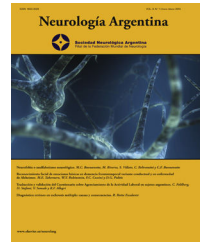




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

¿La prevalencia de aneurismas cerebrales cambia con la altitud geográfica? Estudio retrospectivo en Ecuador

Braulio Martínez-Burbano, Joselyn Miño Zambrano y Francisco Caiza-Zambrano*

Departamento de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2023

Aceptado el 19 de abril de 2023

On-line el 2 de junio de 2023

Palabras clave:

Aneurisma intracraneal
Hemorragia subaracnoidea
Altura
Accidente cerebrovascular

R E S U M E N

Introducción: La prevalencia de los aneurismas cerebrales varía entre el 2 y el 4% en la población general. Estudios sugieren que vivir en regiones de altura (> 2.500 msnm) reduce el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular. Sin embargo, la prevalencia de aneurismas cerebrales y el riesgo de rotura de los mismos en poblaciones de altura aún no se han determinado.

Objetivo: Estimar la prevalencia de aneurismas cerebrales en la población atendida en el servicio de Neurología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, ciudad localizada a 2.850 msnm.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de aneurisma cerebral atendidos entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018, con códigos CIE-10 I67.1 e I60.0. Se analizaron las variables demográficas e imagenológicas.

Resultados: Se atendieron 8.390 pacientes, de los cuales 450 tuvieron diagnóstico de aneurisma cerebral. La prevalencia en el período de 9 años fue del 5,3%, fue mayor en las mujeres y en edades comprendidas entre los 50 y 59 años. El 76,5% fueron aneurismas únicos. El 4,3% fueron aneurismas rotos y el 1,04% fueron no rotos. Los aneurismas pequeños (< 7 mm) fueron los más frecuentes.

Conclusión: La prevalencia y las características de los aneurismas cerebrales en los pacientes atendidos en Quito, una ciudad de altura, fueron similares a lo reportado en la literatura mundial. Se recomienda desarrollar estudios de mayor jerarquía para determinar la influencia de la altura geográfica en la epidemiología de esta enfermedad.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pancho-jcz@hotmail.com (F. Caiza-Zambrano).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.04.001>

1853-0028/© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Does the prevalence of cerebral aneurysms change with geographic altitude? A retrospective study in Ecuador

A B S T R A C T

Keywords:

Intracranial aneurysm
Subarachnoid hemorrhage
High altitude
Stroke

Introduction: The prevalence of cerebral aneurysms varies between 2% and 4% in the general population. Studies suggest that living in high altitude regions (>2500 m) reduces the risk of developing a stroke. However, the prevalence of cerebral aneurysms and the risk of their rupture in high-altitude populations have not yet been determined.

Objective: To estimate the prevalence of cerebral aneurysms in the population treated at neurology department of the Carlos Andrade Marín Hospital in Quito (city located at 2850 m).

Patients and methods: Retrospective observational study, in patients older than 18 years with a diagnosis of cerebral aneurysm treated between January 1, 2010 and December 31, 2018, with ICD-10 codes I67.1 and I60.0. Demographic and imaging variables were analyzed.

Results: A total of 8390 patients were attended, of which 450 were diagnosed with cerebral aneurysm. The prevalence in the 9-year period was 5.3%, it was higher in women and in ages between 50 and 59 years. A single aneurysm was identified in 76.5% of cases, 4.3% were ruptured aneurysms and 1.04% were unruptured. Small aneurysms (<7 mm) were the most frequent.

Conclusion: The prevalence and characteristics of cerebral aneurysms in patients treated in Quito, a high-altitude city, were similar to those reported in the literature. Further investigations are needed to determine the influence of high altitudes on the epidemiology of this disease.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La incidencia y la prevalencia de aneurismas cerebrales varía alrededor del mundo, y de acuerdo con la población estudiada^{1,2}. Se estima que 10-15 millones de personas en EE. UU. y 15 millones en la Unión Europea están o estarían afectados con esta alteración vascular^{3,4}.

Por lo general, los aneurismas son pequeños, y un gran porcentaje nunca se rompe durante todo el curso de la vida de una persona⁵. Existen aneurismas que son hallados de forma incidental (aneurismas no rotos), mientras que cuando se rompen habitualmente conllevan a una hemorragia subaracnoidea⁶.

La incidencia de hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática en América Latina es baja (4,2/10.000 personas/año) mientras que es muy alta en países como Japón (22,7/100.000 personas/año) y Finlandia (19,7/100.000 personas/año). En estos países, pese a una mayor prevalencia de aneurismas cerebrales, no se objetivó un aumento de la tasa de sangrados comparativamente con otras regiones^{7,8}. En Ecuador no se conoce la prevalencia e incidencia de aneurismas cerebrales^{9,10}.

La altitud geográfica se divide en: baja, 500-2.000 m sobre el nivel del mar (msnm); moderada, 2.000-3.000 msnm; alta, 3.000-5.500 msnm o extrema, sobre los 5.500 msnm¹¹. En la altura (considerada superior a los 2.500 msnm), las respuestas fisiológicas pueden representar desafíos para el cuerpo humano¹². Algunos estudios sugieren que vivir en regiones de altura reduce el riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular o morir a causa de él^{13,14}; sin embargo, la frecuencia de hemorragia intracraneal, la prevalencia de aneurismas y el

riesgo de rotura de los mismos en poblaciones de altura aún no se ha determinado^{11,12}.

El objetivo del presente trabajo fue estimar la prevalencia de aneurismas cerebrales en la población atendida en el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM), un centro de referencia nacional de Ecuador y que se encuentra en Quito, ciudad localizada en la región andina a una altitud de 2.850 msnm.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2018. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años y diagnóstico definitivo de aneurisma cerebral mediante angiografía por sustracción digital (ASD). Criterios de exclusión: pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral no comprobados con ASD, datos epidemio-demográficos no registrados o perdidos, pacientes no nacidos en el Ecuador y pacientes con diagnóstico de aneurisma de causa infecciosa (micóticos) o traumática (disecantes).

Se identificó el diagnóstico de ingreso y egreso de los pacientes mediante los códigos de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10): I67.1 (aneurisma cerebral) e I60.0 (HSA) de la historia clínica electrónica. Se obtuvo de cada paciente: edad (categorizada en rangos de 10 años), género, factores de riesgo conocidos para el desarrollo de aneurisma cerebral (hipertensión arterial, tabaquismo, alcoholismo, antecedentes familiares de sangrado cerebral y enfermedades de tejido conectivo), datos del/los aneurismas

Tabla 1 – Factores de riesgo identificados en los pacientes con aneurisma cerebral

	Total N = 447 n (%)	Aneurismas rotos N = 360 n (%)	Aneurismas no rotos N = 87 n (%)
Sin factores de riesgo	227 (50,8)	182 (50,6)	45 (51,7)
1 factor de riesgo			
HTA	186 (41,6)	151 (41,9)	35 (40,2)
Fumador	7 (1,6)	7 (1,9)	—
AF aneurisma o HSA	4 (0,9)	—	4 (4,5)
ETC	2 (0,5)	2 (0,6)	—
Alcohol	7 (1,6)	6 (1,6)	1 (1,2)
2 factores de riesgo			
HTA + fumador	6 (1,3)	5 (1,3)	1 (1,2)
HTA + AF aneurisma o HSA	2 (0,5)	1 (0,3)	1 (1,2)
HTA + ETC	2 (0,5)	2 (0,6)	—
HTA + alcohol	1 (0,2)	1 (0,3)	—
Fumador + alcohol	2 (0,5)	2 (0,6)	—
3 factores de riesgo			
HTA + fumador + alcohol	1 (0,2)	1 (0,3)	—

AF: antecedente familiar; ETC: enfermedad del tejido conectivo; HSA: hemorragia subaracnoidea; HTA: hipertensión arterial.

(localización y tamaño fueron categorizados de acuerdo al score PHASES). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas expresaron como media, frecuencias absolutas, porcentajes y desviación estándar (DE).

La prevalencia cruda se calculó dividiendo el número de casos existentes de pacientes con aneurismas para el número total de ingresos del período en estudio, se expresó como prevalencia de período. Se calculó la prevalencia de acuerdo al género y sin distinción de género por grupos de 10 años, mediante tablas de contingencia. El perfil aneurismático y el género fueron analizados mediante la prueba no paramétrica Chi-cuadrado para variables categóricas, al no existir una distribución normal (el análisis fue por paciente, tomando el aneurisma más grande para todas las variables aneurismáticas). El análisis estadístico fue realizado a través del Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) v. 23.0.

Resultados

Se registró un total de 8390 pacientes ingresados al servicio de Neurología durante el periodo estudiado. Se identificaron 450 pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral. Se excluyeron tres por no cumplir los criterios de inclusión, 447 pacientes entraron al estudio.

Los factores de riesgo identificados en los pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral se resumen en la [tabla 1](#).

Prevalencia de aneurismas cerebrales

Se analizaron 447 pacientes en quienes se encontraron 605 aneurismas. La media de edad al momento de la detección del aneurisma fue de 54,8 años (rango: 18 a 92). La prevalencia de aneurismas cerebrales en el período de 9 años fue del 5,3% (447; 8.390) y fue mayor en mujeres que en varones: 7,1% (296; 4.120) y 3,5% (151; 4.270), respectivamente.

La prevalencia de aneurismas por género y grupos etarios se presenta en la [tabla 2](#).

La tasa de afección aneurismática de acuerdo al género femenino: masculino fue de 1,96: 1 en el grupo general, 1,89: 1 en el grupo de aneurismas rotos y 2,34: 1 en el de no rotos.

La prevalencia de aneurismas únicos y múltiples en nuestra población fue del 4,1% (342; 8.390) y del 1,3% (105; 8.390), respectivamente.

En el grupo de pacientes con aneurismas el 76,5% (342; 447) corresponden a aneurismas únicos y el 23,4% (105; 447) a aneurismas múltiples. La prevalencia de aneurismas múltiples fue del 27,4% (81; 296) y del 15,9% (24; 151) en el género femenino y masculino, respectivamente. Ser mujer y el grupo etario de 50-59 años se asoció con mayor frecuencia a la presencia de aneurismas múltiples (OR: 3,39; IC 95%: 1,11-10,24; p = 0,024) y (OR: 1,99; IC 95%: 1,20-3,29; p = 0,004), respectivamente.

Prevalencia de aneurismas rotos y no rotos

La prevalencia fue del 4,3% (360; 8.390) y del 1,04% (87; 8.390) en aneurismas rotos y no rotos, respectivamente. En el grupo de pacientes con aneurismas el 80,5% (360; 447) correspondieron al grupo de aneurismas rotos y el 19,5% (87; 447) aneurismas no rotos. En el grupo de aneurismas no rotos de acuerdo con el género se encontró que el 20,9% (62; 296) y el 16,6% (25; 151) correspondían al género femenino y masculino, respectivamente. El género no se asoció con la presencia de aneurismas no rotos.

En el grupo de aneurismas rotos el 79,1% (234; 296) y el 15,2% (126; 151) correspondían al género femenino y masculino, respectivamente. El género femenino y la edad comprendida entre 30-39 se asociaron a mayor frecuencia de rotura aneurismática (HSA) (OR: 1,58; IC 95%: 1,24-2,01; p = 0,005).

La prevalencia de aneurismas rotos fue del 5,7% (235/4.120) en mujeres y del 2,9% (125/4.270) en varones, mientras que

Tabla 2 – Prevalencia según el género y grupo etario

Rango edad, años	Personas atendidas en el periodo estudiado			Pacientes con aneurisma cerebral			Prevalencia (%)			Pacientes con aneurismas rotos n (%)	Pacientes con aneurismas no rotos n (%)
	Total	M	F	Total	M	F	Absoluta	M	F		
19-29	709	365	344	28	15	13	3,9	4,1	3,7	22 (78,5)	6 (21,5)
30-39	953	430	523	52	14	38	5,4	3,3	7,3	38 (73)	14 (27)
40-49	1.123	502	621	73	21	52	6,5	4,2	8,4	63 (86,3)	10 (13,7)
50-59	1.390	704	686	113	40	73	8,1	5,7	10,6	96 (84,9)	17 (15,1)
60-69	1.513	804	709	106	38	68	7,0	4,7	9,6	80 (75,4)	26 (24,6)
70-79	1.341	795	546	52	15	37	3,8	1,9	6,7	42 (80,7)	10 (19,3)
≥80	1361	670	691	23	8	15	1,7	1,2	2,2	19 (82,6)	4 (17,4)

F: femenino; M: masculino.

en aneurismas no rotos fue del 1,5% (61/4.120) y del 0,61% (26/4.270) en género femenino y masculino, respectivamente.

Prevalencia por localización de aneurismas

La prevalencia de acuerdo con la localización de aneurismas según el género fue del 28,5% (43; 151) en varones para la arteria cerebral media (ACM) y del 25,6% (76; 296) de la misma arteria en mujeres, mientras que para la arteria carótida interna (ACI) es del 15,2% (23; 151) en varones y del 21,9% (65; 296) de la misma arteria para mujeres.

Prevalencia por tamaños de aneurismas

La prevalencia en la población general de aneurismas pequeños (<7 mm) fue del 3,33% (280; 8.390), medianos (7-19,9 mm) fue del 1,77% (149; 8.390) y grandes y gigantes (≥ 20 mm) fue del 0,21% (18; 8.390). En el grupo de pacientes con aneurismas cerebrales los aneurismas pequeños representaron el 62,6% (280; 447), los medianos el 33,3% (149; 447) y los grandes y gigantes el 4,02% (18; 447), la prevalencia, de acuerdo con el género fue en aneurismas pequeños, medianos y grandes y gigantes del 59,1% (175; 296), del 21,9% (65; 296), del 18,9% (56; 296), respectivamente, en mujeres y del 69,5% (105; 151), del 17,9% (27; 151), del 12,6% (19; 151), respectivamente, en varones.

Los datos sobre localización y tamaño de los aneurismas se muestran en la [tabla 3](#).

Discusión

La prevalencia de aneurismas intracraneales en la población general es de 2-5%^{4,15}. Sin embargo, estos datos varían dependiendo del método de detección utilizado y de la población estudiada. En centros hospitalarios con pacientes, la prevalencia reportada es del 5-8,8% cuando se utilizó angiografía por resonancia magnética (angio-RM)¹⁶, en estudios de población se sitúa entre el 4,3-4,6% a través de autopsia^{17,18} y del 2,7% mediante ASD cerebral^{16,19}. En estudios poblacionales con aneurismas detectados por ASD como en la revisión sistemática y metaanálisis de Vlak, et al., la prevalencia estimada sin restricciones geográficas ni de etnias, en una población sin comorbilidades, se situó en el 3,2% (94.912 pacientes de

21 países)¹⁵. En nuestro estudio la prevalencia fue del 5,3% (mediante ASD).

La prevalencia de aneurismas no rotos en la población general se sitúa en el 2,3%²⁰ según el estudio Róterdam mediante angio-RM, mientras que en estudios de autopsia está entre el 0,4-2%^{17,21}, en nuestro estudio la prevalencia fue de 1,04%.

Según el sexo la prevalencia es del 4,6-7,1% y del 2,9-3,5% para mujeres y varones, respectivamente^{17,18,22}, datos similares a los encontrados en nuestro estudio el 7,1% para mujeres y el 3,5% para varones. Los aneurismas intracraneales son más frecuentes en el sexo femenino tanto en aneurismas rotos como en no rotos²³, en nuestro estudio el 65,3 y el 70,1% correspondieron al sexo femenino en aneurismas rotos y no rotos, respectivamente. La rotura aneurismática (HSA) está más frecuentemente asociada con el sexo femenino^{20,24}, asociación evidenciada también en nuestro estudio.

La prevalencia de aneurismas incrementa con la edad en ambos géneros²⁵, en nuestra serie sin distinción de género la prevalencia incrementó hasta los 59 años, luego de lo cual disminuyó. Al analizar la prevalencia por edad según el género, en los varones no varía pero existe diferencia en el grupo femenino con un pico a los 60-69 y otro a los 40-49 años, 14,5 y 14,3%, respectivamente¹⁷ y en el grupo de 50-60 años en la serie de Harada et al.²⁵, datos algo diferentes de nuestra serie en donde la prevalencia aneurismática fue mayor en el género femenino desde los 30-79 años con significación estadística comparada con el género masculino y dentro del grupo femenino la mayor prevalencia fue en el grupo 50-59 años.

La media de edad de detección de un aneurisma intracraneal por rotura es de 50 años²³, en nuestra serie fue 54,1 años, mientras que la detección en pacientes con aneurismas no rotos se dificulta porque éstos pueden permanecer silentes por períodos largos de tiempo o inclusive no romperse en toda la vida del paciente lo que ocurre hasta en un 50-80% de todos los aneurismas^{26,27}, en nuestra serie hasta el momento del diagnóstico el 40,4% del total de aneurismas en 447 pacientes correspondieron a aquellos aún no rotos; en series de aneurismas no rotos detectados por angiografía por resonancia magnética la media de edad de detección fue 60,2 años²², en nuestra serie la media de edad de detección de aneurismas no rotos fue 57,3 años.

En el estudio PHASES el grupo de edad con mayor cantidad de aneurismas es el ≥ 70 años con el 60%, otorgando un punto

Tabla 3 – Características aneurismáticas según el género y la edad

Rango de edad, años		Mujeres n = 296				Varones n = 151			
		Aneurismas n (%)				Aneurismas n (%)			
		Únicos 215 (72,6)	Múltiples 81 (27,4)	Rotos 234 (79)	No rotos 62 (21)	Únicos 127 (84,1)	Múltiples 24 (15,9)	Rotos 126 (83,4)	No rotos 25 (16,6)
19-29		13	1	10	4	13	2	13	2
30-39		28	10	24	14	13	1	14	0
40-49		39	13	45	7	17	4	18	3
50-59		53	20	59	14	36	4	37	3
60-69		47	21	56	12	30	8	24	14
70-79		26	11	28	9	12	3	14	1
≥ 80		9	5	12	2	6	2	6	2
Localización n (%)						Localización n (%)			
		ACI 65 (21,9)	ACM 76 (25,7)	Otra arteria 155 (52,4)		ACI 23 (15,2)	ACM 43 (28,5)		Otra arteria 85 (56,3)
19-29		6	0	8		4	3		8
30-39		13	9	16		2	4		8
40-49		10	16	26		2	8		11
50-59		16	20	37		7	12		21
60-69		8	18	42		7	9		22
70-79		8	10	19		1	6		8
≥ 80		4	3	7		0	1		7
Tamaño aneurismático, milímetros n (%)						Tamaño aneurismático, milímetros n (%)			
		< 7 175 (59,1)	7-9,9 65 (22)	10-19,9 41 (13,8)	> 20 15 (5,1)	< 7 105 (69,5)	7-9,9 27 (17,9)	10-19,9 16 (10,6)	> 20 3 (2)
19-29	11	2	1	—	12	2	1	—	
30-39	26	7	4	1	8	4	2	—	
40-49	34	13	4	1	17	2	1	1	
50-59	49	13	8	3	27	7	5	1	
60-69	33	20	8	7	25	7	5	1	
70-79	17	7	11	2	11	2	2	—	
≥ 80	5	3	5	1	5	3	—	—	
ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media.									

ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media.

en la construcción del score², en nuestro estudio el grupo en donde es más frecuente la presencia de aneurismas es el de ≥ 50 años con el 42,6%.

La edad de detección de un aneurisma también varía de acuerdo con el sexo, en series de HSA aneurismática, la media de edad en el sexo femenino es mayor que en el masculino (56,6/51,9 años respectivamente)²⁸, similar a lo encontrado en nuestro trabajo (55,3/53,6 años en mujeres y varones, respectivamente), mientras que la media de detección en aneurismas no rotos en nuestra serie fue 59,7 y 52,6 para varones y mujeres, respectivamente.

Los aneurismas pequeños son los más frecuentes^{1,15,18,25}, similar a nuestros hallazgos. La prevalencia de aneurismas únicos es mayor que los múltiples^{22,25,29}, datos iguales a nuestra serie, en muchas series de aneurismas múltiples del 16,5-21,3% de pacientes son portadores de ≥ 2 aneurismas^{17,25,30}, en nuestra serie constituyó una cifra algo mayor del 23,4%. Los aneurismas múltiples también son más frecuentes en el género femenino^{24,30,31}, similar a nuestros hallazgos (OR: 1,99; IC 95%: 1,20-3,29; $p = 0,004$).

En cuanto a la localización aneurismática los 2 sitios más frecuentes reportados en la literatura son ACM y ACI, en algunas series más frecuente la primera localización³²⁻³⁵ y en otras la segunda localización^{1,15,24,28,36}. En nuestro estudio la localización más frecuente fue ACM, seguida de ACI. Según el género las mujeres tienen mayor prevalencia de aneurismas de ACI y los varones de ACM²⁵, diferente a nuestro estudio donde la ACM fue más frecuente en los 2 géneros.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo y que analizó la población de un solo centro. Si bien el HECAM es un centro de referencia nacional y es probable que la población estudiada se aproxime una muestra representativa, puede haber sido afectada por el sesgo de referencia. Es necesario realizar un estudio multicéntrico que incluya poblaciones ubicadas a diferentes alturas (idealmente incluyendo varios países de la región) para poder demostrar conclusiones más sólidas sobre la posible influencia de la altitud geográfica en esta enfermedad.

Conclusiones

La prevalencia y características de los aneurismas cerebrales en los pacientes atendidos en Quito, una ciudad de altura, son similares a lo reportado en la literatura mundial. En el 50,8% de pacientes con diagnóstico de aneurisma cerebral no se identificaron comorbilidades o factores de riesgo conocidos para desarrollar esta patología. Se necesitan estudios más amplios para determinar la influencia de la altura geográfica en esta condición.

Consideraciones éticas

El protocolo para la realización del presente trabajo fue presentado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, autorizando el uso de la información. Se garantizó el anonimato total de los pacientes, así como la protección de sus datos personales.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med*. 1998;339:1725-33, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199812103392401>.
2. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, 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;13:59-66, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1).
3. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76:588-97, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0006>.
4. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piegras DG, et al. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362:103-10, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13860-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13860-3).
5. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355:928-39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052760>.
6. Martínez BA, Miño JE, Caiza FJ. Perfil clínico de los pacientes con aneurismas cerebrales atendidos en el Hospital Carlos Andrade Marín. *Cambios*. 2021;20:5-11, <http://dx.doi.org/10.36015/cambios.v20.n2.2021.702>.
7. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015;27:222-40, <http://dx.doi.org/10.1097/ANA.0000000000000130>.
8. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1365-72, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.117655>.
9. Peña-Tapia PG, Rodas-López MF. Comunicado de 62 aneurismas cerebrales clipados en el Hospital Regional Docente Vicente Corral Moscoso de la ciudad de Cuenca, Ecuador. *Rev Neurol*. 2003;37:430, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.3705.2003155>.
10. Samaniego EA, Roa JA, Martinez-Burbano B, Ortega-Gutierrez S, Hasan DM, Jibaja M, et al. Angiographic Features of Intracranial Aneurysms in Ecuador. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:761-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.020>.
11. Falla M, Giardini G, Angelini C. Recommendations for traveling to altitude with neurological disorders. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021;13,

- <http://dx.doi.org/10.1177/117957352111053448>, 117957352111053448.
12. Parati G, Agoni P, Basnyat B, Bilo G, Brugger H, Coca A, et al. Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: A joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J*. 2018;39:1546–54, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx720>.
 13. Ortiz-Prado E, Cordovez SP, Vasconez E, Viscor G, Roderick P. Chronic high-altitude exposure and the epidemiology of ischaemic stroke: A systematic review. *BMJ Open*. 2022;12:e051777, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051777>.
 14. Burtcher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: A narrative review. *Aging Dis*. 2013;5:274–80, <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0500274>.
 15. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70109-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70109-0).
 16. Kim BS. Unruptured Intracranial Aneurysm: Screening Prevalence and Risk Factors. *Neurointervention*. 2021;16:201–3, <http://dx.doi.org/10.5469/neuroint.2021.00451>.
 17. Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, et al. Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama study. *Stroke*. 1999;30:1390–5, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.30.7.1390>.
 18. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: A systematic review. *Stroke*. 1998;29:251–6, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.29.1.251>.
 19. Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, et al. Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke*. 1993;24:1850–6, <http://dx.doi.org/10.1161/01.str.24.12.1850>.
 20. Cras TY, Bos D, Ikram MA, Vergouwen MD, Dippel DW, Voortman T, et al. Determinants of the Presence and Size of Intracranial Aneurysms in the General Population: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2020;51:2103–10, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029296>.
 21. Raps EC, Rogers JD, Galetta SL, Solomon RA, Lennihan L, Klebanoff LM, et al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. *Arch Neurol*. 1993;50:265–8, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1993.00540030031010>.
 22. Jeon TY, Jeon P, Kim KH. Prevalence of unruptured intracranial aneurysm on MR angiography. *Korean J Radiol*. 2011;12:547–53, <http://dx.doi.org/10.3348/kjr.2011.12.5.547>.
 23. Fréneau M, Baron-Menguy C, Vion AC, Loirand G. Why Are Women Predisposed to Intracranial Aneurysm? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:815668, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2022.815668>.
 24. Fuentes AM, Stone McGuire L, Amin-Hanjani S. Sex Differences in Cerebral Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2022;53:624–33, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037147>.
 25. Harada K, Fukuyama K, Shirouzu T, Ichinose M, Fujimura H, Kakumoto K, et al. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms in healthy asymptomatic Japanese adults: Differences in gender and age. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155:2037–43, <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-013-1841-7>.
 26. Hackenberg KAM, Hänggi D, Etminan N. Unruptured Intracranial Aneurysms. *Stroke*. 2018;49:2268–75, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021030>.
 27. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:954954, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/954954>.
 28. Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: Analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg*. 2014;121:1367–73, <http://dx.doi.org/10.3171/2014.7.JNS132318>.
 29. Bhogal P, AlMatter M, Hellstern V, Ganslandt O, Bäßner H, Henkes H, et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. *Surg Neurol Int*. 2018;9:1, <http://dx.doi.org/10.4103/sni.sni.339.17>.
 30. Jabbarli R, Dinger TF, Darkwah Oppong M, Pierscianek D, Dammann P, Wrede KH, et al. Risk Factors for and Clinical Consequences of Multiple Intracranial Aneurysms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49:848–55, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020342>.
 31. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: Determining the site of rupture. *J Neurosurg*. 1985;63:342–8, <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1985.63.3.0342>.
 32. Júnior JR, Telles JPM, da Silva SA, Iglesias RF, Brigido MM, Pereira Caldas JGM, et al. Epidemiological analysis of 1404 patients with intracranial aneurysm followed in a single Brazilian institution. *Surg Neurol Int*. 2019;10:249, <http://dx.doi.org/10.25259/SNI.443.2019>.
 33. Costa LB, Morais JV, Andrade Ad, Vilela MD, Pontes RP, Braga BP. Surgical treatment of intracranial aneurysms: six-year experience in Belo Horizonte, MG Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:245–9, <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2004000200010>.
 34. Romano Flores L, Nieto A, Corti M, Salas D, Zumstein D, Almeida D, et al. Experiencia quirúrgica en aneurismas cerebrales intervenidos en el IAHULA, Mérida Venezuela, entre Enero de 2008 a Diciembre de 2015. *Avances en Biomedicina*. 2017;6:37–47.
 35. Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;28:2474–82, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1113260>.
 36. Gondar R, Gautschi OP, Cuony J, Perren F, Jägersberg M, Corniola MV, et al. Unruptured intracranial aneurysm follow-up and treatment after morphological change is safe: Observational study and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1277–82, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2016-313584>.