



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

Facultad de Medicina

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2016/2017

**REVISION SISTEMATICA:
CLIPAJE/EMBOLIZACION DE
ANEURISMAS CEREBRALES ROTOS**

AUTORA: ROCIO LOPEZ HERRERO

TUTORA: M^a ROSARIO SARABIA HERRERO

COTUTOR: IGNACIO ARRESE REGAÑO

INDICE

1. <u>RESUMEN</u>	<u>3</u>
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>4-9</u>
a. <u>ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGIA</u>	<u>4-5</u>
b. <u>CLÍNICA Y DIAGNOSTICO</u>	<u>5-6</u>
c. <u>ESCALAS</u>	<u>7</u>
d. <u>TRATAMIENTO</u>	<u>8-9</u>
e. <u>OBJETIVO DEL ESTUDIO</u>	<u>9</u>
3. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>9-11</u>
4. <u>RESULTADOS</u>	<u>11-15</u>
5. <u>DISCUSIÓN</u>	<u>16-19</u>
6. <u>CONCLUSIONES</u>	<u>19</u>
7. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>19-22</u>
8. <u>POSTER EN MINIATURA</u>	<u>23</u>

RESUMEN

Introducción y objetivos: Un aneurisma es una dilatación localizada en un vaso sanguíneo ocasionada por una degeneración o debilitamiento de la pared vascular. La ruptura de un aneurisma intracraneal produce una hemorragia subaracnoidea. Se estima que el 5% de la población tenga al menos un aneurisma cerebral. El objetivo de este estudio es revisar y comparar el resultado de la embolización frente al clipaje quirúrgicos de los aneurismas cerebrales rotos.

Métodos: se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y Cochrane, seleccionando los estudios mediante unos criterios de inclusión y de exclusión. Se realizó un análisis de calidad de los estudios y se realizó un metaanálisis, un análisis de heterogeneidad y de los sesgos de publicación.

Resultados: se encontraron seis artículos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión y sobre ellos se realizaron los análisis. Al analizar la supervivencia libre de discapacidad a un año se obtiene un OR global 1,3747 a favor del tratamiento endovascular. El resultado de la prueba de heterogeneidad no fue significativo. Si se analiza la supervivencia libre de discapacidad a seis años se obtiene un OR global 1,2293; en comparación con los datos obtenidos a un año se aprecia una disminución de la efectividad del tratamiento endovascular con valores al límite de la significación. Si se analiza la supervivencia libre de discapacidad en pacientes con mal grado funcional antes de recibir tratamiento se obtiene un OR global 1,2240 (IC 95=0.7683-1.9500) por lo que no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Conclusiones: tras el análisis de los estudios escogidos y considerando sus características metodológicas, consideramos que la decisión sobre cuál es el mejor tratamiento para un aneurisma en el contexto de la HSA debe ser individualizada teniendo en cuenta factores relacionados con el aneurisma y las características del paciente, y debe ser tomada por un equipo capaz de ofrecer ambas soluciones

INTRODUCCION

Etiología y Epidemiología:

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una extravasación de sangre al espacio subaracnoideo o leptomenigeo. La causa más frecuente de una HSA es el traumatismo craneoencefálico, pero en el caso de las HSAs espontaneas, la causa más frecuente es la ruptura de un aneurisma cerebral, llegando a suponer el 70% de los casos¹

Existen otras causas de HSA espontanea entre las que se encuentran los tumores cerebrales, malformaciones vasculares, alteraciones de la coagulación o alteraciones de la pared vascular por diversas causas. Mención aparte merece la HSA idiopática, que llega a suponer un 15-25 % de los casos y suele tener un curso mucho más benigno que las de causa aneurismática¹ El motivo de esta benignidad no es del todo conocido, pero la teoría más aceptada es que se trataría de sangrados de tipo venoso, con lo que la presión ejercida por el sangrado sería menor y conllevaría un menor daño cerebral.

La HSA representa aproximadamente el 5% de todos los accidentes cerebrovasculares², presenta una mayor tendencia a afectar a adultos jóvenes que las de causa isquémica y se asocia con una alta mortalidad y morbilidad^{3,4}

La incidencia de la HSA aneurismática en nuestro medio es de 5-9/100.000 habitantes/ año^{3,5} Esta incidencia ha permanecido prácticamente estable en las últimas décadas al contrario de lo que sucede en otros accidentes cerebrovasculares. La incidencia solo ha disminuido un 0,6% pese a la reducción del hábito tabáquico y al mejor control de la hipertensión arterial, factores que han disminuido la incidencia de otros tipos de accidentes cerebrovasculares¹

La incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente en personas mayores de 50 años⁶ y es más común en mujeres que en hombres. Existen una serie de estudios que sugieren que la diferencia entre sexos tiene que ver con el estado hormonal, siendo más frecuentes en mujeres con menarquia precoz, en postmenopáusicas y aquellas que tuvieron su primer hijo a edad temprana⁷

También existen variaciones en la incidencia dependiendo de la etnia que presenten los pacientes. Existe una mayor incidencia en la población Japonesa y Finlandesa, donde la incidencia de HSA por rotura aneurismática llega a ser de 19-23 habitantes/año⁸. La prevalencia de aneurismas en la población mayor de 18 años es de un 2%. El 93% de estos aneurismas presentan un tamaño <10 mm y un riesgo de sangrado de 0,7%/año. El 7% restante son aneurismas >10 mm y tienen un riesgo de sangrado del 4%/año⁹. Estos datos de todas formas son discutibles, pues factores morfológicos del aneurisma, de localización o de hábitos del paciente parecen variar de forma sustancial el riesgo de ruptura. Hay que añadir que los factores de riesgo para la formación de aneurismas se superponen con los factores de riesgo de las HSA. La hipertensión arterial, el tabaquismo y las drogas simpaticomiméticas son los más relacionados.

Clínica y Diagnóstico:

Se debe sospechar la presencia de una HSA cuando el paciente presenta de manera brusca una cefalea intensa que describe como “la cefalea más fuerte de su vida”¹⁰. En un 30% de los casos el dolor se lateraliza, siendo predominante en el lugar donde se encuentra el aneurisma. En ocasiones previa a la ruptura del aneurisma se produce unos síntomas premonitorios denominados cefalea centinela¹¹. Esta cefalea puede ir acompañada de náuseas, vómitos, rigidez de nuca o focalidad neurológica¹². Muchos pacientes presentan alteración en el nivel de conciencia. Las convulsiones ocurren durante las primeras 24 horas en menos del 10% de los pacientes, siendo un predictor de mala evolución.¹³

La cefalea de inicio súbito debe hacernos sospechar la presencia de una HSA y es obligatorio descartar la misma mediante una serie de pruebas diagnósticas. La TC cerebral urgente es la primera prueba de elección. En el caso de que esta sea negativa, puede estar indicada la realización de una punción lumbar en el caso de que la clínica sea altamente sugestiva.¹⁴

Como se ha comentado, la TC craneal sin contraste es la primera prueba diagnóstica que debe realizarse, ahora bien, la sensibilidad para la detección de sangre en el espacio subaracnoideo depende de la cantidad de sangre

extravasada, del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la TC, de la resolución de la TC y del radiólogo que interprete la prueba.¹⁵ La sensibilidad de la TC craneal es más alta en las primeras 6-12 horas después de la HSA (100%), pero progresivamente disminuye debido al “lavado” de la sangre hasta descender incluso al 58% a los cinco días^{16,17}

La RM con imágenes FLAIR tiene tanta sensibilidad como la TC para la detección de la HSA aguda¹⁸, pero su sensibilidad es mayor que la de la TC a medida que pasan los días debido a su capacidad para detectar residuos ferromagnéticos.

Ante una TC negativa y sospecha clínica elevada de HSA es necesaria la realización de una punción lumbar. Conviene que la punción lumbar se realice después de 6-12 horas de la HSA para que la sangre difunda al espacio subaracnoideo. Los hallazgos clásicos de una HSA en una punción lumbar son una presión de apertura elevada, un recuento elevado de hematíes que no disminuye desde el tubo uno al cuatro y la presencia de xantocromía en LCR, siendo esta última prácticamente patognomónica. Estos datos permiten hacer un diagnóstico diferencial entre hemorragia producida por HSA y una punción traumática.

Una vez diagnosticada la presencia de una HSA es necesario realizar un diagnóstico etiológico que se realiza mediante estudios angiográficos. La angiografía por sustracción digital se considera el “gold standar” para la detección de aneurismas, aunque en la actualidad la angioTC se realiza inmediatamente después de la detección de la HSA en la TC sin contraste. La angioTC es hoy en día realizada en la práctica totalidad de los Centros especializados dada su elevada sensibilidad y disponibilidad. Mediante esta prueba se alcanzan elevados niveles de detección en aneurismas mayores a 3mm, los cuales representan la mayoría de los aneurismas causantes de sangrado. La angioTC se utiliza cada vez más en pacientes con HSA, evitando la realización de una angiografía, reservando dicha prueba para casos en los que se decida tratamiento endovascular, en los que se planteen dudas anatómicas o cuando la angioTC es negativa, en cuyo caso se requiere como prueba de confirmación.¹⁹

Escalas:

En la HSA aneurismática se utilizan varias escalas para estandarizar la clasificación clínica y estratificar desde el punto de vista pronóstico a los pacientes basándose en el examen neurológico inicial. El sistema de clasificación propuesto por Hunt y Hess y la escala de la Federación Mundial de los neurocirujanos (WFNS) son los más utilizados, siendo este último progresivamente más utilizado porque, al incorporar la escala Glasgow, lo hace más simple.

GRADO	ESCALA HUNT AND HESS
I	Asintomático o mínima cefalea y ligera rigidez de nuca
II	Cefalea moderada o intensa, rigidez de nuca moderada o grave sin déficit neurológico a excepción de parálisis de pares craneales
III	Confusión o letargia, puede haber leve déficit focal
IV	Estupor, hemiparesia moderada o severa, probable rigidez precoz y alteraciones vegetativas
V	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo

Tabla 1: Escala Hunt and Hess para HSA aneurismática²⁰

GRADO	WFNS
I	GCS 15, sin déficit neurológico focal motor
II	GCS 13-14, sin déficit neurológico focal motor
III	GCS 13-14 con déficit neurológico focal motor
IV	GCS 7-12 con/sin déficit neurológico focal motor
V	GCS 3-6 con/sin déficit neurológico focal motor

Tabla 2: Escala WFNS²¹

Desde el punto de vista radiológico, la escala de Fisher es la más empleada. Es una escala diseñada para definir el riesgo de vasoespasmó basado en un patrón de hemorragia en la TC.

GRADO	Hemorragia en TC a la admisión
0	No HSA o hemorragia intraventricular
I	Mínima/delgada HSA, no hemorragia intraventricular en ambos ventrículos laterales
II	Mínima/delgada HSA, sí hemorragia intraventricular en ambos ventrículos laterales
III	Gruesa HSA, no hemorragia intraventricular en ambos ventrículos laterales
IV	Gruesa HSA, sí hemorragia intraventricular en ambos ventrículos laterales

Tabla 3: Escala Fisher modificada²²

Tratamiento:

El principal tratamiento para el cierre del aneurisma durante muchos años fue el tratamiento quirúrgico abierto de los aneurismas, que consiste en la realización de una craneotomía y el clipaje del cuello aneurismático para excluirlo de la circulación cerebral y evitar su resangrado.

En 1990 se introdujo el coil de platino desmontable en la práctica clínica. Esto permitió la aparición del tratamiento endovascular, que consiste en el cateterismo selectivo del aneurisma y su relleno con espirales hasta ocupar la totalidad de la dilatación, de esta manera el flujo sanguíneo queda excluido y el riesgo de nueva ruptura y sangrado disminuya. Con el desarrollo de las técnicas endovasculares, la embolización aneurismática se ha convertido en una alternativa válida y cada vez más utilizada, aunque existe gran variabilidad entre Centros en cuanto al uso de una u otra técnica dependiendo de las características del aneurisma y la situación del paciente. Por ello, el tratamiento de los aneurismas debe ser realizado por un equipo con experiencia que tenga ambas técnicas dentro de su arsenal.

Existe controversia sobre cuál es el mejor momento para intervenir a un paciente con HSA, aunque en los estudios que existen hasta la fecha demuestran que el beneficio de la cirugía precoz (0-3 días) es mejor que la tardía (>7-10 días). La decisión de en qué momento hay que tratar al paciente depende también de otros factores como la situación clínica del mismo, la localización y el tamaño del aneurisma entre otros.

Existen una serie de recomendaciones generales clásicas para saber qué tipo de tratamiento es mejor según cada situación. Dichas recomendaciones suelen basarse en que, dado que el clipaje es considerado como una técnica más definitiva a largo plazo, las técnicas endovasculares tendrán mayor valor en los aneurismas en los que se presenten mayores dificultades técnicas que conlleven un hipotético aumento de la morbilidad de la cirugía abierta. El clipaje aneurismático suele ser preferido en casos donde los aneurismas de mayor facilidad acceso, es decir, los que se encuentren en la circulación anterior (especialmente al arteria cerebral media); los aneurismas con cuellos anchos (diámetro del cuello mayor a 4mm), sangrados con hematomas que requieran

evacuación urgente, y los aneurismas que presenten pequeño tamaño (<3mm). El tratamiento endovascular es más usualmente reconocido en pacientes con mal grado clínico y en aneurismas de alta dificultad quirúrgica, fundamentalmente los localizados en la circulación posterior.

Estas recomendaciones son generales y siempre se debe intentar individualizar el tratamiento considerando las características de cada paciente y el equipo médico que le va a tratar.

Objetivo del Estudio:

Desde que el coil de platino desmontable fue aprobado por la FDA en 1995, el tratamiento endovascular se ha comparado con el tratamiento quirúrgico en varios ensayos clínicos controlados prospectivos con el fin de conocer cuál era el tratamiento más eficaz y con menos complicaciones.

El propósito de este estudio es la realización de una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados publicados para evaluar los resultados comparando ambas modalidades de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión sistemática de estudios aleatorizados de la literatura que comparasen el tratamiento endovascular con coils respecto del clipaje quirúrgico.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizó la base de datos electrónica MEDLINE. La búsqueda bibliográfica se realizó sin límite de fecha ni de idioma.

Como criterios de inclusión se consideraron: a) estudios en los que los pacientes fueran asignados al azar a la cirugía y al tratamiento endovascular, b) que el resultado funcional estuviese recogido por lo menos a un año y c) que las técnicas fueran la utilización de clips o coils.

Se excluyeron los estudios no controlados o retrospectivos que compararan los resultados clínicos con el tratamiento quirúrgico o el endovascular y los estudios que evaluaran técnicas quirúrgicas o endovasculares diferentes de las anteriormente expuestas.

Las palabras clave empleadas, aisladas o en combinación, incluyeron “subarachnoid hemorrhage”, “brain aneurysm(s)”, “cerebral aneurysm(s)”, “intracranial aneurysm(s) clipping”, “coiling”, “endovascular”, “embolization”.

Los artículos incluidos fueron analizados en cuanto a su calidad metodológica según la guía CONSORT²³. Dos investigadores evaluaron de forma independiente los artículos. Las discrepancias se resolvieron por discusión con la participación de un tercer investigador. Se dieron a los distintos ítems 0 o 1 punto y la suma de los mismos se consideró como resultado final de cada ensayo.

Recogida de datos

Se extrajeron los siguientes datos de cada uno de los estudios:

Datos descriptivos: Intervalo durante el cual se realizó el estudio, tiempo máximo permitido desde la hemorragia subaracnoidea hasta el tratamiento, número de pacientes examinados, tamaño del estudio, número de pacientes que recibe cada tratamiento, media de edad de los pacientes y seguimiento de los pacientes al año y a los seis años.

Datos metodológicos: método de evaluación de resultados a un año y a seis años, definición de mal y de buen resultado.

Resultados: grado clínico que presentan después de la intervención al año y a los 6 años.

Análisis estadísticos

Se realizó un estudio de metaanálisis de efectos fijos como aleatorios de todos los estudios con el resultado clínico a un año, dado que este era el objetivo fundamental del estudio. Así mismo, se realizó el mismo proceso en objetivos secundarios, seleccionando en este caso los estudios de los que se pudieran extraer los datos de interés. Para el análisis de heterogeneidad se utilizó el estadístico chi cuadrado y el método gráfico de Gallbraith. En cuanto a la detección de los posibles sesgos de publicación se empleó el método gráfico de Egger. Todos estos análisis se realizaron empleando el software Epidat 3.1.

RESULTADOS

Identificación y elegibilidad de los estudios:

Tras la revisión de los estudios encontrados, se incluyeron 4 estudios al análisis que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

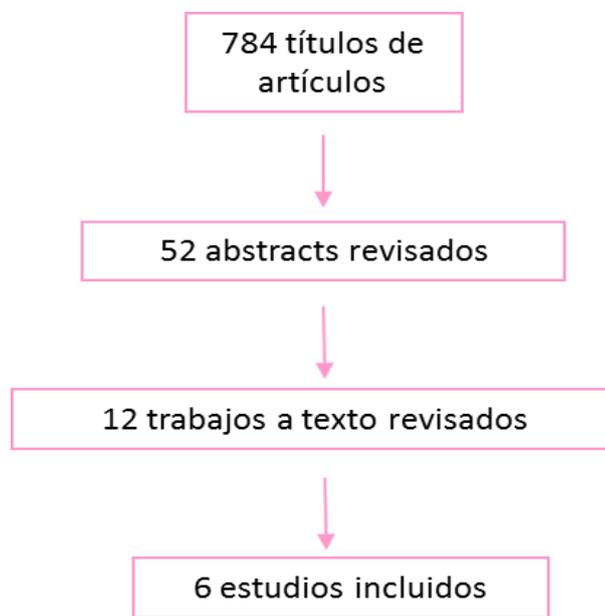


Figura 1: Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática

Descripción de los estudios:

Esta revisión incluye 4 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2002 y 2015, que comparan clip vs coil, haciendo un total de 2909 pacientes para análisis. Las características principales de esos estudios se encuentran resumidas en la tabla 4.

En todos los estudios los pacientes presentaban una HSA como consecuencia de la rotura de un aneurisma. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento quirúrgico o tratamiento endovascular. Los criterios de selección fueron diferentes entre los distintos estudios. En uno de estos estudios (ISAT)²⁴ los criterios de inclusión eran estrictos: HSA demostrada por TC o punción lumbar que no tuviera una duración superior a 28 días, aneurisma intracraneal demostrado por angiografía o angioTC que eran considerados los responsables

de la HSA, el tratamiento tenía que estar justificado clínicamente, y los pacientes tenían que dar el consentimiento.

En otro de los estudios (BRAT)²⁵ se incluían a todos los pacientes entre 18 y 80 años ingresados en la UCI con HSA no traumática aguda (confirmada por TC o punción lumbar), no habían pasado más de 14 días desde la hemorragia y los pacientes tenían que dar el consentimiento.

Y en dos^{26,27} de los estudios analizados se incluían a todos los pacientes con HSA aguda admitidos en el servicio de neurocirugía.

Es destacable que, mientras 3 estudios^{25,26,27} fueron por intención de tratar, en el otro²⁴, para la inclusión del paciente, tanto en neurocirujano como el intervencionista tenían que estar de acuerdo en que ambas técnicas eran factibles previo a la aleatorización.

La evaluación de los resultados se realizó mediante la escala de Rankin modificada²⁸, considerándose mal grado los valores comprendidos entre 3 y 6. En un estudio^{26,29} se utilizó la escala Glasgow Outcome Score³⁰

El resultado funcional al año se obtuvo en los cuatro estudios analizados. En dos de los estudios además tenemos resultados a los 6 años^{31,32}

	ISAT	BRAT	KOIVISTO	Z-Q Li, Q-H Wang 2012
Periodo	12/09/1994-1/05/2002	Marzo de 2003-Enero de 2007	1/02/1995-31/08/1997	Abril 2005- Febrero 2009
Tiempo entre hemorragia y procedimiento	< 28 días	< 14 días	< 72 horas	< 72 horas
Pacientes evaluados para la inclusión	9559	725	242	192
Pacientes seleccionados	2143	471	109	186
Edad media de los pacientes	Cirugía: 52 Endovascular: 52	Cirugía: 53 Endovascular 54	Cirugía: 50 Endovascular 49	Cirugía: 54 Endovascular: 55
Tratamiento endovascular	1073	233	52	94
Tratamiento quirúrgico	1070	238	57	92
Cruces de tratamiento: endovascular a cirugía	9	75	12	
Cruces de tratamiento: cirugía a endovascular	38	4	4	
WFNS: buen grado	2018 (94,2%)	380 (80,7 %)	93 (85,3%)	117 (62,9%)
WFNS: pobre grado	94 (5,8%)	91 (19,3%)	16 (13,7%)	69 (37,09%)

Tabla 4: Resumen de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el estudio

La tabla 5 presenta las puntuaciones asignadas a cada uno de los aspectos de calidad de artículos publicados

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total
ISAT	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	20
ISAT 6 años	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	20
BRAT	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	18
BRAT 6 años	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	18
Z-Q Li 2012	1	0	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	16
KUOPIO	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	20

CRITERIOS DE CALIDAD METODOLOGICA: 1. Título y resumen, 2. Antecedentes, 3. Participantes, 4. Intervención, 5. Objetivos, 6. Resultados, 7. Tamaño muestral, 8. Generalización de la secuencia aleatoria, 9. Asignación oculta, 10. Implementación, 11. Cegado, 12. Métodos estadísticos, 13. Flujo de participantes, 14. Reclutamiento, 15. Datos basales, 16. Números analizados, 17. Resueltos y estimación, 18. Análisis auxiliares, 19. Eventos adversos, 20. Interpretación, 21. Generalización, 22. Evidencia

Tabla 5: Evaluación metodológica de los seis estudios incluidos en el metaanálisis

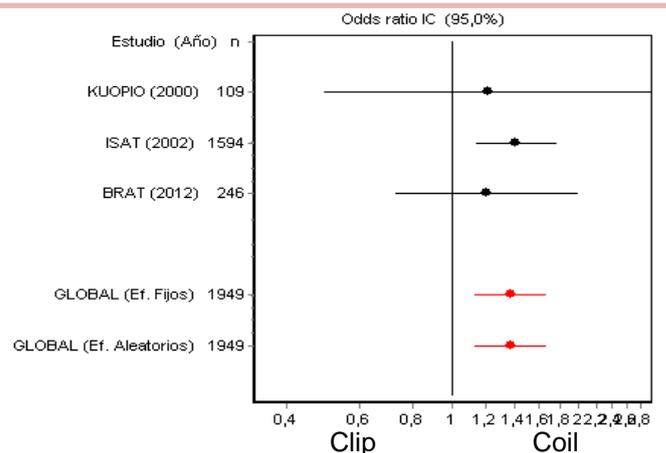
Análisis estadístico de la revisión sistemática

Hemos dividido la revisión sistemática en tres partes. En la primera parte hemos reunido los resultados clínicos al año (objetivo fundamental), en la segunda parte los resultados clínicos obtenidos a los seis años y en la tercera parte los resultados clínicos de los artículos que especifican los resultados en pacientes con bajo grado clínico antes de recibir tratamiento.

Resultados clínicos al año: en la figura 2 se puede observar el grafico de efectos del metaanálisis que compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento endovascular de la HSA producida por aneurismas cerebrales rotos, siendo la medida de resultado evaluada la supervivencia sin discapacidad en un año, medido por la escala Rankin modificada en dos de los artículos^{24,25} y por GOS en otro^{26,29}. La odds ratio global fue de 1,3747 (IC 95 = 1,1277-1,6759) a favor del tratamiento endovascular. El resultado de la prueba de heterogeneidad no fue significativo (p 0,8128). (Figura 3). La prueba de Egger no mostró sesgos de publicación. (Figura 4)

	OR	IC (95%)
ISAT	1,4208	1,1379-1,7740
BRAT	1,2076	0,7309-1,9953
KUOPIO	1,2135	0,4943-2,9792
	1,3747	1,1277-1,6759

Figura 2: Metaanálisis de supervivencia sin discapacidad funcional a un año



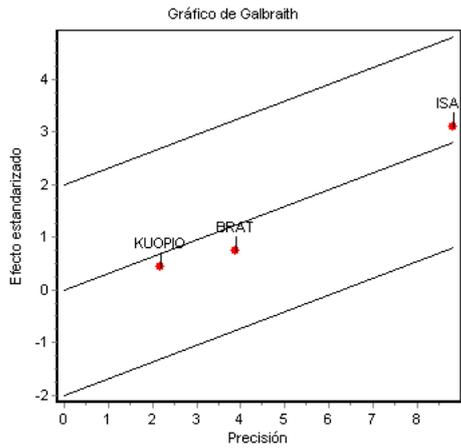


Figura 3: Grafico de Gallbraith para evaluar la heterogeneidad

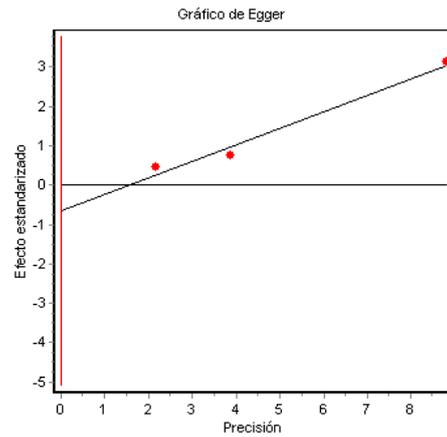
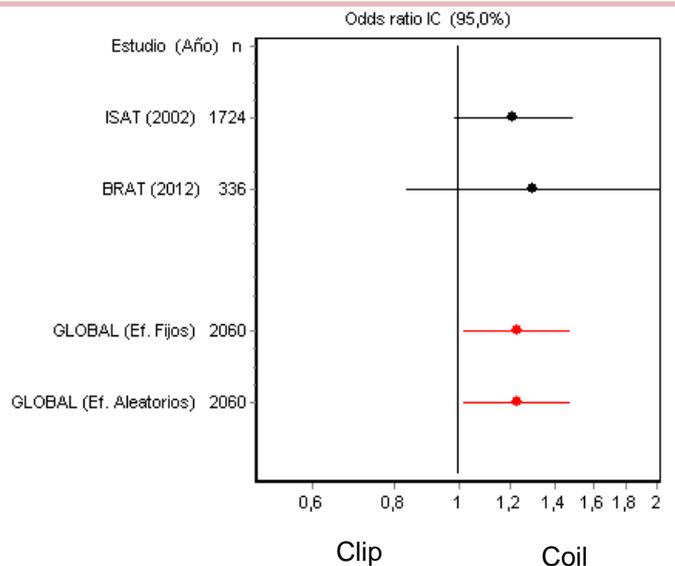


Figura 4: Grafico de Egger para la evaluación de los sesgos de publicación

Resultados clínicos obtenidos a los 6 años: en la figura 5 se puede observar el grafico de efectos del metaanálisis que compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento endovascular de la HSA producida por aneurismas cerebrales rotos, siendo la medida de resultado evaluada la supervivencia sin incapacidad a los seis años, medido por la escala Rankin modificada en dos de los artículos^{31,32} En esta grafica se puede comprobar que en uno de los estudios³¹ el beneficio del tratamiento endovascular perdió su significación estadística. En comparación con los datos obtenidos al año, se aprecia una disminución del efecto con valores al límite de la significación.

	OR	IC (95%)
ISAT	1,2142	0,9875-1,4931
BRAT	1,3003	0,8361-2,0222
	1,2293	1,0194-1,4824

Figura 5: Metaanálisis de supervivencia sin discapacidad funcional a los 6 años



Resultados clínicos de pacientes de mal grado clínico a un año:

En la figura 6 se puede observar el grafico de efectos del metaanálisis que compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento endovascular de la hemorragia subaracnoidea producida por aneurismas cerebrales rotos en pacientes que presentan un mal grado clínico antes de recibir tratamiento, siendo la medida de resultado evaluada la supervivencia sin incapacidad al año, medido por la escala GOS en uno^{26,29} de los estudios y por la escala de Rankin modificada en otro²⁷. La odds ratio global fue de 1,2240 (IC 95= 0,7683-1,9500) y por lo que no se obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en este grupo de pacientes.

El resultado de la prueba de heterogeneidad no fue significativo (p 0,8884). (Figura 7).

	OR	IC (95%)
CHINOS (ZQ, Li)	1,2076	0,7309-1,9953
KUOPIO	1,3295	0,3826-4,6206
	1,2240	0,7683-1,9500

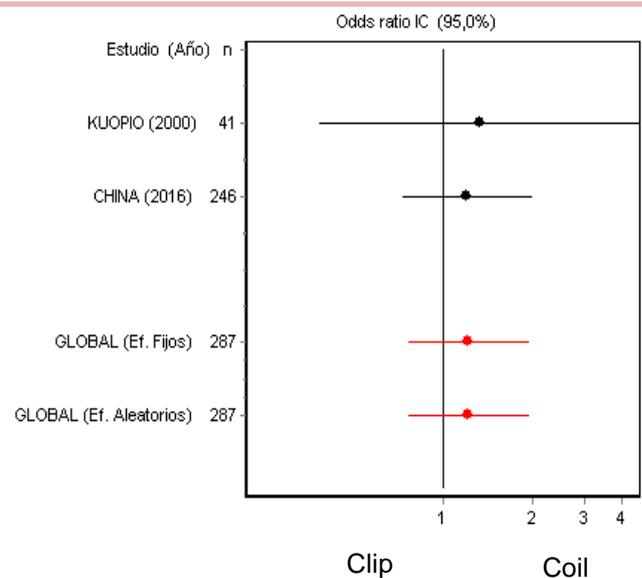


Figura 6: Metaanálisis de bajo grado funcional a un año

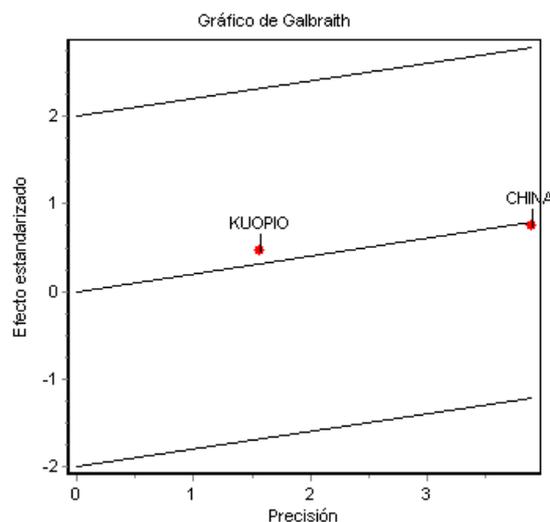


Figura 7: grafico de Gallbraith para evaluar la heterogeneidad

DISCUSION

Los resultados del metaanálisis realizados con los resultados de los estudios encontrados en nuestra revisión sistemática indican que la probabilidad de supervivencia sin discapacidad funcional a un año es superior en pacientes con aneurismas rotos tratados con la técnica de coiling endovascular que tras clipaje quirúrgico. Dados los criterios de selección de nuestro protocolo de selección de artículos, los trabajos de los que se han extraído los datos han sido tres ensayos clínicos aleatorizados^{24,25,27} y un ensayo clínico controlado prospectivo²⁹. En todos estos estudios se compararon los resultados funcionales a un año después de la embolización con coils vs del clipaje quirúrgico para el tratamiento de aneurismas cerebrales rotos.

Ahora bien, hay que destacar que en uno de los estudios (ISAT), el que más potencia presenta en el estudio mediante metaanálisis y por lo tanto el que más influye en los resultados finales por su elevado número de sujetos evaluados, no se diseñó como un ensayo clínico por intención de tratar. La selección de los pacientes se realizó subjetivamente previamente a la aleatorización, por lo que los sesgos poblacionales parecen evidentes. El número de pérdidas respecto de los candidatos fue muy superior a los demás estudios (solo se incluyeron en el estudio a 2143 pacientes de los 9559 examinados) y la población estudiada presenta claras diferencias respecto a la población general de pacientes con HSA: la mayoría de los pacientes tenían un buen grado clínico al inicio del estudio (94% de los pacientes presentaban grados 1-3 de la escala WFNS) y en el 90% los aneurismas tratados eran de pequeño tamaño y circulación anterior, lo cual no se corresponde con la epidemiología general de los casos de hemorragia subaracnoidea.

La publicación de los resultados de ISAT cambió, sobre todo en Europa, la manera de tratar a los aneurismas rotos y se produjo una tendencia favorable hacia el tratamiento endovascular a todos los pacientes, independientemente de su grado clínico y localización del aneurisma, asumiendo que los datos obtenidos en ISAT eran extrapolables a toda la población.

Como respuesta a estas preocupaciones, se planteó un nuevo ensayo clínico por los investigadores del Instituto Neurológico de Barrow, denominado BRAT,

cuyos resultados fueron publicados en 2012. En este estudio se pretendió eliminar el sesgo de selección atribuido a los resultados que se habían obtenido en ISAT realizando un ensayo por intención de tratar. Todos los pacientes que presentaban HSA y que ingresaban en su centro durante el periodo del estudio fueron asignados por los investigadores aleatoriamente de manera alterna a tratamiento endovascular o quirúrgico, por lo que no se modificaba por criterios apriorísticos la población a estudio y los resultados serían más generalizables. En este estudio estaban permitidos los cruzamientos entre los dos tipos de tratamiento a posteriori si el terapeuta consideraba no tratable en su modalidad. En este sentido, fue significativamente superior el número de casos asignados a tratamiento endovascular enviados a clipaje quirúrgico que el cruce contrario. Las conclusiones finales que se obtuvieron en el estudio BRAT fueron similares a las obtenidas en ISAT. El resultado primario de muerte o dependencia (definido por una puntuación mayor de 2 en la escala Rankin modificada) era un 33,7 % en los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico frente al 23,3 % de los pacientes que recibieron tratamiento endovascular. ($p < 0,02$, análisis por intención de tratar).

Ahora bien, estos dos estudios han sido seguidos durante un tiempo más prolongado, y en este aspecto sí han mostrado diferencias entre ambos. En ambos el beneficio del tratamiento endovascular disminuía con el tiempo de seguimiento, pero mientras en el ISAT se mantenía el beneficio del tratamiento con coiling, en el BRAT desaparecía dicho beneficio

En el estudio ISAT se produjeron resangrados durante el primer año en 40 pacientes de 1594 que recibieron tratamiento endovascular y en 33 de los que recibieron tratamiento quirúrgico. Gracias a estos datos podemos comprobar que existe un mayor riesgo de resangrado precoz después del tratamiento endovascular. En BRAT no se produjeron resangrados durante el primer año ni en los pacientes que recibieron tratamiento endovascular ni quirúrgico, esto puede ser debido a la alta tasa de retratamiento. Un 4,49 % de los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico fueron retratados durante el primer año frente al 10,62 % de los pacientes que recibieron tratamiento endovascular. Esto además permitió saber que la tasa de retratamiento era mayor en los

pacientes que recibían tratamiento endovascular (OR 2,57, IC 95% 0,98-6,55; $p=0,03$). Se realizó un seguimiento de los pacientes inscritos en ISAT a los seis años, en este estudio se comprobó que el riesgo de muerte era de un 11% en los que recibían tratamiento endovascular frente a un 14% de los que recibían tratamiento quirúrgico. Este riesgo era significativamente menor en los que recibían tratamiento endovascular, pero la supervivencia sin discapacidad funcional a los seis años era 83% en los que recibían tratamiento endovascular frente a un 82% de los quirúrgicos, por lo que no había diferencias significativas entre los dos grupos. Además se comprobó que existía un aumento del riesgo de resangrado en los pacientes que recibían tratamiento endovascular que en los que recibían tratamiento quirúrgico. Los pacientes inscritos a BRAT también fueron evaluados a los seis años. El resultado primario de muerte o dependencia a los seis años (definido por una puntuación mayor de 2 en la escala Rankin modificada) era del 35% en los que recibieron tratamiento endovascular frente al 41% en los que recibieron cirugía. Esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0,33$). A los seis años tampoco se produjeron resangrados. A los seis años un 4,6% de los que recibieron tratamiento quirúrgico frente al 16,4% de los que recibieron tratamiento endovascular fueron retratados. La diferencia era estadísticamente significativa ($p<0,0001$). Es decir, se comprueba que el principal hándicap del tratamiento con coils respecto del tratamiento mediante clipaje quirúrgico lo representa su mayor tasa de recanalizaciones. Esto plantea importantes implicaciones en cuanto a la elección de uno u otro tratamiento dependiendo de las características del paciente.

Uno de los resultados más sorprendentes de nuestro estudio es la comparación entre ambas técnicas según grado clínico del paciente. Históricamente, se ha considerado que eran mejores candidatos para tratamiento endovascular aquellos que estuvieran en peor condición neurológica. Esto era así considerado porque, mientras en la cirugía abierta, la hinchazón cerebral dificulta el abordaje cisternal hacia las arterias, en el tratamiento endovascular apenas tiene implicaciones técnicas. Sin embargo, en nuestro análisis de subgrupos, el tratamiento mediante embolización con coils parece mostrar mayor beneficio en pacientes en buen grado clínico. Se podría hipotetizar que

el lavado de sangre de las cisternas realizado durante la cirugía abierta pudiese jugar un papel importante en este resultado, pero no hay aún estudios suficientes que lo sustenten.

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática, los resultados obtenidos aplicando técnicas metaanalíticas muestran un resultado funcional a un año es mejor después del tratamiento endovascular con coils que mediante clipaje quirúrgico.

Si se analizan los resultados a los seis años, se aprecia una disminución de la efectividad del tratamiento endovascular frente al quirúrgico, lo cual implica que este dato debería tenerse en cuenta en términos económicos y en lo que afecta a la edad de los pacientes tratados. Esta disminución de la efectividad es consecuencia de la mayor cantidad de recanalizaciones en pacientes tratados endovascularmente, lo que conlleva un mayor riesgo de resangrado y retratamiento del aneurisma.

Si estudiamos a los pacientes en mal grado clínico antes de someterse a la intervención se aprecia que no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. Este dato es de especial interés, pues históricamente se ha considerado a los pacientes de mal grado clínico más subsidiarios de tratamiento endovascular y a los de buen grado al quirúrgico.

En resumen, tras el análisis de los estudios escogidos y considerando sus características metodológicas, consideramos que la decisión sobre cuál es el mejor tratamiento para un aneurisma en el contexto de la HSA debe ser individualizada teniendo en cuenta factores relacionados con el aneurisma y las características del paciente, y debe ser tomada por un equipo capaz de ofrecer ambas soluciones.

BIBLIOGRAFIA

1. Lagares A, Gomez PA, Alén JF, Arikan F, Sarabia R, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: guía de tratamiento del Grupo de Patología Vascular de la Sociedad Española de Neurocirugía. Neurocirugía. 2011;(22):93-115

2. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009; 40(3):994-1025
3. De Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, and Psychiatry*. 2007;78(12):1365-1372
4. 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. *The Lancet Neurology*. 2009; 8(7):635-642
5. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2013;35(2):93-112
6. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(2):249-278
7. Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, et al. Menstrual and reproductive factors for subarachnoid hemorrhage risk in women: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke*. 2001;32(12):2841-2844
8. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*. 1996;27(4):625-629.
9. Unidad Neurovascular Rio Hortega [internet]. Valladolid, España: Unidad de patología Neurovascular [citado el 8 marzo 2017]. Disponible desde: <http://www.unidad-neurovascular-rio-hortega.com>
10. Gorelick PB, Hier DB, Caplan LR, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease. *Neurology*. 1986;(36):1445-1450
11. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A: Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991;(84):277-281

12. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Eng J Med.* 1997;(336):28-40
13. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Lancet.* 1994;(344):590-593
14. Fine B, Singh N, Aviv R, Macdonald RL. Decisions: does a patient with a thunderclap headache need a lumbar puncture? *CMAJ [internet].* 2012 [citado 8 de marzo 2017];184:555-556. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3307560/>
15. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2007;(369):306-318.
16. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ [internet].* 2011 [citado 8 de marzo 2017];(343):d4277. Disponible desde: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4277>
17. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of new-generation computed tomography in subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med.* 1996;(3):16-20
18. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, et al. Detection of subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2002;96(4):684-689
19. Villablanca JP, Martin N, Jahan R, et al. Volume-rendered helical computerized tomography angiography in the detection and characterization of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2000; 93(2):254-264
20. Hunt W E, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg.* 1968;28(1):14-20.
21. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988;68(6):985-986.
22. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001;32(9):2012-2020.

23. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, et al. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ*. 2008; 337.
24. Molyneux A, Kerr R, Stration I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular aneurysms: a randomized trial. *Lancet*. 2002; 360(9342):1267-1274
25. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, et al. The barrow ruptured aneurysm trial. *J Neurosurg*. 2012;116(1):135-144
26. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, et al. Ruptured intracranial aneurysms; acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils-a prospective randomized study. *Radiology* 1992;211:325-336
27. Li Z-Q, Wang Q-H, Chen G, et al. Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Int Med Res*. 2012; 40(6): 2145-2151
28. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurol*. 2006;5(7):603-612
29. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, et al. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms: a prospective randomized study. *Stroke* 2000;31(10):2369-2377
30. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-484.
31. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The barrow ruptured aneurysm trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015; 123(3): 609-617
32. Molyneux A, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death or dependence and standardized mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009;8(5):427-433



Revisión Sistemática: CLIPAJE/EMBOlizACION de ANEURISMAS CEREBRALES ROTOS

Autora: Rocío López Herrero.

Tutora: D^a. M^a Rosario Sarabia Herrero

Cotutor: D. Ignacio Arrese Regañón

INTRODUCCION

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una extravasación de sangre al espacio subaracnoideo. La causa más frecuente de HSA espontánea es la ruptura de una aneurisma cerebral, llegando a suponer el 70% de los casos. La incidencia de la HSA aneurismática en nuestro medio es de 5-10/100.000habitantes/año. Esta incidencia ha permanecido estable durante las últimas décadas.

El principal tratamiento para el cierre del aneurisma durante muchos años fue el tratamiento quirúrgico abierto mediante clipaje del cuello aneurismático, pero gracias a la introducción de los coils de platino desmontable, en 1990 apareció el tratamiento endovascular que consiste en un cateterismo selectivo del aneurisma y su relleno con espirales hasta ocupar la totalidad de la dilatación.

OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es la realización de un meta-análisis a partir de una revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados publicados para evaluar los resultados comparando ambas modalidades de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó una revisión sistemática de estudios aleatorizados de la literatura que comparasen el tratamiento endovascular con coils respecto del clipaje quirúrgico.

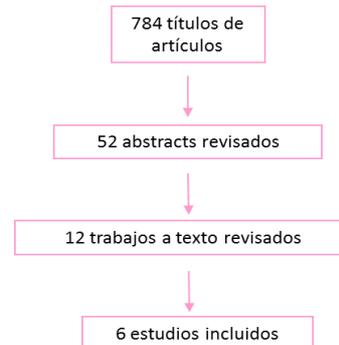


Tabla 1: Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática

RESULTADOS

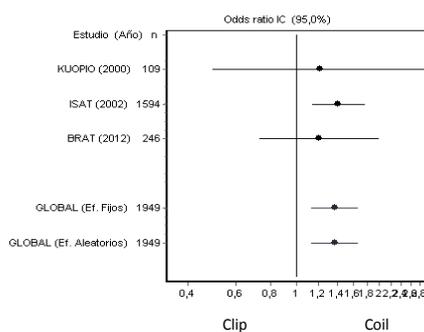


Figura 1: Metaanálisis de supervivencia sin discapacidad funcional a un año

La OR global fue 1,3747 (IC 95%=1,1277-1,6759) a favor del tratamiento endovascular

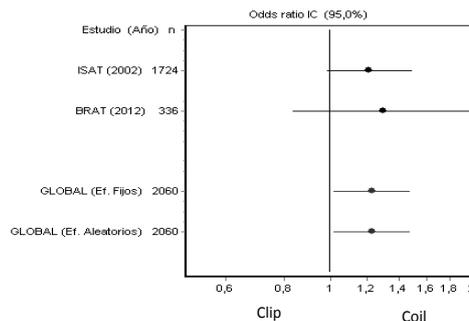


Figura 2: Metaanálisis de supervivencia sin discapacidad funcional a los seis años

En BRAT el beneficio del tratamiento endovascular perdió su significación estadística (OR 1,3003 IC 95% 0,8361-2,0222). En comparación con los datos obtenidos al año, se aprecia una disminución del efecto con valores al límite de la significación (OR 1,2293 IC 95% 1,0194-1,4824)

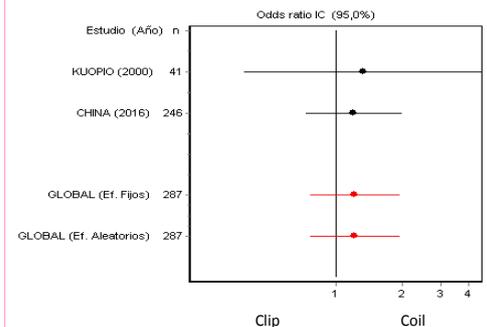


Figura 3: Metaanálisis de supervivencia sin discapacidad en pacientes con bajo grado funcional clínico

La OR global fue de 1,2240 (IC 95% 0,7683-1,9500), no se obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en este grupo de pacientes

DISCUSION Y CONCLUSIONES

- El resultado funcional a un año es mejor con tratamiento endovascular, a pesar de que existe mas riesgo de resangrado y retratamiento del aneurisma después de la embolización
- En el análisis de los resultados a los seis años se aprecia una disminución de la efectividad del tratamiento endovascular , consecuencia de la mayor cantidad de recanalizaciones en estos pacientes.
- Si analizamos a los pacientes con bajo grado funcional antes de someterse a la intervención, no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.
- La decisión sobre cual es el mejor tratamiento debe ser individualizada teniendo en cuenta factores relacionados con el aneurisma, las características del paciente y debe ser tomada por un equipo capaz de ofrecer ambas soluciones.

