

Nueva generación de stents para el tratamiento de aneurismas cerebrales: *pipeline embolization device* - desviadores de flujo

New generation of stents for the treatment of cerebral aneurysms: pipeline embolization device - flow diverter

Scrivano E¹, Ceratto R¹, Ferrario A¹, Lundquist J¹, Nella R¹, Lylyk P¹

Resumen

La terapia endovascular neurológica ha evolucionado vertiginosamente desde la aparición de los *coils* de platino para la oclusión endovascular de los aneurismas cerebrales, en 1990, y luego de las primeras publicaciones acerca de la factibilidad de colocar *stents*, en sus comienzos cardiológicos para tratar aneurismas y estenosis, entre otras patologías, en 1996.

Hasta hace muy poco tiempo, la principal estrategia de tratamiento endovascular de aneurismas se enfocaba en llenar el saco del aneurisma con materiales. Con el desarrollo de nuevos dispositivos (por ejemplo, los *stents* intracraneales) y mejores materiales de embolización (*coils* de tres dimensiones y líquidos embolizantes), el porcentaje de lesiones susceptibles de tratamiento con técnicas endovasculares se ha incrementado sustancialmente. Sin embargo, nuestra capacidad para lograr una oclusión duradera y completa de los aneurismas sigue siendo, en algunos casos, limitada y los aneurismas de cuello amplio, grandes y gigantes siguen siendo difíciles, con tasas de recurrencia de aproximadamente el 20%.

Durante los últimos 4 años, una nueva generación de dispositivos endovasculares llamados desviadores de flujo se ha desarrollado para el tratamiento de aneurismas. Estos dispositivos se han diseñado para reconstruir a la arteria portadora del aneurisma, y desviar el flujo de sangre a lo largo del curso normal. Idealmente, este desacoplamiento hemodinámico del complejo arteria-aneurisma crea un entorno intra-aneurisma propicio para la trombosis y proporciona el andamiaje sobre el cual la neointima y el endotelio pueden crecer para sellar finalmente el cuello del aneurisma.

En el año 2006 comenzó el ensayo PITA (*pipeline for intracranial treatment of aneurysms*) con el nuevo dispositivo de embolización *pipeline endovascular device* (PED), que representa una nueva generación de implantes endoluminales, diseñada para tratar aneurismas mediante la reconstrucción de la arteria portadora.

El dispositivo de embolización PED es el primero de los considerados desviadores del flujo utilizado en seres humanos. Aunque hay otros dispositivos disponibles, que son anteriores en el desarrollo, los datos existentes respecto de su uso en humanos son muy limitados, en esta revisión, se describen los PED, su modo teórico de acción, aplicaciones potenciales, limitaciones y algunos de los datos preliminares de uso humano.

Palabras clave: *stents desviadores de flujo, aneurismas cerebrales, tratamiento endovascular, pipeline.*

INTRODUCCIÓN

Base teórica para lograr la oclusión aneurismática

Aunque no hay datos en humanos que demuestran la evolución de los cambios histológicos que se producen después de la implantación del *pipeline endovascular device* (PED), los datos clínicos y de imágenes han seguido de

cerca los hallazgos en modelos animales. Nuestra hipótesis es que la reconstrucción de la arteria con el PED se caracteriza por una transición gradual desde la *interrupción del flujo*, la *trombosis del aneurisma*, la *remodelación endovascular* a, en última instancia, la *restauración anatómica curativa*. Las etapas de esta transición se describen a continuación:

- 1. Mecánico-anatómicas.** La interrupción de flujo inmediatamente después de la colocación del dispositivo está inicialmente creada por la cobertura del cuello del aneurisma, lo que crea una ruptura de entrada y salida con la redirección del primer vector de flujo de sangre a lo largo del cuello aneurismático. La interrupción

1. Equipo de Neurocirugía Endovascular y Radiología Intervencionista (ENERI).

Clínica "La Sagrada Familia". CABA, Rep. Argentina.

✉ Correspondencia: Dr. Esteban Scrivano. Av. Del Libertador 6647, (1428) CABA, Rep. Argentina | scrivano@lylyk.com.ar

del flujo se espera que reduzca significativamente las tensiones tangenciales en el fondo de aneurisma.

2. Fisiológicas: trombosis del aneurisma. Días o semanas después de la colocación del PED, la interrupción del flujo dentro del aneurisma induce trombosis. La imagen angiográfica muestra una progresión hacia la oclusión completa, que suele ser completada en un período de días o semanas (pero puede requerir más tiempo en algunos casos). Este período es difícil de predecir, pero en promedio se ha observado la endotelización completa al cabo de seis semanas, aún bajo doble esquema antiagregante plaquetario al que están sometidos todos los pacientes.

3. Biológicas: endotelización y reabsorción del trombo. Una vez que el flujo dentro del saco es eliminado y el aneurisma está totalmente trombosado, la cicatrización se produce en la pared de la arteria. El crecimiento excesivo de tejido endotelial, la neointima, forma un sello permanente, biológico, a través de la arteria.

En este punto, el aneurisma se excluye por completo de la circulación. Una vez que este proceso ha sido completado, la masa de trombos dentro de la aneurisma empieza a reabsorberse, y el efecto de masa provocado por la lesión se disipa.

Hay que destacar que el flujo en las arterias perforantes adyacentes al cuello del aneurisma tratado con PED está impulsado por un gradiente de presión que impulsa el flujo de la arteria principal, de alta presión, a las ramas de presión más baja, por lo que no se corre el riesgo de oclusión de estos pequeños vasos.

La evaluación histológica meses después de su implantación en una aorta de conejo valida este concepto, representando una cobertura continua con el tejido neointimal y neoendotelial sólo interrumpido por defectos de forma de embudo que conducen a los orificios de los vasos colaterales locales.

Teóricamente, la porosidad del PED genera un delicado equilibrio mediante la creación de desviación del flujo suficiente para causar trombosis completa del aneurisma y permite suficiente flujo a través de los intersticios de tal manera que los vasos regionales puedan permanecer permeables.

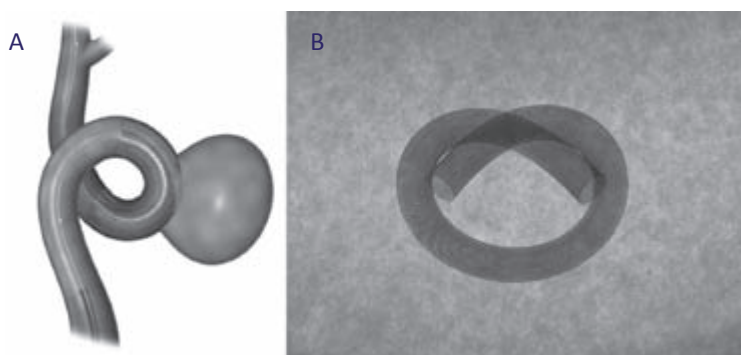


Figura 1. A. Esquema de la colocación del PED en un defecto parietal segmentario, con un aneurisma grande. **B.** Foto del dispositivo.

PIPELINE ENDOVASCULAR DEVICE (PED)

Características

El PED es un *stent* cilíndrico, autoexpandible, construido de 48 hilos entrelazados de cromo-cobalto y platino (**Figura 1**).

Los *struts* miden entre 28 y 33 μm (0,0011–0,0013 pulgadas). El dispositivo está contenido dentro de una vaina y sobre una guía metálica, y requiere para su colocación un microcatéter de un diámetro interior de 0,027 pulgadas.

En la actualidad, los dispositivos disponibles van desde 2,5 a 5 mm de diámetro (en incrementos de 0,25 mm) y 10 a 20 mm de largo (en incrementos de 2 mm). El dispositivo desplegado es muy flexible y se ajusta a la anatomía normal de los vasos, incluso en la anatomía vascular muy tortuosa.

Cuando está totalmente expandido, el PED proporciona aproximadamente 30% de la superficie de área de cobertura. Para aumentar la cobertura de la superficie, varios dispositivos pueden ser superpuestos, así como para abarcar segmentos más largos.

Aplicación clínica

Durante más de 20 años hemos utilizado diferentes materiales de embolización destinados a resolver una patología tan grave como es el aneurisma cerebral (y de éstos, particularmente a aquellos de cuello amplio). Entre los dispositivos empleados se cuentan balones, *coils* de diferentes generaciones, *stents* y ahora los llamados desviadores de flujo.

En la década del '90, el Dr. Peter Kim Nelson desarrolló el *Neuroform*[®], el primer microcatéter con un *microstent* autoexpandible de nitinol, de aplicación en la circulación intracraneana para el tratamiento de los aneurismas. El *stent Neuroform* fue rápidamente incorporado a la práctica diaria. Se logró así, con mayor frecuencia, la reconstrucción de la pared arterial en el sitio de implantación del aneurisma, pero siempre en asociación con *coils*, lo cual en casos era técnicamente difícil o requería desdoblarse el procedimiento; si bien la tasa de recanalización aneurismática bajó cerca de un 50%, se asistía aún al riesgo de tener que volver a tratar determinados aneurismas.

Bases conceptuales de la reconstrucción de la pared arterial

La reconstrucción de la pared arterial representa el tratamiento más fisiológico de los aneurismas cerebrales.

Con esta técnica se consigue un efecto hemodinámico importante en el defecto parietal en el que asienta el aneurisma, lo cual se logra con la colocación de *stent/s* de manera de producir el efecto hemodinámico y biológico:

TABLA 1.

| Pte | Edad | Sexo | Diagnóstico | Localización | Tamaño | Cuello |
|-----|------|-----------|-------------|----------------------------------|-------------|--------|
| 1 | 64 | Masculino | Incidental | Paraoftálmico izquierdo | 14×11 mm | 6 mm |
| 2 | 55 | Femenino | HSA previa | Cavum carotídeo derecho | 6×6 mm | 4 mm |
| 3 | 34 | Femenino | HSA previa | Hipofisario superior izquierdo | 8×7 mm | 8 mm |
| 4 | 50 | Femenino | Incidental | Cavum carotídeo izquierdo | 5×4 mm | 3 mm |
| 5 | 75 | Femenino | Incidental | Dos carótido-cavernoso izquierdo | 7×7 y 10×11 | 5,6 mm |
| 6 | 38 | Femenino | Cefalea | Comunicante posterior derecho | 5×4 mm | 5 mm |

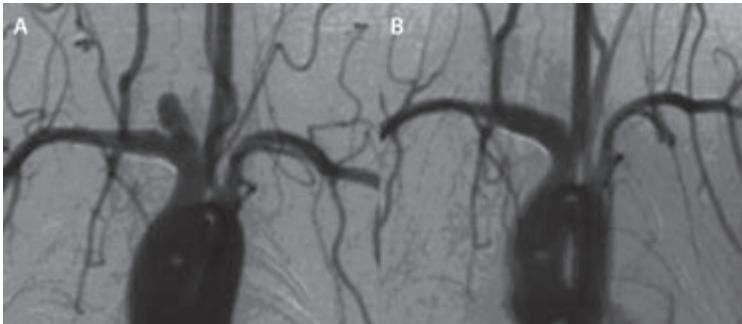


Figura 2. A. Angiografía digital (AD) inmediatamente después de implantar un PED en un modelo de conejo. B. AD al mes. Se observa la oclusión completa del aneurisma y la arteria vertebral derecha permeable.

- **Cambio en la configuración de la pared arterial.** El posible “enderezamiento” de la arteria con la colocación del *stent* altera de manera favorable la dinámica de flujo en el interior del aneurisma.
- **Redirección del flujo.** La presencia del *stent* sobre el cuello del aneurisma produce la disrupción del *jet* en el *inflow*, con reducción de la turbulencia, el estrés en la pared y el “efecto martillo”. La magnitud de estos efectos está en relación directa con la superficie cubierta por el *stent* y depende de la cantidad de metal que éste posee.
- **Crecimiento excesivo de tejido.** La presencia del *stent* a nivel del cuello provee el andamiaje y el estímulo para el sobrecrecimiento del tejido endotelial y neointimal, que crea un remodelamiento biológico en dicha región.

Inicialmente, los *stents* autoexpandibles de uso intracraneano (*Neuroform*, *Cordis Enterprise Vascular Reconstruction Device*) fueron concebidos como coadyuvantes para otros dispositivos y lograron mayor durabilidad en el tratamiento de los aneurismas de cuello ancho. Además, en algunos casos de aneurismas que no pudieron ser tratados con *coils* o clipados se logró la curación utilizando *stents* como monoterapia.

Reconstrucción de la pared arterial con PED

Durante los últimos 4 años, una nueva generación de *stents* autoexpandibles ha sido fabricada con el objeto de reconstruir definitivamente al vaso en el sitio en el que asienta un aneurisma cerebral.

Como ya mencionamos, el único dispositivo de este tipo aplicado en humanos es el *pipeline embolization device* (PED, Chestnut Medical, Menlo Park, CA).

Datos experimentales *in vivo*

Kallmes et al. estudiaron el PED en un modelo animal de conejo y demostraron que un único *stent* colocado sobre el orificio del cuello de un aneurisma era suficiente para inducir la trombosis de la lesión (Figura 2).

En el examen anátomo-patológico se observó que no solamente el aneurisma estaba tromboso, sino que la arteria se encontraba circunferencialmente reconstruida y el PED incorporado a la pared de la arteria y cubierto por una lámina de neointima y endotelio. Estos hallazgos sugieren que el PED no solamente produce la exclusión angiográfica del aneurisma, sino también una cura fisiológica y durable.

Experiencia en ENERI- PITA trial

En este protocolo iniciado en marzo 2006, el PED, utilizado como un dispositivo en investigación, fue implantado en más de 80 pacientes para el tratamiento de aneurismas intracraneanos. En ENERI hemos participado del ensayo PITA (*Pipeline for the Intracranial Treatment of Aneurisms*), estudio multicéntrico, prospectivo, no aleatorizado, y también en el contexto del *Post PITA Buenos Aires Registry*, de acuerdo con las normas regulatorias locales y del Comité de Ética local, luego de haber obtenido el consentimiento informado firmado por cada paciente.

Hemos incluido en este ensayo a 6 pacientes con 6 aneurismas.

Hasta mayo de 2008 habíamos tratado con PED a 53 pacientes con 63 aneurismas, y hasta la fecha se ha tratado a más de 200 pacientes con más de 220 aneurismas.

A modo ilustrativo, en esta revisión enumeraremos a los 6 pacientes tratados inicialmente en el contexto del PITA (Tabla 1).

Se trataron 5 mujeres y un varón, con un promedio de edad de 52,7 años, portadores de siete aneurismas, todos localizados en la circulación anterior. Dos de ellos habían provocado previamente un cuadro de hemorragia subaracnoidea, uno con dos intentos fallidos de clipado quirúrgico, uno había sido tratado con *coils* y se recanalizó en el seguimiento, uno se diagnosticó por cefalea, y tres de ellos fueron incidentales.

El tamaño promedio de los aneurismas fue de 8 mm y el del cuello de 4,7 mm.

Todos los pacientes se encontraban bajo régimen de doble esquema antiagregante plaquetario con clopidogrel 75 mg/día y ácido acetilsalicílico 250 mg/día, al menos 5 días previo al procedimiento y durante un período de un año, al cabo del cual se suspendió el clopidogrel.

En el 100% de los casos de esta muestra se logró la colocación de el/los *stents*; en un solo caso (paciente 5, portadora de dos aneurismas)

se colocaron dos dispositivos en el mismo segmento cavernoso de la arteria carótida interna. En los 5 casos restantes se colocó un solo PED.

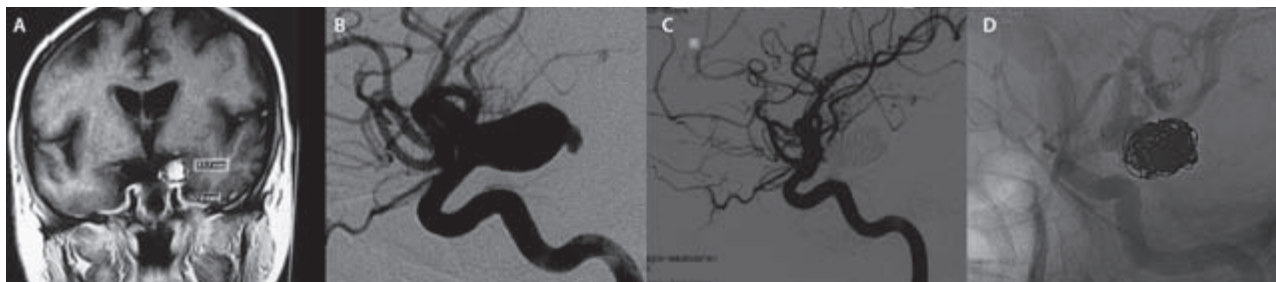
La morbimortalidad de esta muestra, relacionada con el procedimiento, es del 0%.

Todos los pacientes tienen seguimiento clínico a 48 meses, y angiográfico a los 6 meses el 100% de la muestra, tres casos al año y un caso a 42 meses postratamiento.

Ningún caso requirió tratamiento ulterior del aneurisma tratado.

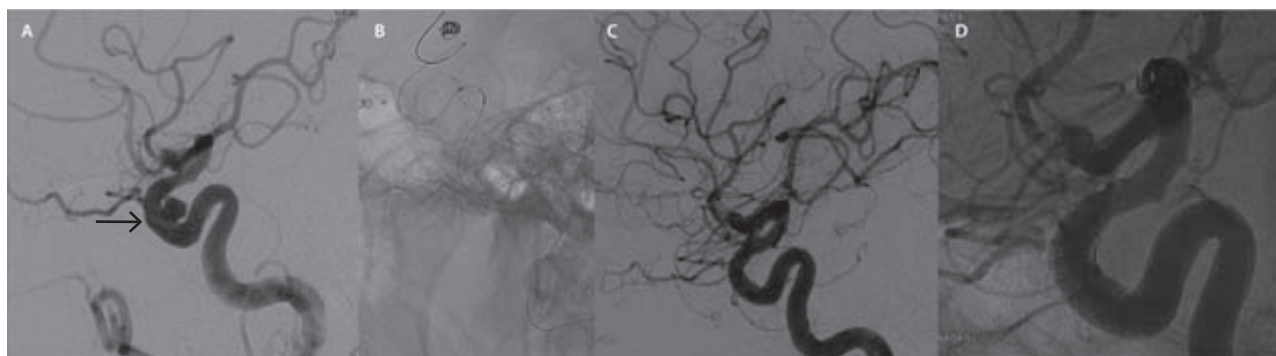
Casos Ilustrativos

Caso 1



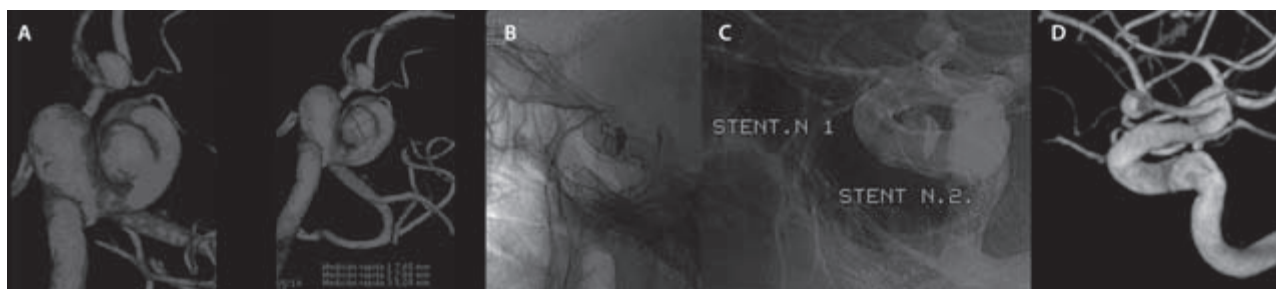
Paciente masculino, 64 años. Cefalea y diplopía, aneurisma supraclinoideo izquierdo, grande, irregular. **A:** RMN. **B:** angiografía digital (AD) vista lateral ACII: se observa el voluminoso aneurisma dirigido hacia atrás, con "bleb" en el fondo del cuerpo, lo cual predice o indica ruptura. **C:** máscara lateral. Se observan los coils intrasaculares y el stent PED cruzando el cuello. **D:** AD de control a los 6 meses: oclusión completa del aneurisma y reconstrucción del defecto parietal.

Caso 2



Paciente femenino, 50 años. Aneurismas cerebrales múltiples. Bifurcación ACI embolizada con coils. Cavum carotídeo tratado con PED. **A:** AD ACII lateral. Se observa el aneurisma cavernoso con cuello amplio (flecha). **B:** máscara lateral durante la colocación del PED. **C:** AD control ACII a los 4 meses. **D:** AD control ACII a los 42 meses del tratamiento.

Caso 3



Paciente femenino, 75 años. Diplopía y paresia del VI par craneal. Aneurismas múltiples: dos sacos en segmento cavernoso izquierdo, y comunicante anterior incidental. **A:** AD con reconstrucción 3D, en la que se observan ambos sacos aneurismáticos en el cavum carotídeo y en el segmento cavernoso. **B:** máscara OAD luego de la colocación de los dos PED telescópicos. **C:** máscara lateral con "el signo del eclipse"; nombre dado a la retención de sustancia de contraste en el interior del aneurisma inmediatamente luego de colocado el PED. **D:** AD 3D ACII OAD 9 meses luego del tratamiento.

Limitaciones

Si bien los resultados obtenidos hasta la fecha son alentadores, existen algunas limitaciones para el uso de PED, que enumeramos:

- **Primero.** Al igual que en la colocación de cualquier dispositivo similar a un *stent*, es imprescindible el doble esquema antiagregante plaquetario para prevenir eventos isquémicos. La duración óptima de la antiagregación no se ha establecido, pero se recomienda un mínimo de seis meses con ambas drogas. Por esta razón, en los pacientes que presentaron hemorragia subaracnoidea, existe una relativa contraindicación para su uso en el período agudo de la hemorragia, por la eventualidad de complicaciones de la patología y requerimiento de procedimientos quirúrgicos (ventriculostomías para tratamiento de hidrocefalia, traqueostomía, etc.).
- **Segundo.** La eficacia del dispositivo para el tratamiento de los aneurismas de bifurcaciones resulta aún incierta, tomando en consideración que muchas veces para estos casos se necesitan dos *stents* en forma de “Y”.
- **Tercero.** La seguridad del PED en vasos ricos en arterias perforantes elocuentes aún permanece desconocida. Los datos disponibles sugieren que el dispositivo es seguro, incluso en casos en los que se ha utilizado más de un PED en el mismo territorio.

CONCLUSIÓN

Los datos de nuestra experiencia en Buenos Aires y de los otros centros que han participado en el desarrollo del PED proporcionan apoyo adicional a la hipótesis de que este dispositivo establece una duradera opción curativa para el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales, incluso para los más difíciles.

Además, indican que un solo PED normalmente proporciona una cobertura suficiente para lograr la reconstrucción de la mayoría de las lesiones, sin necesidad de colocar *coils* simultáneamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raymond J, Guilbert F, et al. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 2003;34:1398-1403.
2. Fiorella D, Kelly ME, Albuquerque FC, Nelson PK. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. *Neurocirugía* 2009; 64:212-217.
3. Fiorella D, Woo HH, Albuquerque FC, Nelson PK. Definitive reconstruction of circumferential, fusiform intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2008;62(5):1115-1120.
4. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 2009; 64:632-642; discusión 642-633.
5. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 2009;64:632-642.
6. Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al. A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. *Am J Neuroradiol* 2009; 30:1153-1158.

ABSTRACT

New generation of stents for the treatment of cerebral aneurysms: pipeline embolization device - flow diverter

Neurological endovascular therapy has evolved rapidly since the advent of platinum coils for occlusion of cerebral aneurysms endosaccular in 1990. With the development of new devices (eg, intracranial stents) and improved embolization materials (three-dimensional coils and liquid embolic), the percentage of injuries has increased substantially with endovascular techniques. However, our ability to achieve a lasting and complete occlusion of aneurysms remains, in some cases, limited on wide neck, large and giant aneurysms, with recurrence rates of approximately 20%. Over the past four years, a new generation of devices called “flow diverter” has been developed for the treatment of aneurysms. These devices have been designed to reconstruct the artery and divert the flow of blood along the normal course. Ideally, this decoupling of the complex hemodynamic-aneurysmal artery creates an environment ripe for intra-aneurysmal thrombosis and provide the scaffolding on which the neointima and endothelium may eventually grow to seal the aneurysm neck. In 2006 the trial began PITA (Pipeline for Treatment of Intracranial Aneurysms) With the new Pipeline embolization device (PED), which represents a new generation of endoluminal stents, designed to treat aneurysms through the reconstruction of the artery. The embolization device (PED) is considered the first of the flow diverter used in humans. Although there are other devices available that are earlier in development, the existing data regarding their use on humans are very limited, and we have no experience with these other devices at the moment. For these reasons, this review describes the PED, its theoretical mode of action, potential applications and limitations, some preliminary data from human use.

Keywords: *flow diverter stents, cerebral aneurysms, endovascular treatment, pipeline.*

Conflictos de intereses: no existen.

7. Lopes DK, Ringer AJ, Boulos AS, Qureshi AI, Lieber BB, Guterman LR, Hopkins LN. Fate of branch arteries after intracranial stenting. *Neurosurgery* 2003;52(6):1275-1278; discusión 1278-1279.
8. AK Wakhloo, tío FO, BB Lieber, et al. Self-expanding nitinol stents in canine vertebral arteries: hemodynamics and tissue response. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:1043-1051.
9. Nelson PK. Pipeline for the intracranial treatment of aneurysms. Presented at International Stroke Conference, New Orleans, LA; February 20-22, 2008.
10. Lylyk P, Pabon B, Ferrario A, et al. New tendency: stent alone as primary therapy for endovascular treatment of intracranial aneurysms. Presented at Society of Neurointerventional Surgery Meeting, Boca Raton, FL; July 27-31, 2009.
11. van Rooij WJ, Sluzewski M. Endovascular treatment of large and giant aneurysms. *Am J Neuroradiol* 2009;30:12-18.
12. Tumialán LM, Zhang YJ, Cawley CM, Dion JE, Tong FC, Barrow DL. Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms: a cautionary report. *J Neurosurg.* 2008;108(6):1122-1129.