10 vs M≤10	0,939	1,04 (0,66-1,64)
Paciente que no se traslado	0,001	0,56 (0,39-0,79)
No acceso a rehabilitación	<0,001	2,45 (1,64-3,68)

*test de Wald. RR (IC95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Los factores que finalmente se identificaron como predictores independientes de mala evolución clínica a tres años, junto con sus riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%), se presentan en la tabla 38.

Tabla 38. Factores predictores independientes de mala evolución a 3 años para los 211 pacientes incluidos: Modelo de Cox Multivariado.

Variable	Valor-p*	RR (IC95%)
Edad > 65 años	0,049	2,32 (1,01-5,58)
HSA grave desde inicio (WFNS 4-5)	0,009	2,80 (1,29-6,07)
No acceso a rehabilitación	0,001	2,50 (1,64-3,80)

*test de Wald. RR (IC 95%): Riesgo relativo y su intervalo de confianza al 95%

Como se muestra en la tabla 38, las variables retenidas en el modelo final del análisis multivariado fueron: edad mayor de 65 años, HSA grave al inicio del cuadro clínico y falta de acceso a rehabilitación. En relación con la edad, los pacientes mayores de 65 años tuvieron más del doble de probabilidad de evolucionar desfavorablemente ($RR=2,32$). De manera similar, la presencia de una HSA clasificada como grave casi triplicó el riesgo de tener un desenlace funcional no favorable ($RR= 2,80$). Por último, la ausencia de acceso a tratamiento de rehabilitación se asoció con un riesgo significativamente incrementado de mala evolución ($RR= 2,50$).

A partir de estos hallazgos, se realizó un subanálisis específico en los pacientes con HSA grave desde el inicio, así como en aquellos que no accedieron a rehabilitación.

B.2.a: HSA grave desde el inicio del cuadro.

De los 211 pacientes incluidos, el 52% ($n=110$) presentaron una HSA grave desde el inicio, con una edad promedio de 58 años. Las características demográficas y los antecedentes clínicos fueron similares a los observados en los pacientes con HSA leve o moderada. En este subgrupo, el 40% se encontraba en WFNS 4 y el 60% en WFNS 5. Casi la totalidad (99%) presentó un Fisher modificado alto (3–4) en la primera TC. Asimismo, el 20% presentó lesión ocupante de espacio y el 10% desarrolló vasoespasmo clínico y/o imagenológico.

En cuanto a las complicaciones, la incidencia de eventos relacionados con el tratamiento fue del 20%, sin diferencias respecto a la cohorte total, mientras que el 72% presentó alguna complicación atribuible a la HSA. La mortalidad global en este grupo alcanzó el 75%; sin embargo, se observó una reducción significativa cuando se realizó tratamiento invasivo (54%) en comparación con la ausencia de tratamiento (100%).

Esta diferencia también se reflejó en la evolución clínica a los tres años: el 87% presentó mala evolución, con una proporción menor en los pacientes tratados de manera invasiva (76%) frente a los no tratados (100%). Entre los 27 pacientes sobrevivientes, el 52% alcanzó una evolución clínica favorable (mRS 0–2).

B.2.b: Necesidad y acceso a la rehabilitación.

De los 96 pacientes que sobrevivieron, el 65% refirió haber requerido rehabilitación. Cabe señalar que en tres casos no se encontraron registros en la historia clínica ni fue posible

contactar a los pacientes o familiares para obtener dicha información. Entre quienes sí necesitaron rehabilitación, el 71% logró acceder efectivamente, mientras que el 29% no lo consiguió.

Las razones más frecuentemente reportadas por los pacientes o sus familiares para justificar la falta de acceso a rehabilitación fueron: problemas de soporte familiar (37%), dificultades en el acceso al sistema de salud (33%), limitaciones socioeconómicas (22%), y en un 8% no se logró identificar una causa precisa.

En cuanto al impacto percibido de la ausencia de rehabilitación, el 72% de los pacientes o familiares contactados consideró que esta situación influyó de manera negativa en la evolución clínica, mientras que el 18% opinó que no tuvo repercusión. En el 10% restante no se obtuvo una respuesta clara.

Respecto a la percepción sobre la atención recibida, el 71% de los pacientes y/o familiares manifestó sentirse adecuadamente contenido por el sistema de salud, en tanto que el 26,5% refirió lo contrario. En un 2,5% de los casos no se pudo establecer una respuesta concluyente.

Finalmente, en relación con el posible impacto de la pandemia por COVID-19, el 80% de los encuestados consideró que no influyó en la evolución de la enfermedad, el 18% opinó que sí tuvo repercusión, y un 2% no aportó una respuesta definida.

B.3. FACTORES PREDICTORES DE COMPLICACIONES VINCULADAS AL TRATAMIENTO.

Durante el período de estudio, 156 pacientes fueron sometidos a algún tipo de tratamiento invasivo del aneurisma: el 58% recibió clipado quirúrgico y el 42% tratamiento endovascular.

En la tabla 39 se detallan las principales características de los 156 que fueron tratados por alguna de las dos técnicas.

Se observó una tendencia a que los pacientes de más de 65 años, y con error diagnóstico inicial fueran tratados mayormente mediante embolización, aunque esta asociación no alcanzó significación estadística, probablemente debido al tamaño muestral. Esta relación es clínicamente razonable, ya que en general a mayor edad se opta por tratamientos minimamente invasivos, así como muchos de los casos con diagnóstico inicial erróneo ya presentaban vasoespismo al momento de la detección, lo cual suele contraindicar la cirugía y favorecer el abordaje endovascular.

Una tendencia similar se observó al analizar la relación entre el tamaño del cuello y el fondo del aneurisma: si bien no se alcanzó significación estadística, se observó una mayor proporción de tratamientos quirúrgicos en pacientes con cuellos anchos, lo cual es consistente con la práctica habitual, dado que esta morfología representa una dificultad técnica para el tratamiento endovascular.

Tabla 39. Comparación de las principales características demográficas, de antecedentes personales y características de presentación de la HSA de los 156 pacientes que recibieron alguna de las dos opciones terapéuticas.

Variable	Cirugía (N=91) n (%)	Embolización (N=65) n (%)	Valor- p*
Sexo femenino	78 (71)	47 (72)	0,412
Edad mayor de 65 años	15 (16)	19 (29)	0,057
Procedente de Montevideo	52 (57)	30 (46)	0,175
Atención en el sistema público	39 (42)	26 (40)	0,721
Hipertensión arterial	57 (62)	42 (64)	0,800
Tabaquismo	40 (44)	32 (49)	0,515
Antecedente Personal y Familiar de Aneurisma	5 (5)	3 (4)	0,556
Obesidad (IMC mayor a 30 Kg/m2)	11 (12)	9 (13)	0,746
Alcoholismo	1 (1)	2 (3)	0,375
Diabetes	4 (4,5)	6 (9)	0,188
Aneurisma con cuello grande en relación al fondo	31 (34)	13 (20)	0,054
HSA grave desde inicio (WFNS y HH 4-5)	35 (38)	24 (37)	0,845
Error diagnóstico	23 (25)	25 (38)	0,079
Fisher modificado alto (3-4)	69 (76)	56 (86)	0,111
Complicaciones vinculadas a la HSA	71 (78)	56 (86)	0,198
Hematoma intraparenquimatoso en TC inicial	11 (12)	1 (1)	0,015
Presencia de Hidrocefalia en TC inicial	54 (59)	41 (63)	0,637
Hidrocefalia que requirió DVP	11 (12)	8 (12)	0,967

*test de chi-cuadrado o fisher

Por otra parte, a pesar de que los pacientes con HCF aguda se distribuyeron en proporciones similares entre ambas modalidades terapéuticas, no se observaron diferencias en la evolución hacia HCF crónica ni en la necesidad de derivación ventriculoperitoneal (DVP). Este hallazgo es relevante, ya que, a diferencia de lo reportado en series quirúrgicas internacionales donde se aplican técnicas específicas como lavado cisternal o apertura de la lámina terminalis, en nuestra cohorte no se evidenció impacto de la técnica terapéutica sobre la necesidad de DVP. Es importante señalar que en Uruguay no existe una técnica quirúrgica protocolizada para este tipo de procedimientos, y la elección del abordaje queda a criterio del equipo tratante, lo que podría ser un factor relevante a investigar en el futuro.

Finalmente, la presencia de hematoma intraparenquimatoso al momento del diagnóstico sí se asoció con la indicación de tratamiento quirúrgico: el 92% de estos pacientes fue intervenido mediante clipado, lo cual concuerda con las recomendaciones actuales.

Al analizar las complicaciones según el tipo de tratamiento elegido en el trabajo previo, se había constatado una mayor proporción de presentar algún tipo de complicación en los pacientes que fueron a cirugía (42% vs. 23% en pacientes embolizados; $p=0,010$).

Con la finalidad de profundizar en las diferentes complicaciones asociadas a cada técnica, en este trabajo se avanzó en la identificación de éstas. En la tabla 40 se muestran las distintas complicaciones derivadas de cada técnica.

Tabla 40. Distribución entre grupos de tratamiento recibido, de las complicaciones observadas en los 156 pacientes que recibieron alguna de las dos opciones terapéuticas.

Variable	Cirugía (N=91) n (%)	Embolización (N=65) n (%)	Valor- p*
Complicaciones isquémicas	33 (36)	7 (10,5)	<0,001
Complicaciones hemorrágicas	1 (1)	3 (4,5)	0,196
Otras complicaciones	7 (7)	6 (9)	0,732

*test de chi-cuadrado o fisher

La isquemia asociada al tratamiento se presentó con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes sometidos a cirugía en comparación con aquellos tratados mediante técnica endovascular (36% vs 10,5%, $p= <0,001$). Al analizar el subtipo de isquemia (clasificada previamente como pequeña o grande según el territorio arterial comprometido en la tomografía computada realizada a las 24 horas del tratamiento) se evidenció, de forma estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de isquemia pequeña en el grupo quirúrgico frente al endovascular (20% vs. 4,5%; $p=0,006$), así como un mayor porcentaje de isquemia grande también en el grupo quirúrgico (16% vs. 6% en el grupo endovascular; $p=0,042$).

En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, se observó una tendencia en mayor proporción en pacientes tratados mediante embolización vs los sometidos a cirugía abierta, sin alcanzar ésta la significación estadística (4,5% vs 1%).

Una vez analizadas las características de cada grupo, se exploró si las complicaciones observadas en la rama quirúrgica se asociaban con mayor mortalidad o peor evolución a largo plazo, encontrándose que no hubo asociación entre estas, como se muestra en las tablas 41 y 42 respectivamente.

Tabla 41. Comparación entre tratamiento realizado mediante cirugía o embolización con muerte en los 156 pacientes incluidos.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Vivo	56 (61,5)	40 (61,5)	96
Muerto	35 (38,5)	25 (38,5)	60
Total	91 (100)	65 (100)	156

Test de Chi-cuadrado (p=0,567)

Tabla 42. Comparación de la evolución clínica a los 3 años de los 156 pacientes que fueron sometidos a cirugía o embolización.

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
Buena evolución	45 (49)	34 (52)	79
Mala evolución	46 (51)	31 (48)	77
Total	91 (100)	65 (100)	156

Test de Chi-cuadrado (p=0,725)

Como se mencionó en el trabajo previo, los pacientes que fueron a cirugía fueron intervenidos por 22 médicos especialistas en Neurocirugía, que estaban de guardia para la institución correspondiente. En cambio, los pacientes embolizados fueron tratados por 7 Neurointervencionistas, los cuales trabajan en centros de referencia del país, pudiendo ser médicos especialistas en Neurocirugía o médicos especialistas en Imagenología.

Con el fin de determinar si la experiencia del médico tratante del aneurisma influyó sobre el resultado clínico del procedimiento, se comparó a los médicos con más de 10 procedimientos ($M > 10$) vs aquellos con 10 o menos ($M \leq 10$), observándose que el 52% de los pacientes fue tratado por un $M > 10$. En la tabla 43, se detallan las características de los pacientes tratados por cada uno de éstos dos subgrupos.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de hematoma intraparenquimatoso, siendo más frecuente en los pacientes operados por $M \leq 10$ (13% vs. 2,5% por médicos con > 10 aneurismas/año; $p=0,011$). Este hallazgo es clínicamente coherente, ya que estos hematomas suelen requerir de una intervención quirúrgica más precoz. Sin llegar a la significancia estadística, se observó también una mayor proporción de pacientes con HSA graves tratados por operadores con menor experiencia ($M \leq 10$) (45% vs 31%), tendencia que vinculamos a lo ya referido anteriormente.

Fuera de estas variables, el resto de las características clínicas y radiológicas fueron similares entre ambos grupos, lo que permite suponer que ambos tipos de operadores trataron pacientes con perfiles comparables.

Tabla 43. Comparación de las principales características de los 156 pacientes que fueron tratados por éstos subgrupos.

Variable	(Medicos con >10) (N=81) n (%)	(Medicos con ≤10) (N=75) n (%)	Valor- p*
Edad mayor de 65 años	16 (36)	18 (24)	0,521
Sexo femenino	59 (73)	59 (78)	0,397
Atención en el sistema público	35 (43)	30 (40)	0,685
Hipertensión arterial	56 (69)	43 (57)	0,126
Procedente Montevideo	40 (49)	42 (56)	0,408
Tabaquismo	39 (48)	33 (44)	0,604
Antecedente Personal de Aneurisma	2 (2)	1 (1)	0,529
Obesidad (IMC mayor a 30 Kg/m2)	8 (10)	12 (16)	0,253
Alcoholismo	2 (2)	1 (1)	0,529
Diabetes	3 (4)	7 (9)	0,134
HSA grave desde inicio (WFNS y HH 4-5)	25 (31)	34 (45)	0,063
Error diagnóstico	25 (30)	23 (30)	0,979
Fisher modificado alto (3-4)	65 (80)	60 (80)	0,969
Complicaciones vinculadas a la HSA	64 (79)	63 (84)	0,424
Hematoma intraparenquimatoso en TC inicial	2 (2,5)	10 (13)	0,011
Presencia de Hidrocefalia en TC inicial	49 (60)	46 (61)	0,915
Hidrocefalia que requirió DVP	9 (11)	10 (13)	0,672

*test de Chi-cuadrado o Fisher.

Respecto a las complicaciones postoperatorias se observó significativamente una mayor proporción de complicaciones en pacientes tratados por medicos con ≤10 aneurismas/año (45% vs. 25% en medicos >10 aneurismas/año; **p=0,007**).

En la tabla 44 se detallan los tipos de complicaciones observadas en la cohorte de pacientes, diferenciadas según el tipo operador que realizó el procedimiento.

Tabla 44. Distribución entre grupos de tratamiento recibido, de las complicaciones observadas en los 156 pacientes que fueron tratados por uno de los dos grupos.

Variable	(Medicos con >10) (N=81) n (%)	(Medicos con ≤10) (N=75) n (%)	Valor- p*
Complicaciones isquémicas	14 (17)	26 (35)	0,013
Complicaciones hemorrágicas	0 (0)	4 (5)	0,049
Otras complicaciones	6 (7)	7 (9)	0,664

*test de Chi-cuadrado o Fisher

Tanto la proporción de lesiones isquémicas como hemorrágicas asociadas al tratamiento fueron mayores en pacientes tratados por medicos con ≤10 aneurismas/año.

Tras analizar las características de cada grupo, se evaluó si las complicaciones observadas se asociaban con mortalidad y mala evolución clínica a largo plazo. Sin embargo, no se encontró una relación estadísticamente significativa, como se muestra en las tablas 45 y 46 respectivamente.

Para el análisis multivariado de los factores predictores independientes de complicaciones del tratamiento en esta cohorte de pacientes, se retuvieron todas las variables que en el

análisis univariado mostraron significancia estadística con un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictores independientes de complicaciones en el tratamiento de aneurismas en la cohorte analizada se presentan en la tabla 47, junto con sus respectivas estimaciones del Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

Tabla 45. Mortalidad en los 156 pacientes que fueron tratados por uno de los dos grupos.

	M>10 N (%)	M≤10 N (%)	Total N (%)
Muerto	31 (38)	29 (39)	60
Vivo	50 (62)	46 (61)	96
Total	81 (100)	75 (100)	156

Test de Chi-cuadrado (p=0.960)

Tabla 46. Evolución a largo plazo en los 156 pacientes que fueron tratados por uno de los dos grupos.

	M>10 N (%)	M≤10 N (%)	Total N (%)
Mala Evolución	39 (48)	38 (51)	77
Buena Evolución	42 (52)	37 (49)	79
Total	47 (100)	109 (100)	156

Test de Chi-cuadrado (p=0.753)

Tabla 47. Factores predictores independientes de complicaciones vinculadas al tratamiento en los 156 pacientes tratados: Análisis multivariado. Regresión logística binaria.

Variable	Valor-p*	OR (IC95%)
Tratamiento realizado por medico con ≤10 aneurismas/año	0,012	2,43 (1,21-4,87)
Tratamiento con Cirugía vs Embolización	0,004	2,40 (1,16-4,96)

*test de Wald. OR (IC95%): Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95%

Este análisis demuestra que la cirugía abierta en nuestro país duplica el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con el tratamiento en comparación con la embolización, al igual que ser tratado por un médico con ≤10 aneurismas/año en comparación con uno con >10 aneurismas/año. Aunque ambas variables se identificaron como factores predictores independientes de complicaciones vinculadas al tratamiento, ni el tipo de tratamiento elegido ni la experiencia del operador mostraron un impacto significativo en la mortalidad ni en la evolución a largo plazo como se detalló anteriormente.

6 – DISCUSIÓN

A. ESTUDIO MULTICÉNTRICO LATINOAMERICANO: ANEURISMAS IGUAL O MENORES A 5MM.

Los aneurismas cerebrales de pequeño tamaño representan actualmente un desafío clínico tanto para neurocirujanos como para neurointervencionistas, especialmente al momento de decidir una conducta terapéutica. Esta decisión implica balancear el riesgo de ruptura y su elevada morbilidad, frente al riesgo inherente de intervenir sobre una lesión asintomática como ya mencionamos.

Recientemente, un metaanálisis que evaluó el riesgo de ruptura de aneurismas intracraneales ≤ 10 mm manejados de forma conservadora reportó una tasa anual de ruptura cercana al 1% (IC 95%: 0,8%–1,3%), con un seguimiento promedio de 3,5 años y una muestra total de 7.280 aneurismas²⁸. De manera concordante, una cohorte finlandesa informó un riesgo anual de ruptura del 1,1%, observando además una relación inversa entre la edad y el riesgo de ruptura³. Asimismo, los estudios prospectivos japoneses UCAS²⁶ Japan y SUAVE²⁷ Study, previamente mencionados, describieron tasas de ruptura bajas en aneurismas pequeños. En contraste, en nuestra cohorte se observó una tasa anual de ruptura significativamente mayor (4%) en aneurismas ≤ 5 mm. En este sentido, es importante considerar que gran parte de las estimaciones clásicas de bajo riesgo de ruptura en aneurismas pequeños proviene de cohortes de aneurismas no rotos seguidos de forma prospectiva. Sin embargo, diversas series clínicas centradas en pacientes que se presentan con hemorragia subaracnoidea aguda han demostrado que los aneurismas menores de 5 mm representan una proporción significativa de los aneurismas rotos. En una cohorte coreana¹¹, casi la mitad de los aneurismas rotos medían menos de 5 mm al momento del diagnóstico, lo que pone de manifiesto que el tamaño aneurismático por sí solo no constituye un predictor confiable de ruptura. Este hallazgo no debe interpretarse como una estimación de incidencia poblacional, sino como un reflejo del tipo de casos incluidos y de los patrones de derivación, propios de un estudio retrospectivo basado en pacientes que acceden a atención especializada. Diversos factores podrían contribuir a esta diferencia, incluyendo variaciones en los perfiles poblacionales de riesgo cardiovascular, así como demoras en el acceso a estudios por imágenes y a la atención sanitaria. Cabe destacar que la mayor parte de la evidencia disponible proviene de poblaciones asiáticas y europeas, mientras que América Latina continúa siendo una región subrepresentada. Esto resulta particularmente relevante considerando las diferencias sustanciales en demografía, factores de riesgo cardiovascular, acceso al

sistema de salud, disponibilidad de métodos diagnósticos y patrones de consumo de sustancias, variables que podrían influir tanto en la presentación clínica como en la historia natural de los aneurismas intracraneanos. En este contexto, si bien el presente estudio posee un diseño retrospectivo y compara aneurismas rotos versus no rotos (a diferencia de las cohortes prospectivas destinadas a estimar el riesgo real de ruptura), aporta un valor significativo al constituir el primer conjunto de datos multicéntricos que describe características asociadas a la ruptura de aneurismas pequeños en América Latina. En nuestra serie, la edad entre 40 y 60 años emergió como un predictor independiente de presentación con ruptura, asociándose a un aumento de aproximadamente 1,4 veces en la probabilidad de presentar una HSA. Este hallazgo se alinea parcialmente con datos provenientes de cohortes finlandesas⁵⁵, en las que los grupos etarios relativamente más jóvenes mostraron un riesgo proporcionalmente mayor de ruptura. Desde una perspectiva clínica y socioeconómica, este resultado adquiere especial relevancia, dado que este grupo etario corresponde a la población económicamente activa en la mayoría de los países de América Latina.

Nuestros resultados refuerzan los patrones morfológicos reportados en estudios previos. En el análisis de Mocco et al., utilizando la base de datos del ISUIA, se identificó como relevantes la altura perpendicular del aneurisma y la relación aneurisma/vaso madre³³. Morita A et al. reportaron un tamaño medio de aneurismas de $5,7 \pm 3,6$ mm, con un riesgo anual de ruptura del 0,95%. Dicho estudio encontró mayor riesgo de ruptura en aneurismas de circulación posterior y arteria comunicante anterior (RR: 2,02 y 1,90, respectivamente), así como en aquellos con morfología irregular (RR: 1,63)²⁶. Nuestros resultados también mostraron, en el análisis univariado, una mayor frecuencia de ruptura en aneurismas de circulación posterior (10% vs 6%, $p = 0,048$); sin embargo, esta variable no mantuvo significancia en el análisis multivariado, posiblemente debido al bajo tamaño muestral en ese subgrupo. En nuestra cohorte, dentro de los aneurismas ≤ 5 mm, el tamaño entre 3 y 5 mm presentó el doble de riesgo de ruptura comparado con los < 3 mm. Este hallazgo refuerza la importancia de la estratificación por tamaño incluso dentro del subgrupo de aneurismas pequeños. Asimismo, la presencia de blebs ha sido reportada con mayor frecuencia en aneurismas rotos en comparación con los no rotos⁵⁶, y en nuestro análisis la morfología compleja se asoció a una probabilidad casi tres veces mayor de presentación con ruptura en comparación con los aneurismas de morfología simple, apoyando la hipótesis de que las irregularidades morfológicas suelen preceder al evento hemorrágico.

En consonancia con el metaanálisis de Backes et al.³⁴, en el que los factores de riesgo para crecimiento coincidieron con los de ruptura (tamaño, localización, HTA, tabaquismo, sexo femenino y morfología irregular), nuestro estudio identificó como predictores independientes de HSA: HTA, antecedente de adicciones, y antecedente personal de HSA. El consumo de sustancias mostró la asociación más fuerte (OR $\approx$ 5), un hallazgo de particular relevancia en América Latina, donde los patrones epidemiológicos difieren de los observados en cohortes previamente publicadas.

En cuanto a la seguridad de los tratamientos, la literatura reporta una morbilidad quirúrgica menor al 5% y una mortalidad inferior al 2%³⁴. El estudio ATENA^{37,38} mostró una morbilidad del 1,7% y una mortalidad del 1,4% para el tratamiento endovascular de aneurismas no rotos, con una tasa de oclusión satisfactoria del 80,7%. A su vez, el estudio BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial) demostró que a 10 años no hubo diferencias significativas en los desenlaces entre el tratamiento endovascular y quirúrgico para aneurismas rotos de la circulación anterior⁴⁶. En línea con esta evidencia, nuestra cohorte mostró una morbimortalidad aceptable en el tratamiento de aneurismas no rotos (mortalidad del 3% y morbilidad del 5%), sin diferencias significativas entre las técnicas quirúrgicas y endovasculares. No obstante, se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar aneurismas rotos vs no rotos en términos de mortalidad (18% vs 3%, $p < 0,001$), evolución clínica desfavorable (31% vs 5%, $p < 0,001$) y complicaciones relacionadas al tratamiento (10% vs 5%, $p = 0,001$). Este hallazgo es esperable dado que la presencia de HSAa determina en gran medida el riesgo clínico y terapéutico, y refuerza la importancia de considerar activamente el tratamiento de los aneurismas pequeños antes de su ruptura, particularmente en presencia de factores de riesgo identificados.

El presente estudio representa el primer análisis epidemiológico multicéntrico y regional realizado en Latinoamérica que aborda de forma integral el tratamiento de aneurismas cerebrales iguales o menores de 5 mm. Su carácter inclusivo (considerando tanto aneurismas rotos como no rotos) y el análisis de las modalidades terapéuticas junto a sus complicaciones, lo posicionan como un aporte significativo frente a la escasa literatura internacional sobre este tema^{57,58}.

Los resultados obtenidos evidencian que la tasa de complicaciones asociadas al tratamiento en nuestra región fue similar a la reportada en estudios internacionales^{36,37}, siendo aceptable y globalmente baja. En nuestra cohorte, el 6% de los pacientes presentó complicaciones vinculadas directamente al tratamiento. La comparación con estudios

internacionales se ve limitada, ya que no se han identificado trabajos que reporten tasas globales de complicaciones en aneurismas pequeños tratados, sino solo datos parciales. Por ejemplo, el estudio CARAT⁴⁰ reporta una tasa de ruptura intraprocedimiento del 14,6% en pacientes con HSA tratados con clipado o coils, sin considerar otras complicaciones. El estudio ATENA³⁷, centrado en aneurismas no rotos, reporta tasas de complicaciones del 6,6% para el tratamiento endovascular y 13,2% para el quirúrgico; sin embargo, no resulta directamente comparable con nuestra casuística, al incluir exclusivamente aneurismas no rotos.

Recientemente se ha publicado un análisis post-hoc del estudio EARLYDRAIN⁵⁹, un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado realizado en 19 centros de Alemania, Suiza y Canadá, cuyo objetivo inicial fue analizar el impacto del DLC en el pronóstico de los pacientes con HSAa. En este nuevo trabajo se analizan las complicaciones prematuras del tratamiento (tanto quirúrgico como endovascular) y su impacto en el pronóstico a los 6 meses del tratamiento. Encontraron un porcentaje global de complicaciones del 19,5% (hemorragia y/o infarto), y un 11% de los pacientes presentaron un área de isquemia con relación al tratamiento. Los pacientes que presentaron una complicación con relación al tratamiento tuvieron más infartos secundarios (OR 2,3) y peores resultados neurológico a los 6 meses (OR 1,95), en comparación a los pacientes sin estas complicaciones. Al depurar los resultados según la modalidad de tratamiento, no se observaron diferencias significativas en las complicaciones globales para el tratamiento quirúrgico (22,9%) comparado con el tratamiento endovascular (16,3%), valor $p=0,163$. Sin embargo, se observó una mayor proporción de isquemia en los pacientes sometidos a clipado quirúrgico (16,4%) frente al endovascular (7,5%), valor $p=0,002$. En nuestra casuística, al igual que en este trabajo las complicaciones vinculadas al tratamiento, se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad (31% vs. 7%; $p < 0,001$) y peor evolución funcional (mRS 3-6: 41% vs. 12%; $p < 0,001$). Estos hallazgos confirman que la presencia de complicaciones constituye un determinante clave de la morbilidad, independientemente de la técnica utilizada. En nuestra cohorte al analizar únicamente los pacientes con aneurismas rotos que presentaron complicaciones, la tasa fue del 10%. Al igual que en el EARLYDRAIN Trial, las complicaciones isquémicas fueron más frecuentes que las hemorrágicas, y aún más frecuentes en los pacientes operados que en los embolizados. El tratamiento quirúrgico se asoció a una mayor tasa bruta de complicaciones en comparación con la terapia endovascular (11% vs. 6%). Sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela. Los pacientes tratados quirúrgicamente se

presentaron con mayor frecuencia con aneurismas rotos y otros marcadores de mayor gravedad de la enfermedad. Al analizar las tasas de complicaciones de forma separada según el estado de ruptura, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento quirúrgico y el endovascular, tanto en aneurismas rotos como no rotos. Asimismo, en el análisis multivariado de tener complicaciones vinculadas al tratamiento, el estado de ruptura (y no la modalidad terapéutica) se identificó como un predictor independiente de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Estos hallazgos indican que la mayor tasa bruta de complicaciones observada en los pacientes tratados quirúrgicamente refleja diferencias basales en la gravedad de la enfermedad, más que una desventaja intrínseca del manejo quirúrgico. No obstante, resulta destacable que, aun tras considerar el estado de ruptura, los pacientes tratados quirúrgicamente presentaron de forma consistente tasas de complicaciones numéricamente más elevadas en nuestra cohorte. Esta observación es concordante con los resultados reportados por Haverkamp et al. en 2023⁶⁰, quienes analizaron una cohorte de 90.039 pacientes tratados en Alemania mediante clipado quirúrgico o intervención endovascular. En ese estudio también se observó una mayor tasa de complicaciones en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en comparación con el tratamiento endovascular, tanto en el contexto de aneurismas rotos como no rotos.

El único estudio prospectivo, aleatorizado y con seguimiento a largo plazo que comparó ambas técnicas en el contexto de aneurismas rotos es el BRAT^{45,46}. Si bien este ensayo no reportó tasas de complicación diferenciadas según la modalidad terapéutica, sus resultados a un año mostraron una diferencia del 10,5% a favor del tratamiento endovascular en términos de evolución clínica, particularmente en pacientes mayores de 50 años y con HSA de alto grado. Sin embargo, en los seguimientos a 3, 5 y 10 años, dicha diferencia dejó de ser significativa. En nuestra cohorte, el tratamiento endovascular en los pacientes con HSA también se asoció a mejores resultados funcionales al año. No obstante, la modalidad terapéutica no influyó en la mortalidad ni se identificó como un predictor independiente de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Si bien no se dispone de seguimiento a largo plazo comparable con los 3, 5 y 10 años del estudio BRAT^{45,46}, una fortaleza relevante del presente trabajo radica en su capacidad para reflejar la realidad de la región latinoamericana, en lugar de limitarse a un único centro terciario de referencia. Este enfoque multicéntrico aporta una perspectiva más amplia y representativa de los resultados clínicos en distintos contextos asistenciales. A pesar de la heterogeneidad en los patrones de práctica y en los sistemas de salud, las tasas de

complicaciones observadas en nuestra cohorte fueron bajas y comparables a las reportadas internacionalmente, lo que respalda la validez externa y la relevancia regional de nuestros hallazgos. Más allá de la modalidad terapéutica, la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento emergió como un determinante crítico del desenlace clínico. A pesar de la baja tasa global de complicaciones observada en nuestra serie (6%), su presencia se asoció a un aumento marcado de la mortalidad y a peores resultados funcionales al año de seguimiento. En este sentido, nuestros resultados refuerzan que la prevención de las complicaciones relacionadas con el tratamiento (independientemente de la técnica empleada) constituye un objetivo central en el manejo de los aneurismas intracraneanos pequeños.

Es relevante destacar que, en toda la cohorte analizada (1519 pacientes), factores como la edad, el antecedente personal de HSA y la aparición de complicaciones médicas o relacionadas con el tratamiento se identificaron como predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. Además, en los casos de aneurismas rotos, la propia HSA constituyó también un factor independiente de mortalidad, duplicando el riesgo en comparación con los pacientes con aneurismas no rotos. Este hallazgo coincide con lo reportado previamente en la literatura internacional⁶⁰.

Al analizar cada subgrupo por separado, se observó que la presencia de complicaciones relacionadas con el tratamiento fue, por sí sola, un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria: duplicó el riesgo de muerte en pacientes con HSA y lo cuadruplicó en aquellos con aneurismas no rotos, en concordancia con estudios previos a nivel internacional⁵⁹.

En nuestra serie, la mortalidad intrahospitalaria global fue del 7% (104 pacientes). Según las causas reportadas, el 65% de los fallecimientos se atribuyó directamente a la enfermedad de base (HSA), el 16% a complicaciones del tratamiento, otro 18% a causas extraneurológicas, y el 1% restante a sangrados ocurridos durante el período de observación.

En el análisis por subgrupos, los pacientes con aneurismas rotos presentaron una mortalidad del 18%, una cifra sensiblemente menor a la reportada en la mayoría de las series internacionales (30–40%)^{13,61}. Una posible explicación a esta diferencia podría estar relacionada con la alta proporción de pacientes con HSA leve al inicio del cuadro (60%) en nuestra cohorte, lo que hace nuestros datos comparables a otras publicaciones donde se describe que, en los casos leves, entre un 20% de los pacientes puede evolucionar con mal pronóstico⁶². Los factores pronósticos independientes de mortalidad

intrahospitalaria identificados en los pacientes con HSA en nuestra serie fueron: antecedente de diabetes mellitus (RR: 2,3; IC95%: 1,2–4,6), presencia de HSA grave desde el inicio (RR: 3,1; IC95%: 1,9–5,2), resangrado aneurismático (RR: 4,9; IC95%: 2,5–9,5) y complicaciones vinculadas al tratamiento (RR: 2,0; IC95%: 1,1–3,7). Otros estudios han identificado también las escalas Hunt-Hess (HH), WFNS y GCS como buenos predictores de mortalidad. Julien et al.⁶³, en un estudio prospectivo con 1.532 pacientes, añadieron como factores pronósticos relevantes la presencia de vasoespismo, hidrocefalia aguda y hematoma intracerebral.

En el subgrupo de pacientes con aneurismas no rotos, la mortalidad fue del 3%, en línea con lo reportado por trabajos internacionales como el estudio ATENA^{37,38}, que demostró una mortalidad del 1,4%. En nuestra serie, los factores predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con aneurismas no rotos menores de 5 mm fueron: antecedente de HSA (RR: 2,8; IC95%: 1,1–7,1), complicaciones vinculadas al tratamiento (RR: 3,9; IC95%: 1,1–13,0); y el uso de monoantiagregación en lugar de doble antiagregación (RR: 5,5; IC95%: 1,9–16,1). Este último hallazgo (la diferencia en mortalidad según el esquema antiagregante utilizado) es de particular interés y sugiere la necesidad de futuros estudios que analicen en profundidad este aspecto, especialmente en el contexto del tratamiento endovascular, donde la medicación juega un rol clave.

En relación con el estado clínico al inicio del cuadro en los pacientes con aneurismas rotos, el presente estudio evidenció una proporción de HSA graves del 32 %, porcentaje comparable al reportado en la literatura internacional, donde entre el 20 % y el 30 % de las HSA son clasificadas como graves desde el momento de su presentación^{64,65}.

Este hallazgo resulta clínicamente relevante, dado que el estado neurológico inicial constituye uno de los principales factores pronósticos. En nuestro análisis, los pacientes con HSA grave presentaron un riesgo de mortalidad cinco veces superior respecto a aquellos con formas leves de la enfermedad, además de una probabilidad tres veces mayor de evolución clínica desfavorable. En nuestra cohorte, la mortalidad en el grupo de HSA graves fue del 35 %, frente al 10 % en los casos leves. Estos resultados se alinean con lo descrito en la literatura internacional, que estima una tasa de mal pronóstico superior al 40 % en las HSA graves, la cual desciende a menos del 20 % en los casos leves (grados I–II)⁶⁶.

En relación con la mortalidad acumulada al año de seguimiento en la cohorte de pacientes con HSA, se registró una tasa del 18 %, ligeramente inferior a la comunicada en estudios previos, que varía entre el 30 % y el 40 %^{13,61} como mencionamos previamente. Otra

posible explicación de esta diferencia es que nuestra cohorte incluyó exclusivamente aneurismas <5 mm tratados en centros de referencia para hemorragia subaracnoidea (HSA) en Latinoamérica. La literatura coincide en que los pacientes con HSA obtienen mejores resultados cuando son atendidos en centros con alta experiencia, particularmente por equipos multidisciplinarios integrados por neurocirujanos y neurointervencionistas especializados. Asimismo, se ha demostrado que la atención en unidades neurocríticas especializadas, así como en hospitales con alto volumen de casos (>35 HSA anuales), se asocia con una menor mortalidad en comparación con centros de bajo volumen (<10 casos por año)⁴⁷. En concordancia con nuestros hallazgos, Ikegami et al. (2022) analizaron más de 600 pacientes con HSA aneurismática y reportaron que el 16,9 % presentaba aneurismas muy pequeños (<3 mm). Estos casos se asociaron con pacientes más jóvenes, mayor frecuencia de localización en la circulación posterior y mejor condición clínica al ingreso. El tratamiento endovascular fue el más utilizado en esta serie, y los desenlaces fueron más favorables en comparación con los aneurismas de mayor tamaño⁶⁷.

En el análisis univariado para mortalidad de los pacientes con HSA al año de seguimiento, el tratamiento realizado dentro de las primeras 24 horas se asoció con una menor mortalidad, pero con un peor resultado clínico al año. Esta aparente discrepancia probablemente refleje un fenómeno de confusión por indicación, dado que los pacientes tratados de forma temprana suelen presentarse con mayor gravedad clínica, lo que motiva una intervención urgente, mientras que el daño neurológico basal es el principal determinante del resultado funcional a largo plazo. Tras el ajuste por gravedad clínica y otras covariables relevantes, el tratamiento temprano no mantuvo significación independiente en el modelo multivariado, lo que sugiere que su efecto está mediado en gran medida por la severidad inicial de la enfermedad más que por el momento del tratamiento en sí. Los factores independientes asociados con una mayor mortalidad al año de seguimiento en pacientes con aneurismas rotos, identificados en nuestro estudio, fueron: edad mayor de 65 años, antecedente personal de diabetes mellitus, HSA grave al inicio del cuadro (WFNS 4–5), resangrado aneurismático, hidrocefalia aguda, complicaciones relacionadas al tratamiento, y complicaciones médicas durante la internación. Estos hallazgos son concordantes con lo reportado en otras publicaciones, donde se destacan las escalas de HyH, y WFNS como predictores confiables de mortalidad⁶⁸, así como también la presencia de vasoespasma, hemorragia intraventricular, y hematoma intracerebral como determinantes del pronóstico⁶³.

La evolución clínica de los pacientes fue evaluada mediante la escala de Rankin modificada (mRS) al año del diagnóstico. En la cohorte de pacientes con HSA por aneurismas rotos, el 31 % de los pacientes presentó mala evolución clínica (mRS 3-6) al año de seguimiento, porcentaje similar al reportado en series internacionales. Al desagregar los datos por gravedad inicial, se observó mala evolución en el 19 % de los casos leves y en el 55 % de los casos graves, lo que coincide con publicaciones que refieren tasas de mal pronóstico del 20 % en HSA leves⁶² y de aproximadamente el 60 % en HSA graves⁶⁵. En este estudio, en el análisis multivariado, los factores independientes asociados a mala evolución clínica al año de seguimiento en pacientes con aneurismas rotos, fueron: edad mayor de 65 años, antecedente de HSA, HSA grave (WFNS 4-5), resangrado aneurismático, hidrocefalia aguda, edema cerebral, complicaciones relacionadas al tratamiento, y complicaciones médicas durante la hospitalización. Si bien el resangrado aneurismático emergió como un fuerte predictor independiente de mortalidad y de mala evolución funcional, el amplio intervalo de confianza observado en nuestro modelo multivariado refleja el número relativamente bajo de eventos de resangrado en la cohorte. Esta limitada frecuencia de eventos reduce la precisión de la estimación del tamaño del efecto y obliga a interpretar con cautela la magnitud del odds ratio. No obstante, la dirección y la fuerza de la asociación son consistentes con estudios previos que identifican al resangrado como uno de los determinantes más poderosos de desenlaces adversos tras la hemorragia subaracnoidea aneurismática. Van Donkelaar et al. (2019)⁶⁹ desarrollaron la escala SAFIRE, un modelo predictivo preciso, generalizable y de fácil aplicación, que incluye variables como edad, escala de Fisher, escala de WFNS y tamaño del aneurisma. Almatter et al. (2018)⁷⁰ identificaron como principales factores pronósticos la edad, el estado clínico inicial, el resangrado, la hemorragia parenquimatosa, y la localización del aneurisma (particularmente en la arteria cerebral media). En el caso de las HSA leves, Zijlmans et al. (2018)⁶² señalaron como factores de mal pronóstico la edad avanzada, la isquemia cerebral tardía, la neumonía y la meningitis. En concordancia con los factores pronósticos identificados en nuestros modelos multivariados, si bien la modalidad terapéutica ha sido tradicionalmente considerada un determinante relevante del desenlace, en nuestra cohorte de aneurismas rotos menores de 5 mm la elección entre el clipado quirúrgico y el tratamiento endovascular no se asoció de forma independiente ni con la mortalidad ni con una mala evolución funcional al año. En contraste, la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento emergió como un fuerte factor pronóstico independiente, incrementando significativamente el

riesgo tanto de mortalidad ($p = 0,001$; OR 4,09) como de mala evolución clínica ($p = 0,025$; OR 3,41). En conjunto con la gravedad clínica basal y las complicaciones agudas intrahospitalarias, estos hallazgos indican que el pronóstico en este subgrupo específico está determinado principalmente por factores propios del paciente y de la enfermedad, así como por la seguridad del procedimiento, más que por la técnica terapéutica en sí.

En relación con el tratamiento de los aneurismas no rotos, el artículo de Ogilvy et al.⁷¹, publicado en 2025 en *NEJM Clinical Practice*, revisa la evidencia y las recomendaciones vigentes para su manejo. Este trabajo sugiere la indicación de tratamiento invasivo en pacientes con aneurismas ≥ 7 mm, sintomáticos, localizados en la circulación posterior, con morfología irregular o con un puntaje elevado en las escalas PHASES/UIATS previamente mencionadas. Se trata de una intervención de carácter profiláctico, cuyo objetivo es prevenir la ruptura aneurismática y las graves consecuencias clínicas tanto a corto como a largo plazo. Existe consenso en que la elección de la vía de tratamiento debe ser realizada por un equipo multidisciplinario que valore todos estos aspectos, ya que aún no hay acuerdo internacional sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica para todos los casos⁷².

En esta cohorte de pacientes con aneurismas no rotos tratados, se observó una mortalidad del 3% y una tasa de mala evolución del 5%, cifras que se encuentran dentro del rango publicado por la literatura internacional, donde la morbilidad del tratamiento quirúrgico se reporta por debajo del 5% y la mortalidad menor al 2%³⁶, así como en el tratamiento endovascular se reporta una morbilidad del 1,7%, mortalidad del 1,4% y tasa de oclusión satisfactoria del 80,7%^{37,38}. Este aspecto es relevante, ya que el grado de oclusión se relaciona directamente con el riesgo de resangrado, una de las complicaciones más graves, aunque poco frecuente, tras la obliteración total o casi total del aneurisma. Por su parte, el estudio CARAT⁴⁰ ya mencionado anteriormente, evaluó el riesgo de resangrado en 1010 pacientes durante un seguimiento de cuatro años. Se registraron 19 rupturas, en promedio a los tres días postratamiento, con una mortalidad del 58%. El riesgo de resangrado varió en función del grado de oclusión: 1,1% con oclusión completa, 2,9% con oclusión casi total (91-99%), 5,9% en oclusión parcial (70-90%) y 17,6% en oclusiones menores al 70%. Más recientemente, en 2020, el estudio ARETA⁴³ analizó la recanalización tras tratamiento endovascular. La tasa de hemorragia fue del 0,0% en pacientes con aneurismas no rotos y del 1,0% en aneurismas previamente rotos. En el análisis multivariado, se identificaron dos factores significativamente asociados al

resangrado: la oclusión incompleta postratamiento y la relación domo-cuello del aneurisma.

En nuestra cohorte, la proporción de aneurismas tratados mediante endorropótesis desviadora de flujo fue relativamente elevada. Este patrón terapéutico refleja diversos factores propios del estudio y del contexto regional. La mayoría de los aneurismas eran de pequeño tamaño, pero presentaban relaciones domo-cuello desfavorables y morfología compleja, y aproximadamente el 60% se localizaba en la arteria carótida interna o en la arteria cerebral media. Asimismo, durante el período del estudio, la disponibilidad de dispositivos intrasaculares alternativos en América Latina era limitada, lo que influyó en la selección del tratamiento. En este contexto, el divisor de flujo fue frecuentemente priorizado como una estrategia orientada a lograr altas tasas de oclusión aneurismática definitiva, minimizando la necesidad de retratamiento. No obstante, este patrón de práctica probablemente refleja preferencias a nivel de los centros y de la región, y por lo tanto puede limitar la validez externa de nuestros hallazgos en entornos donde los divisores de flujo se utilizan con menor frecuencia en aneurismas pequeños. En consecuencia, nuestros resultados deben interpretarse como representativos de la práctica clínica del mundo real en los centros participantes, más que como una recomendación terapéutica universal.

En cuanto a la terapia antiagregante, no se observaron diferencias significativas entre los esquemas de antiagregación simple y doble en términos de tasas de complicaciones intrahospitalarias. Sin embargo, se identificó una asociación entre el esquema de antiagregación y la mortalidad y los resultados funcionales al año de seguimiento. Estos hallazgos deben interpretarse con cautela, ya que la elección entre antiagregación simple y doble probablemente refleja diferencias subyacentes en las características de los pacientes, la complejidad aneurismática, el riesgo hemorrágico y los patrones de práctica institucionales. En consecuencia, no puede inferirse causalidad y no puede excluirse la presencia de confusión residual.

En nuestra cohorte, aunque la tasa de curación fue más alta en el grupo tratado mediante cirugía que en el grupo tratado por vía endovascular (93% vs. 82%), esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,174$). Estos resultados son comparables a los del estudio BRAT⁴⁶, que reporta una tasa de curación del 93% con tratamiento quirúrgico.

Cabe destacar que los resultados obtenidos en centros latinoamericanos fueron favorables, aceptables y similares a los reportes internacionales. Esto se explica en parte porque los centros participantes eran altamente especializados y con alto volumen de

pacientes tratados. Como ya mencionamos, la literatura internacional muestra que los centros con mayor volumen de casos tienden a obtener mejores resultados. No obstante, los umbrales para definir un centro como de bajo o alto volumen varían ampliamente entre publicaciones. Las guías de la AHA establecen que los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan menor mortalidad cuando son tratados por equipos con experiencia en neurocirugía vascular y neurointervencionismo en hospitales con alto volumen (>35 casos de HSA/año), en comparación con centros de bajo volumen (<10 casos/año), y que cuenten con unidades especializadas en cuidados neurocríticos⁴⁷.

En Estados Unidos, la certificación como Comprehensive Stroke Center (CSC) requiere que las instituciones gestionen al menos 20 casos de HSA por año y realicen al menos 15 procedimientos endovasculares y/o de clipado quirúrgico por aneurismas cerebrales.

Un estudio realizado por la Universidad de Michigan⁷³ encontró que los hospitales de mayor volumen se asociaban con menores tasas de mortalidad, menor incidencia de complicaciones y mejores resultados funcionales en comparación con hospitales de menor volumen. De forma similar, un estudio coreano⁵⁴ analizó la mortalidad a los 14 días, 3 meses, 1 año y 5 años según el volumen de procedimientos. Se clasificaron los hospitales en centros de bajo (<20 casos/año) y alto volumen (≥ 20 casos/año). Los resultados mostraron que la mortalidad a corto y largo plazo fue significativamente menor en los hospitales de alto volumen. Esta diferencia puede atribuirse a la mayor experiencia de los equipos médicos, así como a una mejor planificación y protocolos estandarizados de tratamiento. Además, la disponibilidad de unidades de ACV, personal especializado y neurocirujanos con alta experiencia influyen directamente en los resultados clínicos, tal como lo reflejan los datos de dicho estudio.

Finalmente, este estudio pone de relieve la importancia de fortalecer el seguimiento clínico y por imágenes, particularmente en los pacientes manejados de forma conservadora. En nuestra cohorte, aproximadamente un tercio de los aneurismas mostró crecimiento durante el seguimiento; sin embargo, debe señalarse que un 36% de los pacientes no realizó controles posteriores, lo que limitó su evaluación a largo plazo y sugiere que esta tasa podría estar subestimada. Esta situación refleja una realidad frecuente en América Latina y subraya la necesidad de mejorar las estrategias de seguimiento longitudinal. Como se mencionó anteriormente, entre los pacientes en observación que sí contaron con controles adecuados ($n = 109$), un 33% presentó crecimiento aneurismático durante el seguimiento. Este hallazgo refuerza la importancia de un control reglado y sistemático, dado que, como se ha señalado previamente, el

crecimiento aneurismático se asocia a un mayor riesgo de ruptura, lo que justifica la indicación de tratamiento de acuerdo con las escalas internacionales previamente mencionadas.^{24,31}. Nuestros hallazgos revisten especial relevancia clínica, dado que los pacientes que presentaron crecimiento aneurismático y hemorragia subaracnoidea durante el seguimiento tuvieron un desenlace fatal. Si bien solo el 1% de los pacientes presentó sangrado durante el período de observación, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los pacientes con crecimiento aneurismático y aquellos sin crecimiento (5% vs. 0%, $p = 0,036$). Estos resultados enfatizan la importancia de una evaluación cuidadosa y de una toma de decisiones terapéuticas individualizada y consensuada dentro de equipos multidisciplinarios, así como de la implementación de protocolos de seguimiento sistemáticos en pacientes con aneurismas intracraneales pequeños que permanezcan en observación.

B. ESTUDIO NACIONAL: EVOLUCIÓN A MEDIANO PLAZO DE PACIENTES CON HSA EN URUGUAY.

Este trabajo constituye la segunda etapa del primer estudio epidemiológico multicéntrico y nacional sobre esta patología. Además, y como se desprende de la literatura internacional analizada^{57,58}, son pocos los trabajos de estas características, donde se incluyen todos los pacientes que ingresan con aneurismas, sin restricciones, y con seguimiento a mediano plazo.

Creemos que la importancia del seguimiento de la cohorte inicialmente analizada nos permite comparar y destacar los factores que influyen en la evolución clínica a corto y mediano plazo, ya que estos pueden modificarse con el tiempo. En el seguimiento a seis meses, los factores predictores independientes de mala evolución clínica fueron: la presencia de una HSA grave desde el inicio, aneurismas de tipo disecante o fusiforme, isquemia extensa como complicación del tratamiento y edad mayor a 60 años al momento del diagnóstico⁷⁴. Por ejemplo, la edad y la isquemia fueron predictores significativos en la evolución a corto plazo, pero no en el seguimiento diferido a los tres años. En cambio, la gravedad de la HSA al ingreso se mantuvo como un factor predictor independiente de mala evolución en todos los análisis realizados (al alta, a los 6 meses y a los 3 años). Es por esto que analizamos dicho subgrupo de pacientes, observando que el 52% de los pacientes en Uruguay al ingreso fueron HSA graves (40% WFNS 4 y 60% WFNS 5), dentro de los cuales un 75% tuvo complicaciones vinculadas a la HSA en dicho grupo.

Dichos porcentajes son mayores que los reportados en la literatura internacional, donde un 20-30% de las HSA son clasificadas como graves desde el inicio del cuadro^{61,63}. Esto es de suma importancia para los resultados de nuestro país, ya que el estado clínico inicial es uno de los principales factores pronósticos, evidenciándose en trabajos publicados un pronóstico desfavorable de más del 40% en las HSA graves, descendiendo a menos del 20% con HSA leves (grados I-II)⁶⁶. Esta diferencia también se reflejó en la evolución clínica a los tres años de nuestra cohorte ya que el 87% de los pacientes con HSA grave presentó mala evolución, con un 76% en los tratados agresivamente (tratamiento del aneurisma) versus un 100% en los no tratados. De los 27 pacientes que sobrevivieron, el 52% alcanzó buena evolución clínica (mRS 0-2). Es difícil poder establecer que pacientes con HSA grave se benefician de un tratamiento invasivo del aneurisma o no. En las guías de la AHA⁴⁷ el tratamiento de los pacientes con HSA graves es nivel de evidencia 2^a, y debe individualizarse en cada paciente hablando con la familia. En paciente con edad de más de 65 años y HSA grave debe evaluarse bien otros factores de riesgo ya que la diferencia de independencia funcional en comparación a pacientes jóvenes es importante: 42% vs 82% en pacientes de menos de 65 años. Pese a que los números no son alentadores, en esta cohorte, de los 27 pacientes que sobrevivieron, el 52% alcanzó buena evolución clínica (mRS 0-2). Este dato es relevante, ya que indica que aproximadamente la mitad de los sobrevivientes a una HSA grave logran independencia funcional en nuestro país, lo que justifica un abordaje médico inicial agresivo, seguido de una evaluación individualizada por un equipo multidisciplinario. A nivel internacional se han publicado múltiples escalas pronósticas con el fin de definir mejor la terapéutica de dichos pacientes. En las HSA graves, Mocco et al. en 2006⁶⁵ reportaron como predictores de mala evolución y mal pronóstico la: edad, escala de HyH grave (HyH5) en el preoperatorio, tamaño del aneurisma e hiperglicemia. Jabbarli et al. en 2016⁷⁵, publicaron que la hemorragia intraventricular se asocia de forma independiente con un mal pronóstico en las HSA. Dichas escalas tienen un aplicabilidad individual limitada y en pacientes que no mejoraron luego del tratamiento médico inicial, con injuria irreversible las guías de la AHA no recomiendan el tratamiento del aneurisma⁴⁷.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el tratamiento, se constató, al igual que lo reportado a nivel regional, una mayor proporción de eventos adversos en los pacientes sometidos a cirugía en comparación con aquellos tratados mediante embolización (42 % vs. 23 %; $p = 0,010$). La isquemia asociada al tratamiento fue significativamente más frecuente en los pacientes intervenidos quirúrgicamente respecto a los tratados con

técnica endovascular (36 % vs. 10,5 %; $p < 0,001$). Estos hallazgos son consistentes con los resultados internacionales publicados en el análisis post hoc del estudio EARLYDRAIN (287 HSAa, 19 centros), en el cual no se observaron diferencias globales en la tasa de “cualquier complicación” entre clipado y coils, aunque el infarto isquémico fue más común en el grupo quirúrgico (16,4 % vs. 7,5 % en los embolizados)⁵⁹. Asimismo, tanto a nivel regional como internacional, se ha documentado que la experiencia operatoria influye en los desenlaces⁵⁴. En nuestra serie se observó una mayor frecuencia de complicaciones en pacientes tratados por médicos con ≤ 10 aneurismas/año en comparación con aquellos atendidos por operadores con mayor volumen (45 % vs. 25 %; $p = 0,007$). En el análisis multivariado de la cohorte nacional, los únicos factores predictores independientes de complicaciones vinculadas al tratamiento fueron: la cirugía abierta, que duplicó el riesgo de complicaciones en comparación con la embolización, y la baja experiencia del operador (≤ 10 aneurismas/año). Sin embargo, ni el tipo de tratamiento ni la experiencia del especialista se asociaron con un impacto significativo en la mortalidad ni en la evolución funcional a largo plazo, como se detalló previamente.

Esta situación plantea un desafío para la equidad en el acceso a un tratamiento oportuno y adecuado. Algunos pacientes no logran llegar a tiempo a centros de alta complejidad, lo que repercute en sus desenlaces. La magnitud de esta problemática se evidenció al analizar la relación entre traslado y resultados clínicos: la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes que no fueron trasladados (67 % vs. 43 %; $p < 0,001$), al igual que la proporción de mala evolución clínica (74 % vs. 52 %; $p = 0,001$). No obstante, al incorporarse estas variables en el análisis multivariado, el traslado no se comportó como un predictor independiente de mala evolución, lo que sugiere la influencia de múltiples factores intervinientes.

Respecto a las complicaciones derivadas de la HSA, no se observaron diferencias en la evolución global, salvo en los casos de hidrocefalia (HCF) aguda no tratada, en los que sí se constató una peor evolución con significancia estadística. De los 118 pacientes con HCF aguda, el 16% ($n = 19$) no recibió tratamiento específico, mientras que el 84% restante sí fue tratado con distintas modalidades terapéuticas desde el inicio: 45% con drenaje lumbar continuo (DLC), 24% con drenaje ventricular externo (DVE), 12% con combinación de ambos (DVE + DLC) y 3% con otras alternativas. No se evidenciaron diferencias significativas en la proporción de pacientes tratados entre Montevideo e interior del país (79% vs. 89%; $p = 0,130$). La ausencia de tratamiento en la HCF aguda no solo se asoció con peor evolución clínica, sino que también mostró un impacto

categorico en la mortalidad: fallecieron el 79% de los pacientes sin tratamiento frente al 52% de aquellos que sí lo recibieron ($p = 0,033$). Los resultados de este trabajo son consistentes con la literatura internacional. Ohbuchi et al. (2021)⁷⁶, en un análisis retrospectivo de una cohorte de 102 pacientes, reportaron que la hidrocefalia aguda (HCF) ocurre en el 20–30 % de los pacientes con HSAa y se asocia a un peor pronóstico. El drenaje ventricular externo (DVE) se confirmó como una medida terapéutica eficaz, observándose que los pacientes que recibieron un DVE temprano (≤ 13 h) presentaron una mayor proporción de evolución favorable en comparación con aquellos en quienes el procedimiento se realizó de manera diferida (40 % vs. 11 %; $p = 0,026$). Por otra parte, Claassen et al.⁸ (2022) evidenciaron que el DVE es un procedimiento seguro, con complicaciones hemorrágicas en el trayecto en aproximadamente el 15 % de los casos, la mayoría de carácter clínicamente insignificante. En pacientes bajo antiagregación dual se ha descrito un mayor riesgo de sangrado adicional durante la colocación (27 % vs. 8 %), aunque sin incremento de hemorragias sintomáticas, y sin diferencias en la necesidad posterior de derivación ventriculoperitoneal. Finalmente, la ventriculitis se presenta en hasta un 25% de los pacientes con DVE. En conjunto, estos hallazgos respaldan la importancia de una intervención precoz para el control de la HCF y de la hipertensión endocraneana en pacientes con HSAa, sugiriendo que la colocación temprana del DVE constituye una estrategia segura y beneficiosa, independientemente de si se realiza antes o después del clipado o la embolización del aneurisma, ya que la presencia de HCF e isquemia en la tomografía inicial tienen implicancias terapéuticas y pronósticas, como se reportó en el trabajo de Hostettler et al.⁷⁷, siendo la HCF una variable predictiva dentro de un score (HATCH) para predecir eventos adversos y pronósticos; así como en el trabajo de Frontera et al.⁷⁸, donde los pacientes con clínica de vasoespasmo o isquemia cerebral diferida se relacionaron más con secuelas severas y muerte.

También es importante destacar que la falta de acceso oportuno a rehabilitación en Uruguay emergió en nuestro estudio como un factor predictor independiente de mala evolución a largo plazo. Este hallazgo no había sido identificado en el trabajo previo con seguimiento a 6 meses⁷⁴, probablemente porque la recuperación funcional en esta patología depende de procesos de rehabilitación prolongados para alcanzar un nivel adecuado de independencia. En esta cohorte, un 29% de los pacientes que requerían rehabilitación no pudo acceder a ésta, lo cual representa un porcentaje significativo de pacientes que potencialmente podrían haber tenido mejor evolución o incluso evitar el desenlace fatal. Este aspecto cobra especial relevancia en nuestro contexto, ya que en

Uruguay no existen centros de neuro-rehabilitación especializados en pacientes con daño neurológico agudo. La ausencia de programas estructurados, dirigidos por equipos multidisciplinarios, limita las posibilidades de recuperación y repercute de manera significativa en el pronóstico, tal como ha sido reportado en estudios internacionales⁷⁹.

El seguimiento de los pacientes en el presente trabajo fue de 3 años, pero debemos aclarar que, en la literatura internacional, se recomienda un seguimiento durante los primeros 10 años, con un estudio vascular cada 5 años (angio-TC, angio-RNM o angiografía), siendo más estricto en pacientes con factores de riesgo (sexo femenino, fumador, HTA y aneurismas múltiples)⁸⁰.

C. CONSIDERACIONES METODOLÓGICOS DEL TRABAJO.

C.1. Fortalezas.

En el estudio multicentrico latinoamericano , una fortaleza destacable fue su capacidad para reflejar la realidad de algunos países de latinoamerica, al no limitarse a un único centro terciario de referencia, como ocurre en estudios internacionales (por ejemplo, el BRAT). Este diseño permitió obtener una visión más amplia y representativa de los resultados en contextos clínicos diversos. Aun así, los hallazgos resultaron consistentes con la literatura internacional, mostrando una frecuencia de complicaciones aceptablemente bajas y similares.

En relación al estudio con pacientes uruguayos, de carácter nacional, la principal fortaleza radica en que se trata del primer estudio prospectivo en nuestro país sobre esta patología, incluyendo a pacientes asistidos tanto en el sector público como en el privado del sistema nacional integrado de salud (SNIS) de Uruguay. Este esfuerzo fue posible gracias al apoyo del Ministerio de Salud Pública, que a través del Departamento de Estadísticas Vitales y la División de Epidemiología proporcionó los certificados de defunción correspondientes al período analizado, así como el registro de los egresos hospitalarios con diagnóstico de HSA. Este hecho, permitió de alguna forma aproximarnos a la exhaustividad en cuanto a la captación de los pacientes, aunque con reparo, ya que pudo haber ocurrido algún fallecimiento en domicilio sin confirmación diagnóstica, o bien en aquellos que, tras ingresar a servicios de emergencia en el interior del país, fallecieron rápidamente por la gravedad del cuadro sin llegar a contar con estudios imagenológicos confirmatorios.

C.2. Limitaciones del estudio.

El diseño retrospectivo del estudio multicéntrico latinoamericano podría asociarse a la presencia de un potencial sesgo de selección, una limitación inherente a este tipo de estudios. Las cohortes hospitalarias en general pueden implicar pacientes con mayor gravedad, lo que aumenta la probabilidad de consulta o derivación. Asimismo, las características morfoestructurales de los aneurismas fueron registradas por los operadores de cada centro participante a partir del estudio vascular disponible (ya fuera angio-TC, angio-RNM o angiografía por sustracción digital), lo que podría también introducir algún tipo de diferencias metodológicas y, en ausencia de una revisión centralizada por parte de un neurorradiólogo experto, podría constituirse un posible sesgo de información (diferente interpretación de alguno de los resultados). A ello se suma la marcada diferencia en el número de pacientes tratados mediante cirugía y embolización, que puede condicionar adicionalmente la validez comparativa. Otro aspecto relevante es la ausencia de protocolos unificados de antiagregación en la región, ya que la elección del esquema terapéutico dependió tanto de las características y antecedentes del paciente como de la disponibilidad de fármacos en cada país y del criterio individual del médico tratante. En este sentido, un estudio prospectivo, con una cohorte más amplia, empleando un mismo método de imagen vascular y con una distribución más equilibrada entre modalidades terapéuticas, permitiría generar evidencia más sólida y fortalecer la validez y aplicabilidad de los hallazgos.

En relación al estudio nacional, la imposibilidad de obtener medidas exactas del tamaño de los aneurismas y limitar la clasificación únicamente a la relación “cuello-fondo”, delegando dicho criterio en el referente o co-investigador clínico actuante encargado de completar la ficha de datos, pudo también haber condicionado la clasificación de los pacientes en relación a esta variable (sesgo de información o medición), imposible de controlar posteriormente a la hora del análisis. Cabe señalarse que, durante la planificación del trabajo, no se contempló esta limitación, ya que el carácter multicéntrico del estudio implicaba incluir diversos métodos imagenológicos para la captación de los pacientes con HSAa (angio-TC, angio-RMN y arteriografía). Se consideró entonces que la variabilidad entre técnicas podría ser un factor limitante, dado que no poseen la misma exactitud, son dependientes del operador y no siempre cuentan con la medida informada. En segundo lugar, al tratarse de un estudio multicéntrico nacional, en algunos casos los datos clínicos se obtuvieron de las historias clínicas (electrónicas o en papel) y de los informes de los estudios imagenológicos, sin una reevaluación unificada de todas las

imágenes por el equipo investigador, lo que conlleva un riesgo adicional de variabilidad en la interpretación entre distintos evaluadores.

7 – CONCLUSIONES

A. ESTUDIO MULTICÉNTRICO LATINOAMERICANO: ANEURISMAS IGUAL O MENORES A 5MM.

Este trabajo constituye el primer aporte en Latinoamérica que brinda evidencia específica sobre aneurismas intracraneales ≤ 5 mm, permitiendo establecer comparaciones válidas con la literatura internacional y generar conocimiento aplicable a la realidad regional. Los hallazgos obtenidos destacan que, contrariamente a la presunción de bajo riesgo habitualmente atribuida a este subgrupo, un 28% de los aneurismas ≤ 5 mm se presentaron con HSA, lo que refuerza la necesidad de un abordaje clínico y terapéutico individualizado.

A partir del análisis multivariado, se identificaron como factores independientes asociados a ruptura aneurismática la edad entre 40 y 60 años, antecedentes de HTA, HSA previa y adicciones, así como características morfológicas complejas y un tamaño de 3–5 mm frente a <3 mm. Estos resultados subrayan la importancia de considerar simultáneamente factores clínicos y morfoestructurales en la toma de decisiones.

En cuanto a las complicaciones vinculadas al tratamiento, se identificaron como factores predictores independientes la presencia de tener alguna complicación vinculada a la HSA previa al tratamiento, la asociación de HSA con hematoma intraparenquimatoso y tratar un aneurisma roto. Aun así, tanto la cirugía como la terapia endovascular demostraron ser opciones seguras y con baja morbilidad cuando son realizadas en centros especializados de la región.

Respecto a la mortalidad intrahospitalaria, los principales factores predictores fueron la edad mayor de 65 años, el antecedente de HSA, la ruptura con HSA activa al momento del tratamiento y la presencia de complicaciones vinculadas al procedimiento o a la internación.

En el seguimiento al año de los pacientes con HSA, la evolución clínica y la mortalidad observadas fueron consistentes con lo reportado a nivel internacional. Estos resultados confirman que la severidad clínica inicial (particularmente las HSA graves según la escala WFNS) constituye un determinante pronóstico central. Asimismo, otros factores relevantes incluyen la edad, las comorbilidades del paciente (como la diabetes o el antecedente de HSA), y situaciones clínicas propias del curso de la HSA, tales como el resangrado, la hidrocefalia aguda y el edema cerebral. Finalmente, la presencia de complicaciones médicas o relacionadas con el tratamiento también desempeña un papel determinante en el pronóstico clínico de éstos pacientes.

Este estudio multicéntrico latinoamericano confirma que, aunque la mayoría de los aneurismas no rotos ≤ 5 mm tienen un curso benigno, existe un riesgo no despreciable de mala evolución (5%) y mortalidad (3%). Los predictores independientes de mortalidad y discapacidad funcional en este subgrupo de pacientes con aneurismas no rotos, coincidieron con factores previamente señalados, reforzando la relevancia de la edad avanzada, las comorbilidades y la aparición de complicaciones por el tratamiento o durante la internación.

En conjunto, los resultados de esta investigación aportan evidencia robusta y contextualizada, que valida la seguridad de las diferentes modalidades terapéuticas en centros de alta complejidad y subraya la importancia del manejo multidisciplinario. Asimismo, ponen de manifiesto la necesidad de continuar desarrollando estrategias de prevención secundaria, protocolos de detección precoz de complicaciones y guías de tratamiento adaptadas a las características epidemiológicas y sociales de la población latinoamericana.

B. ESTUDIO NACIONAL: EVOLUCIÓN DE PACIENTES CON HSA EN URUGUAY.

Este estudio aporta, por primera vez en Uruguay, datos específicos sobre el pronóstico a 3 años de pacientes con HSAa, lo que permite establecer comparaciones válidas con series internacionales. Los resultados obtenidos posibilitaron identificar factores predictores de complicaciones relacionadas con el tratamiento, destacándose que la cirugía abierta duplicó el riesgo en comparación con la embolización, así como el hecho de ser tratado por un médico con ≤ 10 aneurismas/año frente a uno con mayor volumen de casos. Si bien ambas variables se confirmaron como predictores independientes de complicaciones vinculadas al tratamiento, ni el tipo de tratamiento ni la experiencia del operador mostraron un impacto significativo sobre la mortalidad ni en la evolución clínica a mediano plazo.

Asimismo, se identificaron factores asociados a peor pronóstico funcional a 3 años, entre los que se incluyen la edad mayor de 65 años al momento del diagnóstico, la presencia de un cuadro grave de HSA en el ingreso y la falta de acceso oportuno a rehabilitación. Estos hallazgos refuerzan la importancia de un abordaje individualizado en la toma de

decisiones clínicas y terapéuticas, considerando tanto las características del paciente como los determinantes estructurales y sociales.

Finalmente, este trabajo representa el primer estudio epidemiológico nacional sobre HSAa en Uruguay, aportando un conocimiento inédito sobre su evolución y factores pronósticos. Los resultados ponen de manifiesto la necesidad de fortalecer las estrategias de atención integral, incluyendo el desarrollo de centros especializados en rehabilitación neurológica, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología en nuestro país.

8 – BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, et al. Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms. *World Neurosurg* 2018; 115: 430–47. [PubMed: 29649643]
2. Etminan N, Chang H-S, Hackenberg K, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population. *JAMA Neurol* 2019; 76: 588. [PubMed: 30659573]
3. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology* 2016; 87: 1118–23. [PubMed: 27521438]
4. Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults. *Circulation* 2017; 135: 759–71. [PubMed: 28052979]
5. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta- analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 635–42. [PubMed: 19501022]
6. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 50–55. [PubMed: 26670298]
7. Vlak MHM, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJE. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 626–36. [PubMed: 21641282]
8. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2022 Sep 10;400(10355):846-62. doi:10.1016/S0140-6736(22)00938-2.
9. Boussier M, Mas J: Accident vasculaire cerebral: L epidemiologieannoncée. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *CerebrovascDis*. 2008; 25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
10. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística. Uruguay. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2020. Montevideo: CHSC, 2020.
11. Joon-Ho Choi, M.D; Hyun-Seok Park, M.d, Ph.D. The Incidence and Characteristics of Patients with Small Ruptured Aneurysms (<5 mm) in Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* 60 (4): 424-432,2017. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.0910.003>. pISSN2005-3711 eISSN1598-7876
12. Van der Schaaf; Algra A. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoidal hemorrhage (Review). *The Cochrane data base of systematic review* 200).
13. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000; 31: 1843 – 1850.
14. Alejandra Jaume, Juan Gil, Verónica De los Santos, Lucia Pereira, Mariana Romero, Matías Negrotto, J. Pedro Macadam, Fernando Martínez, Edgardo

- Spagnuolo. Incidencia y complicaciones de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en Uruguay: estudio prospectivo multicéntrico de una serie de 211 casos. *Revista Brasileira de Neurocirurgia*, Volumen 34 (1): 25-31, 2023.
15. Alejandra Jaume, Juan Gil, Lucia Pereira, Mariana Romero, Matías Negrotto, J. Pedro Macadam, Verónica De los Santos, Fernando Martínez, Edgardo Spagnuolo. Análisis del error diagnóstico en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática en Uruguay: presentación de un estudio prospectivo multicéntrico. *Revista Chilena de Neurocirugía*, Volumen 48, numero 3: 114-118.
 16. Alejandra Jaume Favaro, Juan Gil, Lucia Gabriela Pereira Ramos, Mariana Lucia Romero Rodríguez, Matías Negrotto Lorenzo, Silvia Veronica de los Santos Segura, Jose Pedro Macadam Lanfranco, Edgardo Spagnuolo Dondero. Influencia del error diagnóstico en el pronóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en Uruguay: analisis de una serie de 149 pacientes en un período de tiempo prepandemia y durante la pandemia SARS-Cov2. *Revista Argentina Neurocirugía*. Vol. 35, N2: 97-106, marzo 2021.
 17. Vivancos J, et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología*. 2012. doi:10.1016/j.nrl.2012.07.009.
 18. C. Cognard, A. Dorfler, M. Forsting, W. Kuker, L. Pierot, L. Spelle, I. Szikora, I. Wanke. *Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms*. 2 edición, 2008.
 19. P. Lasjaunias, K. Ter. Brugge, A. Berenstein: *Surgical Neuroangiography*. Segunda edición, 2006, tomo 2.1, 217-333.
 20. H. R. Winn: Youmans, *Neurological Surgery*. Sexta edición, 2011, Vol 4, Section XII, Chapter 378, pag 3953-3971.
 21. R Loch Macdonald, Tom A Schwizer. Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage. *Lancet* 2017; 389: 655–66.
 22. David Altschul, Tarini Vats and Santiago Unda (November 15th 2019). Endovascular Treatment of Brain Aneurysms [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.88964. Available from: <https://www.intechopen.com/online-first/endovascular-treatment-of-brain-aneurysms>
 23. Brown RD, Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: Epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13:393–404.
 24. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27.
 25. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms—risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998;339:1725–1733.
 26. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474–82. doi:10.1056/NEJMoa1113260

27. Saeki N, Nakayama Y, Murai H, Sunami N, Yamaura A. Natural history of unruptured cerebral aneurysms: Annual rupture rate of small aneurysms (SUAVE Study). *Stroke*. 2004;35(7):1531–5. doi:10.1161/01.STR.0000131229.59990.0a
28. Chandra RV, Yan B, Dowling RJ, King MJ, Krishnamurthy S, Mitchell PJ. A meta-analysis of rupture risk for intracranial aneurysms ≤ 5 mm. *Front Neurol*. 2022;13:826159. doi:10.3389/fneur.2022.826159
29. Backes D, Vergouwen MD, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, et al. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke*. 2015 May;46(5):1221–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008198. Epub 2015 Mar 10.
30. Etminan N, Brown RD Jr, Beseoglu K, Juvela S, Raymond J, Morita A, et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015;85(10):881–9. doi:10.1212/WNL.0000000000001891.
31. Backes D, Rinkel GJ, Greving JP, Velthuis BK, Murayama Y, Takao H, et al. ELAPSS score for prediction of risk of growth of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2017;88(17):1600–6. doi:10.1212/WNL.0000000000003884.
32. Texakalidis P, Bekelis K, Atallah E, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P. Flow diversion with the pipeline embolization device for patients with intracranial aneurysms and antiplatelet therapy: a systematic literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;161:78–87.
33. Mocco J, Brown RD Jr, Torner JC, Capuano AW, Fargen KM, Raghavan ML, Piepgras DG, Meissner I, Huston J III; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery*. 2018 Apr 1;82(4):491–496. doi: 10.1093/neuros/nyx226.
34. Backes D, Rinkel GJ, Laban KG, Algra A, Vergouwen MD. Patient- and Aneurysm-Specific Risk Factors for Intracranial Aneurysm Growth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):951–7. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012162.
35. P. Bhogal,^{1,*} M. AlMatter,¹ V. Hellstern,¹ O. Ganslandt,² H. Bänzner,³ H. Henkes,^{1,4} and M. Aguilar Pérez¹. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2018; 9: 1. Published online 2018 Jan 10. doi: 10.4103/sni.sni_339_17.
36. Ammor,R.; Ajja,A. Intracranial multiple aneurysms. *Pan African Medical Journal*. 2016; 23: 36–38.
37. L. Pierot L. Spelle F. Vitry. ATENA: The first prospective, multicentric evaluation of the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neuroradiology* (2008) 35, 67—70.
38. L. Pierot L. Spelle F. Vitry and ATENA investigators. Immediate Anatomic Results after the Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: Analysis of the ATENA Series. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:140–44, Jan 2010, www.ajnr.org 141.

39. Molyneux A., et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–74
40. Lucas Elijovich, MD; Randall T. Higashida, MD; Michael T. Lawton, MD; Gary Duckwiler, MD; Steven Giannotta, MD; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; for The Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) Investigators. Predictors and Outcomes of Intraprocedural Rupture in Patients Treated for Ruptured Intracranial Aneurysms The CARAT Study. <http://stroke.ahajournals.org>. *Stroke*, May 2008, Pag 1501-1506. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.504670
41. Nguyen TN, Hoh BL, Amin-Hanjani S, Pryor JC, Ogilvy CS: Comparison of ruptured vs unruptured aneurysms in recanalization after coil embolization. *Surg Neurol* 68:19-23, 2007.
42. Pyysalo LM, Keski-Nisula LH, Niskakangas TT, Kahara VJ, Ohman JE: Long-term follow-up study of endovascularly treated intracranial aneurysms. *Interv Neuroradiol* 16:231-239, 2010.
43. Laurent Pierot, Coralie Barbe, Denis Herbreteau, Jean-Yves Gauthier, Anne-christine Januel, Fouzi Bala, et al. Rebleeding and bleeding in the year following intracranial aneurysm coiling: analysis of a large prospective multicenter cohort of 1140 patients— Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study. *J NeuroIntervent Surg*, 2020; 0:1–7. doi:10.1136/neurintsurg-2020-015971 1.
44. Omar M. Arnaout¹, Tarek Y. El Ahmadieh², Samer G. Zammar¹, Najib E. El Tecle¹, Youssef J. Hamade³, Rami James N. Aoun³, Salah G. Aoun², Rudy J. Rahme¹, Christopher S. Eddleman², Daniel L. Barrow^{3,4}, H. Hunt Batjer², Bernard R. Bendok. Microsurgical Treatment of Previously Coiled Intracranial Aneurysms: Systematic Review of the Literature. *WORLD NEUROSURGERY*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.02.027>.
45. Spetzler R et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 119:146–157, 2013.
46. Robert F. Spetzler, Cameron G. McDougall, Joseph M Zabramski, Felipe C. Albuquerque, Nancy K. Hills, Peter Nakali, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT). *J Neurosurgery* March 8, 2019.
47. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Hoh, B. L., Ko, N. U., Amin-Hanjani, S., Chou, S. H.-Y., Cruz-Flores, S., Dangayach, N. S., Derdeyn, C. P., Du, R., Hänggi, D., Hetts, S. W., Ifejika, N. L., Johnson, R., Keigher, K. M., Leslie-Mazwi, T. M., Lucke-Wold, B., Rabinstein, A. A., Robicsek, S. 7, 2023, *Stroke*, Vol. 54, págs. 314-370.
48. Ramazan Jabbarli, MD, Daniela Pierscianek, MD, Roland Ro'iz, MD, Marvin Darkwah Oppong, MD, Klaus Kaier, PhD, Mukesh Shah, MD, Christian Taschner, MD, Christoph Mo'nnhoff, MD, Horst Urbach, MD, Ju'rgen Beck, MD, Ulrich Sure, MD, and Michael Forsting, MD . Endovascular treatment of cerebral

- vasospasm after subarachnoid hemorrhage More is more. *Neurology*® 2019;93:e1-e9. doi:10.1212/WNL.0000000000007862.
49. Wolf S, Mielke D, Barner C, Malinova V, Kerz T, Wostrack M, et al. Effectiveness of lumbar cerebrospinal fluid drain among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2023 Jun 18. doi:10.1001/jamaneurol.2023.1792.
 50. Miller M, Thappa P, Bhagat H, Veldeman M, Rahmani R. Prevention of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage—summary of existing clinical evidence. *Transl Stroke Res.* 2025;16:2-17. doi:10.1007/s12975-024-01292-3.
 51. Villamizar AB, Estévez MF, Vargas O, Ferreira CA, Mejia JA, Cardona JD, et al. A multicenter study of the efficacy and safety of treatments (endovascular or conservative) in small intracranial aneurysms in Colombia. *Interventional Neuroradiology.* 2024;1–7. doi:10.1177/15910199241254138.
 52. Yamaki VN, Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(5):862-867. doi:10.3174/ajnr.A4654.
 53. Rinkel GJE, Ruigrok YM. Preventive screening for intracranial aneurysms. *Int J Stroke.* 2022;17(1):30-6. doi:10.1177/17474930211024584.
 54. Lee JY, Heo NH, Lee MR, Ahn JM, Oh HJ, Shim JJ, Yoon SM, Lee BY, Shin JH, Oh JS. Short and Long-term Outcomes of Subarachnoid Hemorrhage Treatment according to Hospital Volume in Korea: a Nationwide Multicenter Registry. 2021, *Journal of Korean medical science.*
 55. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: A prospective Finnish cohort study. *Stroke.* 2014;45(7):1958–63. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005318
 56. Omodaka S, Sugiyama S, Sakata H, Funamoto K, Yamaguchi T, Niizuma K, Endo H. Aneurysm wall enhancement can predict rupture point in intracranial aneurysms with multiple blebs. *Neurosurgery.* 2025;96(5):593-9. doi:10.1227/neu.0000000000003200.
 57. Arikan F, Errando N, Lagares A, et al. Variability of Clinical and Angiographic Results Based on the Treatment Preference (Endovascular or Surgical) of Centers Participating in the Subarachnoid Hemorrhage Database of the Working Group of the Spanish Society of Neurosurgery. *World Neurosurg* 2020;135:e339-e349.
 58. Lagares A, Munarriz PM, Ibanez J, et al. [Variability in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Spain: Analysis of the prospective multicenter database from the Working Group on Neurovascular Diseases of the Spanish Society of Neurosurgery]. *Neurocirugia (Astur)* 2015;26:167-179.
 59. Anton Fruh, Stefan Wolf, David Wasilewski, Peter Vajkoczy, Peter Truckenmueller, for the EARLYDRAIN study group. Early Complications and Outcome After Treatment of Ruptured Aneurysms in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Post Hoc Analysis of the EARLYDRAIN Trial. *World Neurosurgery*, <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.02.018>.

60. Christian Haverkamp , Klaus Kaier, Mukesh Shah, Constantin von zur Mühlen, Jürgen Beck, Horst Urbach, Stephan Meckel. Cerebral aneurysms: Germany-wide real-world outcome data of endovascular or neurosurgical treatment from 2007 to 2019. *NeuroIntervent Surg* 2023;0:1–7. doi:10.1136/jnis-2023-020181.
61. Breiman L. Random Forests. Publication date 2001. Journal name Machine Learning, Volume 45, Issue 1, Pages 5-32. Publisher Springer Netherlands.
62. Jende L. Zijlmans, Bert A. Coert, Rene van den Berg, Marieke E.S. Sprengers, Charles B.L.M. Majoie, W. Peter Vandertop, et al. Unfavorable Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage WFNS Grade I. *World Neurosurgery*. E1-E6, 2018.
63. Julien J; Bandeen – Roche; Tamargo R. Validation of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scale in 1532 consecutive patients. *Neurosurgery* 63: 204-211, 2008.
64. Ironside N, Buell T, Chen C, Kumar J, Paisan G, Sokolowski J, et al. High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *World Neurosurg.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.162>
65. Mocco J, Ransom E, Komotar R, Schmidt J, Sciacca R, Mayer S, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 59:529-538, 2006 DOI: 10.1227/01.NEU.0000228680.22550.A2
66. Rosen D, Macdonald R. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the basis of data for a large series patients. *Neurosurgery*. 2004; 54 (3): 566 – 576.
67. Ikegami M, Kamide T, Oogawa H, Take Y, Teranishi A, Suzuki K, et al. Clinical features of ruptured very small intracranial aneurysms (<3 mm) in patients with subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2022;165:197-205. doi:10.1016/j.wneu.2022.05.108.
68. Guresir E; Beck J; Vatter H. Subarachnoid Hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 63: 1088-1094, 2008.
69. Van Donkelaar C, Bakker N, Birks J, Veeger N, Metzemaekers J, Molyneux A, et al. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Development and Validation of the SAFIRE Grading Scale. *Stroke*. 2019; 50:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023902.
70. Muhammad AlMatter, Marta Aguilar Pérez, Pervinder Bhogal, Victoria Hellstern, Oliver Ganslandt, Hans Henkes. Results of interdisciplinary management of 693 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and relevant prognostic factors.
71. Ogilvy CS. Unruptured intracranial aneurysms. *N Engl J Med*. 2025 Jun 19;392(23):2357-66. doi:10.1056/NEJMcp2409371.
72. Costa L, Gunnarsson T, Wallace C. Unruptured Intracranial Aneurysms: natural history and Management decisions. *Neurosurg Focus* 17 (5): E6, 2004.

-
73. Pandey AS, Gemmete JJ, Wilson TJ, Chaudhary N, Thompson BG, Morgenstern LB, Burke JF. High Subarachnoid Hemorrhage Patient Volume Associated With Lower Mortality and Better Outcomes. 2015, *Neurosurgery*, págs. 462-470.
 74. Jaume A, Gil J, Negrotto M, Macadam JP, De los Santos V, Pereira L, Romero M, Martínez F, Spagnuolo E. Prognostic factors in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Uruguay: presentation of a multi-center prospective study. *J Brain Neurol Disord*. 2023;7(4). doi:10.31579/2692-9422/057.
 75. Ramazan Jabbarli, Matthias Reinhard, Roland Roelz, Mukesch Shah, Wolf-Dirk Niesen, Klaus Kaier, et al. The predictors and clinical impact of intraventricular hemorrhage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11 (1) 68-76.
 76. Ohbuchi H, Hagiwara S, Arai N, Yoneyama T, Takahashi Y, Inazuka M, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Optimal timing and safety of the external ventricular drainage in patients with high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with endovascular coiling. *J Clin Neurosci*. 2021;88:95-100. doi:10.1016/j.jocn.2021.03.003.
 77. Hostettler IC, Sebök M, Kurmann R, et al. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: development and validation of the HATCH score. *Neurosurgery*. 2018;83(5):1004–1013. doi:10.1093/neuros/nyx528.
 78. Frontera J. A; Fernandez A; Schmidt M. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage. What is the clinically relevant definition? *Stroke* 2009; 40:1963-1968.
 79. Cortnum S, Sorensen P, Jorgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010; 66: 900 – 903.
 80. Wang Joanna Y ; Smith Ryan , MD; Xiaobu Ye, MD; Yang Wuyang , MD; Justin M. Caplan, y col. Serial Imaging Surveillance for Patients With a History of Intracranial Aneurysm: Risk of De Novo Aneurysm Formation. *Neurosurgery* 0:1–11, 2015.

9 – ANEXOS

ANEO 1. Devolución Tribunal de Tesis de Maestría.

Proinbio
Escuela de Graduados – Facultad de Medicina
UDELAR

DOCUMENTO PARA ELABORAR ACTA EMITIDA POR BEDELÍA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS

TESIS DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

Título: "Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática en el Uruguay"

De: **Dra. Alejandra Jaume**

DÍA: 27 de junio 2022
Hora: 9

MODALIDAD SEMI VIRTUAL.

- presencial piso 2 del hospital de Clínicas, anfiteatro de Neurología.
- virtual, plataforma zoom.

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL:

Presidente Prof. Agdo. Dr. Carlos Ketzoian
Vocales: PhD Jorge Mura y Leandro Moraes

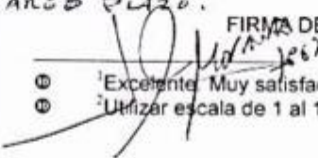
Director Académico:
Dr. Juan Gil
Tutores especialidad:
Dres. Edgardo Spagnuolo y Fernando Martinez

Fallo del Tribunal Nota¹ EXCELENTE Escala numérica²: 12.

JUICIO COMPLEMENTARIO ESCRITO (HASTA UN MÁXIMO DE 300 PALABRAS)

EL TRIBUNAL ENTIENDE QUE LA CALIFICACIÓN DE 12 EN LA ESCALA NUMÉRICA NO DEBE SER INTERPRETADA COMO INVESTIGACIÓN ADECUADA SINO POR EL CONTRARIO COMO UN ESTÍMULO A CONTINUAR PROFUNDIZANDO ESTA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN A MÁS LARGO PLAZO.

FIRMA DE LOS INTEGRANTES DEL TRIBUNAL.

⑩ ¹Excelente. Muy satisfactorio. Satisfactorio. Aceptable y No aprobado.
⑪ ²Utilizar escala de 1 al 12


Prof. Dr. Jorge Mura C.

ANEXO 2. Aprobación de Beca NEXT

